

Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб

Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Евгений Львович Насонов
nasonov@irramn.ru

Contacts:
Evgeny Nasonov
nasonov@irramn.ru

Поступила 04.03.14



Е.Л. Насонов – академик РАН, доктор мед. наук, профессор

К крупным достижениям фармакологии XXI в. относится разработка нового класса лекарственных средств, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества (small molecules), предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – тирозинкиназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность цитокинов. Особый интерес представляет тофацитиниб (ТОФА; Tofacitinib, Яквинус; Пфайзер), первый пероральный обратимый ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения ревматоидного артрита (РА). Клиническая эффективность и низкая токсичность ТОФА доказаны в серии РПКИ фазы III, объединенных акронимом ORAL, в которые вошли более 5000 пациентов с РА. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности ТОФА в процессе длительного применения в реальной клинической практике (в том числе в рамках национальных регистров), у пациентов с различными формами РА и коморбидными заболеваниями. Целесообразно проведение «стратегических» исследований ТОФА, спланированных в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели»

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тофацитиниб; ингибиторы JAK.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–221.

NEW APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: TOFACITINIB

E.L. Nasonov

One of the breakthroughs in pharmacology of the XXI century is the development of a new class of drugs, which are low molecular weight (<1 kDa), chemically synthesized substances (small molecules) intended for oral administration. Their point of application is tyrosine kinases, the enzymes involved in regulation of intracellular signaling that determines the biological activity of cytokines. Tofacitinib (TOFA, Tofacitinib, Yakvinus; Pfizer), the first oral reversible inhibitor of JAK approved for treatment of rheumatoid arthritis (RA), is of special interest. The clinical efficacy and low toxicity of TOFA have been proved in a series of phase III randomized placebo-controlled studies, combined under the acronym ORAL, which has included more than 5000 patients with RA. Further research is needed, aimed at assessing the efficacy and safety of TOFA during prolonged use in real-life clinical practice (including through national registers) in patients with various forms of RA and comorbid diseases. It is reasonable to conduct «strategic» research of TOFA, designed in accordance with the concept of goal-directed treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; tofacitinib; JAK inhibitors.

Reference: Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):209–221.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в расшифровке механизмов иммунопатогенеза ревматоидного артрита (РА), что послужило основой для разработки новых подходов к фармакотерапии этого заболевания [1, 2]. По современным представлениям, развитие иммунопатологического процесса при РА характеризуется

активацией клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты), синтезом широкого спектра цитокинов, индуцирующих воспаление, деструкцию хряща и костной ткани [1]. Для лечения РА в настоящее время специально разработано более 10 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих

патологическую активацию клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов) и провоспалительных цитокинов [3, 4]. Однако реальное улучшение прогноза зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА [5, 6], цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели» – Treat to Target) [7–10]. Несмотря на высокую эффективность современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ) [11, 12], и ГИБП [3], фармакотерапия РА нуждается в дальнейшем совершенствовании, в отношении как индивидуализации терапии [13] (персонафицированная медицина), так и создания более эффективных и безопасных противовоспалительных препаратов [14–16]. Немаловажное значение имеет и лекарственная форма препаратов, поскольку, в отличие от стандартных БПВП, ГИБП предназначены только для парентерального введения.

К крупным достижениям фармакологии XXI в. несомненно относится разработка нового класса лекарственных средств, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества (small molecules), предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – киназы – ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность цитокинов [17, 18]. Согласно новой классификации противоревматических препаратов они относятся к «таргетным» БПВП [19]. Основные этапы развития фармакотерапии РА представлены на рис 1.

Напомним, что цитокины – гликопротеиновые молекулы, играющие фундаментальную роль в регуляции иммунной системы. Будучи по своим свойствам гидрофильными молекулами, цитокины не могут проникать через липидный слой биомембран внутрь клеток, поэтому их функция реализуется посредством связывания с соответствующими клеточными рецепторами. Связывание цитокинов с рецепторами запускает процесс фосфорилирования и активации внутриклеточных молекул, осуществляющих трансдукцию цитокин-опосредованных активационных сигналов с клеточных рецепторов к ядру клеток [20–22]. Фосфорилирование (донация отрицательно заряженных фосфатных групп от аденозинтрифосфата – АТФ – клеточным белкам) приводит к конформационным изменени-

ям структуры белков, вызывая активацию и дезактивацию многих внутриклеточных ферментов (рис. 2). Протеинкиназы – основные ферменты, отвечающие за фосфорилирование белков. В зависимости от типа фосфорилированных аминокислот протеинкиназы разделяются на две категории: серин-треонинкиназы и тирозинкиназы. Особенно важную роль в регуляции активности цитокинов играют тирозинкиназы. Охарактеризованы два пути, посредством которых тирозинкиназа передает сигнал от цитокинов внутрь клетки. Во-первых, посредством мембранных рецепторов, обладающих тирозинкиназной активностью, – так называемые рецепторные тирозинкиназы. Во-вторых, через рецепторы, которые ассоциированы с тирозинкиназой, присутствующей в цитоплазме клеток, – нерецепторная (цитоплазматическая) тирозинкиназа. К семейству нерецепторных тирозинкиназ относятся более 10 молекул, среди которых особый интерес представляют Janus-ассоциированные киназы (JAK), функционально тесно связанные цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Путь JAK–STAT передает сигналы от цитокинов через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. В настоящее время хорошо охарактеризовано четыре типа ассоциированных с рецепторами JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 – и около 40 рецепторов цитокинов (как провоспалительных, так и противовоспалительных), которые используют для внутриклеточной сигнализации путь JAK–STAT. JAK – небольшие молекулы (120–130 кДа), ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов, имеют тирозинкиназный домен, ответственный за их ферментную активность. Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к изменению конформации рецептора, активации и транс-и/или аутофосфорилированию двух молекул JAK, которые в свою очередь индуцируют фосфорилирование рецепторов и связанного с ними STAT. Фосфорилированный STAT подвергается диссоциации и димеризации (посредством SH2-домена) и транслоцируется в ядро клеток, где инициирует транскрипцию генов-мишеней (рис. 3). По современным представлениям именно сигнальная система JAK–STAT является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза (рис. 4, табл. 1). JAK1 широко представлена в клетках млекопитающих и участвует в сиг-

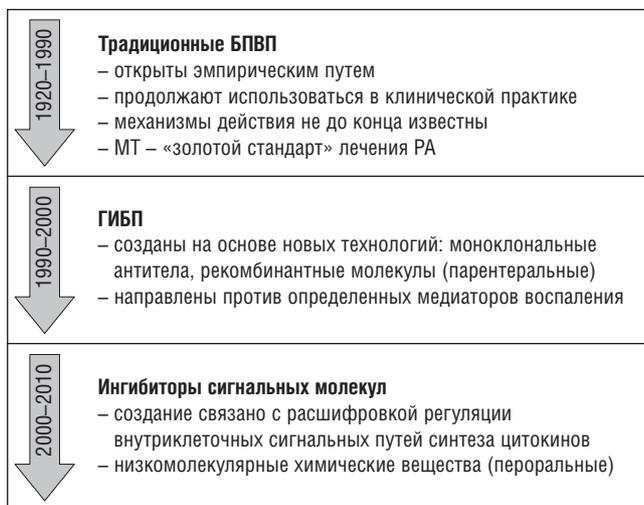


Рис. 1. Эволюция фармакотерапии РА

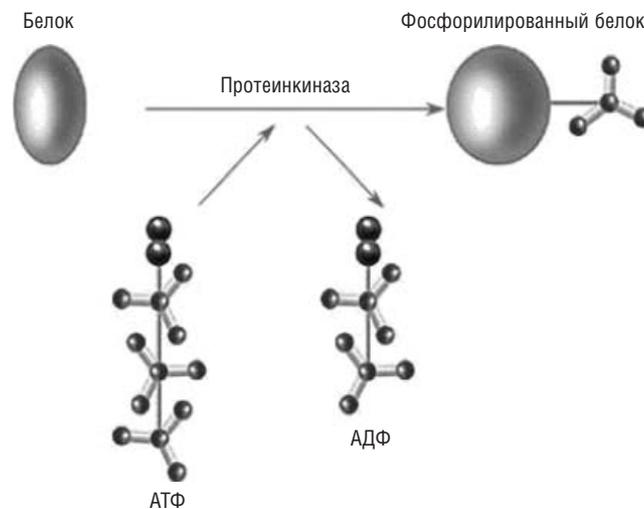


Рис. 2. Фосфорилирование белков. АДФ – аденозиндифосфат

нализации, опосредуемой цитокиновыми рецепторами типа II (их лигандами являются интерлейкины – ИЛ – 10, 19, 20, 22) и рецепторами типа I, имеющими общую γ -цепь (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15 и ИЛ21). Кроме того, JAK1 участвует в сигнализации посредством рецепторов суперсемейства ИЛ6 и gp130 (ИЛ11, лейкоимический ингибиторный фактор – ЛИФ, онкостатин М – ОСМ, кардиотрофин 1, нейтрофин 1 и лептин) и рецепторов интерферона (ИФН) типов I и II. JAK2 опосредует сигнализацию рецепторов цитокиноподобных гормонов (гормон роста – ГР, пролактин – ПРОЛ, эритропоэтин – ЭПО, тромбопоэтин – ТРОП), ИЛ3, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Таким образом, JAK2 можно рассматривать как один из ключевых регуляторов гемопоэза. Как и JAK1, JAK2 участвует в передаче сигнала с нескольких цитокиновых рецепторов типа II (ИЛ10, ИЛ19, ИЛ20, ИЛ22) и семейства рецепторов gp130 (ИЛ6 и ИЛ11). JAK3 экспрессируется в первую очередь в клетках иммунной системы: В-лимфоциты, Т-лимфоциты, естественные киллерные (NK) клетки, моноциты – и осуществляет трансдукцию внутриклеточного сигнала, индуцируемую цитокинами, реагирующими с рецепторами типа I (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ13, ИЛ15 и ИЛ21). Эти цитокины играют важную роль в активации, пролиферации и активации иммунокомпетентных клеток. TYK2 (тирозинокиназа 2) участвует в сигнализации, опосредованной ИЛ12-рецепторами и в меньшей степени ИФН α и ИФН β . Регуляция пути JAK–STAR (см. рис. 3) осуществляется посредством нескольких механизмов. Негативная регуляция связана с семейством белков SOCS (suppressor of cytokine signaling), которые напрямую связываются с активированной JAK и подавляют ее активность. К дополнительным механизмам регуляции относятся ингибирование протеиновой тирозинфосфатазы и убиквитинирование, вызывающие деградацию фермента. STAT также регулируется за счет ингибирования протеиновой тирозинфосфатазы и с участием специфического ингибитора PIAS (protein inhibitors of activated STAT). Необходимо, однако, подчеркнуть, что важнейшие провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1 и ИЛ17, взаимодействуют с рецепторами, не относящимися к рецепторам типа I/II, и их активность не связана с JAK-зависимой сигнализацией.

В настоящее время разработано несколько препаратов, ингибирующих JAK. Их объединяют в класс лекарственных препаратов, получивших наименование Jakinibs, и они находятся на разных стадиях клинических испытаний при РА. Общая характеристика Jakinibs представлена в нашей предыдущей публикации [23] и обзорах других ав-

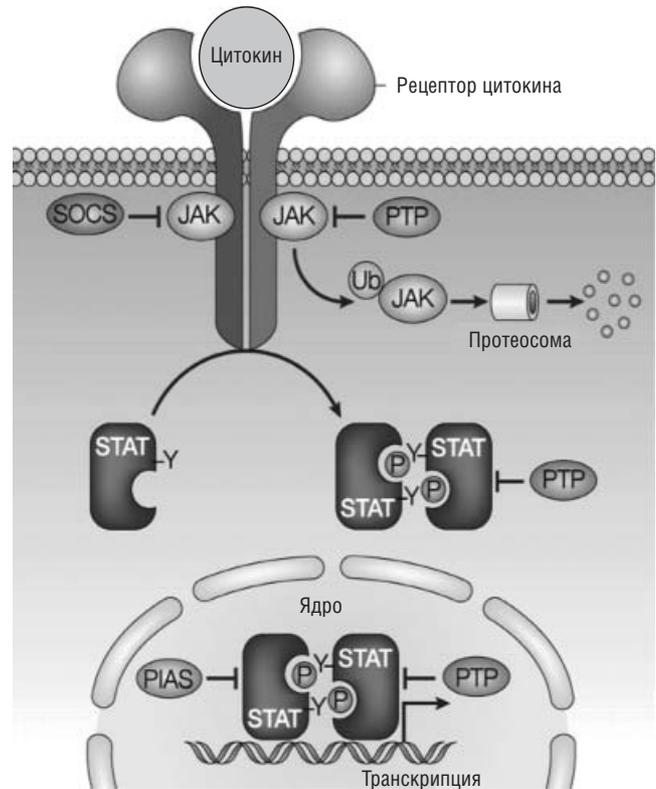


Рис. 3. Сигнальный путь JAK–STAT. Быстрая сигнализация активации генов цитокинов типа I/II от клеточной мембраны к ядру включает 7 основных этапов (путь JAK–STAT): 1) взаимодействие цитокинов с трансмембранными рецепторами, ассоциированными с JAK; 2) активация JAK; 3) фосфолирование рецепторов JAK; 4) связывание STAT с рецепторами; 5) фосфорилирование JAK-STAT; 6) транслокация STAT в ядро; 7) взаимодействие STAT с ДНК и регуляция транскрипции генов. PTP – протеин-тирозинфосфатаза

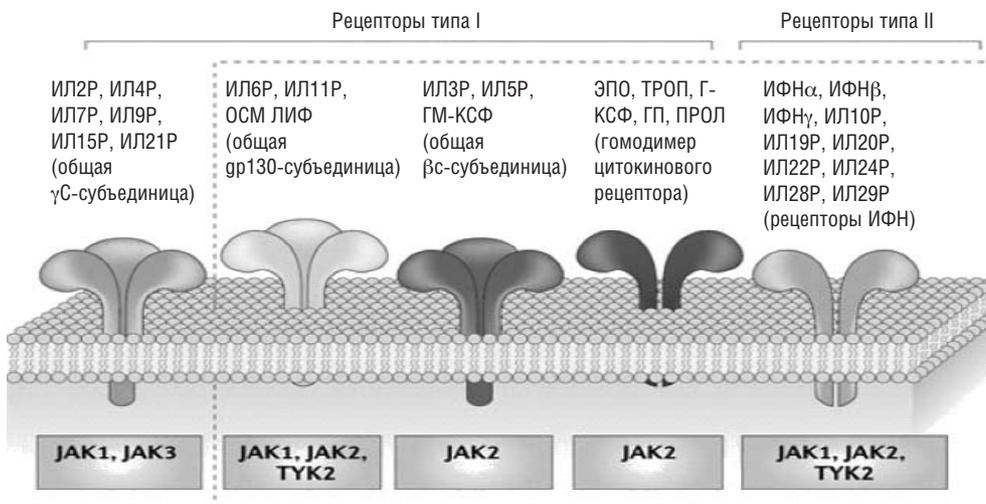


Рис. 4. Типы рецепторов цитокинов, ассоциированных с JAK

Таблица 1 Функциональная активность цитокинов и ассоциированных с ними JAK/STAT сигнальных белков

Цитокины	JAK	STAT белки	Роль в дифференцировке Т-клеток	Клетки, синтезирующие цитокины	Эффекты цитокинов
ИЛ2	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3	T _{рег} , Th2	Th1, Th2	Рост и дифференцировка лимфоидных клеток
ИЛ4	JAK1, JAK3	STAT6	Th2, Th9	Th2	Дифференцировка и гомеостаз Т-клеток и НК-клеток
ИЛ15	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3			«Переключение» В-клеток
ИЛ7	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3			Воспаление
ИЛ9	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3			
ИЛ21	JAK1, JAK3	STAT3, STAT1	Th17	Th17	
ИЛ10	JAK1, T _{yk} 2	STAT3, STAT1		T _{рег} , Th2, Th17	Противовирусный иммунитет
ИЛ22	JAK1, T _{yk} 2	STAT3, STAT1		Th17, Th22	Противоопухолевый иммунитет
ИФН α/β	JAK1, T _{yk} 2	STAT1, STAT2	Th1		Воспаление
ИЛ6	JAK1, JAK2, T _{yk} 2	STAT3, STAT1	Th17		Т-клеточный гомеостаз
ИЛ27	JAK1, JAK2, T _{yk} 2	STAT1, STAT3	Th1		Дифференцировка «наивных» Т-клеток
ГМ-КСФ	JAK2	STAT3, STAT5			Гранулоцитопозз Воспаление
ИФН γ	JAK1, T _{yk} 2	STAT1	Th1	Th1	Противовирусный иммунитет Воспаление
ИЛ12	JAK2, T _{yk} 2	STAT4	Th1		Дифференцировка и пролиферация Th17-клеток
ИЛ23	JAK2, T _{yk} 2	STAT3, STAT4	Th17		Врожденный иммунитет Воспаление
ЭПО	JAK2	STAT5			Эритропоэз

Примечание. НК-клетки – естественные киллерные клетки.

торов [18, 24]. Среди них особый интерес представляет **тофацитиниб** (Tofacitinib; CP-690,550, Яквинус) – первый пероральный обратимый ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения РА (FDA – ноябрь 2012 г.; Россия – март 2013 г.) [25]. Механизм действия тофацитиниба (ТОФА) заключается в обратимой конкурентной ингибиции АТФ-связывающих участков JAK1, JAK2 и JAK3 и в минимальной степени T_{YK}2 [26, 27]. При этом ингибирующая активность (IC₅₀) ТОФА в отношении JAK3 (1 нМ) значительно выше, чем для JAK1 (26–63 нМ) и JAK2 (129–401 нМ) [28]. В то же время в концентрации выше 200 нМ ТОФА неспецифически подавляет сигнализацию JAK–STAT независимо от типа JAK и поэтому рассматривается как неселективный ингибитор JAK [29].

Фармакокинетический профиль препарата 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 [25]. Установлены отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий и изменение фармакокинетических параметров ТОФА при сочетанном приеме с МТ в дозе 15–25 мг/нед [30].

Исходя из молекулярных механизмов действия, применение ТОФА при РА теоретически хорошо обосновано и связано с его способностью ингибировать активность широкого спектра цитокинов, связанных с сигнальным путем JAK–STAT, участвующих в иммунопатогенезе РА [28, 31] (см. табл. 1). Полагают, что ингибиция JAK3 ассоциируется с подавлением сигнализации, опосредуемой ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15 и ИЛ21. При блокировании JAK2 подавляет активность ИЛ12, ИЛ23, а также ИЛ3, ИЛ5 и ГМ-КСФ. Это потенциально должно приводить к модуляции дифференцировки Th1- и Th2-клеток и, что самое важное «патогенных» Th17-клеток [14]. Подавление активности JAK1, играющей важнейшую роль в сигнализа-

ции ИЛ6, блокируются ИЛ6-зависимые реакции, играющие ключевую роль в развитии воспаления при РА [32]. Однако конкретные механизмы действия и патогенетически значимые иммунные и противовоспалительные эффекты ТОФА при РА остаются предметом интенсивных исследований. Рассмотрим некоторые из них.

Имеются данные о более выраженной экспрессии JAK3, STAT1, STAT4 и STAT6 в синовиальной ткани пациентов с РА, чем у больных остеоартрозом (ОА) и спондилоартритом [33]. При коллагеновом и адьювантном артрите у лабораторных животных ТОФА эффективно (на 90%) подавляет клинические и морфологические признаки воспаления суставов [34]. При этом при введении высоких доз ТОФА наблюдается снижение концентрации ИЛ6 в сыворотке. В исследованиях *in vitro* было показано, что ТОФА почти полностью подавляет ИЛ6-индуцированную экспрессию информационной РНК (иРНК) острофазового сывороточного амилоидного белка А (SAA) в фибробластоподобных синовиоцитах, полученных от больных РА [35]. Напомним, что SAA может индуцировать синтез провоспалительных цитокинов синовиоцитами пациентов с РА. При изучении эффекта ТОФА в отношении CD4+ Т-лимфоцитов, выделенных из крови пациентов с РА, была установлена дозозависимая ингибиция синтеза и транскрипции ИЛ17 и ИФН γ , но не ИЛ6 и ИЛ8, что ассоциировалось со снижением пролиферации CD4+ Т-клеток [36]. Интересно, что в присутствии ИЛ6 и трансформирующего фактора роста β (ТФР β) ТОФА усиливал синтез ИЛ17А в культуре мононуклеарных клеток [31]. Кроме того, *in vitro* ТОФА отменяет индуцированный онкостатином М синтез ИЛ6 и активацию JAK/STAT в культуре фибробластов, выделенных из синовиальной ткани пациентов с РА [37]. По данным других авторов, в культуре синовиальных фибробластов *in vitro* ТОФА ингибирует ФНО-индуцированную экспрессию нескольких хемокинов, таких как IP (interferon gamma-inducible protein) 10, RANTES (regulated on activation, nor-

mal T cell expressed and secreted protein) и MCP1 (monocyte chemotactic protein), раннюю экспрессию ИФН β и фосфорилирование STAT [38]. В исследовании A. Yarilina и соавт. [39] было показано, что *in vitro* ТОФА подавляет активацию и экспрессию STAT1 и «воспалительных» генов (в том числе ИЛ6) в культуре ФНО-стимулированных синовиальных макрофагов, полученных от больных РА. По данным S. Kubo и соавт. [40], одной из точек приложения ТОФА при РА могут быть дендритные клетки (ДК). В опытах *in vitro* было установлено, что ТОФА дозозависимым образом подавляет экспрессию CD80/CD86 на ДК, стимулированных липополисахаридом. При этом снижается продукция ФНО α , ИЛ6 и ИЛ1 β , а также синтез ИФН типа I и IRF7 (interferon-regulating factor). На модели адьювантного артрита у крыс было показано, что ТОФА быстро уменьшает отек, воспаление и остеокласт-опосредованную костную резорбцию, что коррелирует с уменьшением числа RANKL-позитивных клеток, уровня ИЛ6 и синтезом RANKL Т-лимфоцитами [41]. Важные данные получены D.L. Boyle и соавт. [42], которые исследовали в динамике широкий спектр биомаркеров в синовиальной ткани и сыворотке у пациентов с РА на фоне лечения ТОФА. Установлено, что в синовиальной ткани, полученной от пациентов с РА, лечение ТОФА ассоциируется со снижением концентрации матриксной металлопротеиназы (ММП) 3, ММП1 и хемокинов, таких как CXCL13, CXCL10 (IP10) и CCL2, в то время как экспрессия ИЛ6, ФНО α , CD19 и CD3e клеток, а также фосфорилированный (ф) STAT1 и фSTAT3 существенно не меняются. Отмечено также снижение концентрации IP10 в сыворотке в отсутствие динамики MCP1. Важно, что лечение ТОФА сопровождалось существенным снижением уровня СТХII в моче. Связи между базальным уровнем экспрессии иРНК широкого спектра биомаркеров (ММП1, ММП3, СТХII, JAK3, CXCL10, CCL2, ИЛ8, фосфорилированный STAT3 и STAT1), динамикой их экспрессии (а также ИЛ6 и генов, стимулирующих ИФН γ) и эффективностью ТОФА (через 4 мес), не отмечено. В то же время снижение фSTAT3 и фSTAT1 хорошо коррелировало с клиническим эффектом терапии ТОФА (снижением индекса активности DAS28). Следует обратить внимание на то, что CXCL10 (IP10) – представитель семейства хемокинов, которому придается существенная роль в иммунопатогенезе РА [43]. Гиперэкспрессия IP10 (а также другого хемокина – CXCR3) отмечена в синовиальной ткани у мышей с экспериментальным артритом и у пациентов с РА, а блокирование IP10 с использованием моноклональных антител подавляет развитие артрита как у экспериментальных животных, так и у человека [44]. По данным других авторов, на фоне лечения ТОФА у пациентов с РА наблюдается снижение концентрации ИЛ6, коррелирующее со снижением уровня ММП3 и SAA и активности заболевания [45, 46]. Таким образом, фармакологические эффекты ТОФА напоминают соответствующие эффекты ингибиторов ИЛ6. Недавно были получены данные о том, что лечение ТОФА в течение 4–6 нед и длительный прием препарата приводят к быстрому снижению уровня растворимого (р) STAT5, IP10, С-реактивного белка (СРБ), количества естественных киллерных клеток, с нормализацией этих параметров через 1–3 нед после отмены терапии. В то же время прерывание лечения ассоциируется с быстрым развитием обострения заболевания (индексы DAS28 и HAQ). Это свидетельствует об

обратимости фармакологических эффектов ТОФА и потенциальной целесообразности комбинированной терапии ТОФА с другими БПВП для поддержания эффекта после отмены ТОФА.

Клиническая эффективность тофацитиниба

Программа рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) ТОФА включает 6 РПКИ фазы II [48–53] и 5 РПКИ фазы III, объединенных акронимом ORAL [54–59] (рис. 5). Всего в них вошли более 5000 пациентов с умеренно тяжелым/тяжелым РА (около 5700 пациенто-лет) [60].

В исследование J.M. Kremer и соавт. [48] включено 264 пациента с активным РА с недостаточной эффективностью (или плохой переносимостью) МТ и ингибиторов ФНО α в анамнезе. Все пациенты страдали достоверным РА (по критериям Американской коллегии ревматологов – ACR – 1987 г.) и имели высокую активность заболевания: число болезненных суставов (ЧБС) $>$ 9, число припухших суставов (ЧПС) $>$ 6, длительность утренней скованности $>$ 45 мин, СОЭ $>$ 28 мм/ч или уровень СРБ $>$ 10 мг/л. Средняя продолжительность заболевания составила около 10 лет, более чем у 80% пациентов активность сохранялась, несмотря на лечение МТ, а у 15% – МТ и ингибиторами ФНО α . Подавляющее большинство пациентов (94%) были серопозитивны по РФ, 2/3 получали глюкокортикоиды (ГК). За 4–8 нед до включения в исследование предшествующая терапия БПВП и ГИБП была прекращена. Допускался прием НПВП (и других анальгетиков) и ГК \leq 10 мг/сут. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: ТОФА 5, 15 и 30 мг два раза в день, а также группу плацебо (ПЛ). Длительность лечения составила 6 нед, а общая продолжительность наблюдения 12 нед. Через 6 нед эффект – 20% улучшение по критериям ACR (ACR20) – отмечен на фоне лечения ТОФА в соответствующих дозах у 70,5; 81,2; 76,8% пациентов, а в группе ПЛ только у 26,9% пациентов

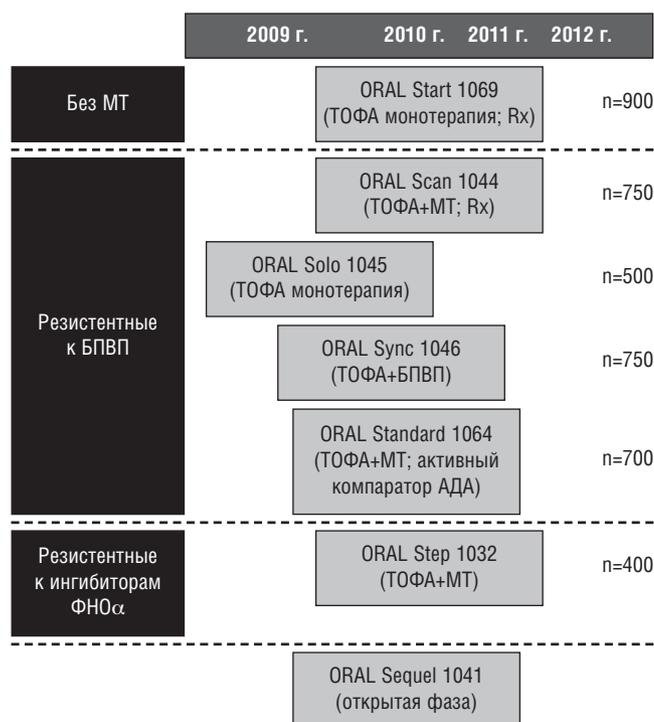


Рис. 5. Программа клинических исследований ТОФА

($p < 0,0001$). Эффект ACR50 имел место у 30–50% пациентов, а ACR70 – у 12–25% пациентов, получавших ТОФА в различных дозах. В группе ПЛ эффективность ACR50/70 была очень низкой (около 7%), вероятно, из-за отсутствия фоновой терапии БПВП. Противовоспалительный эффект ТОФА проявлялся в достоверном улучшении всех компонентов, входящих в критерии ACR. Обращает на себя внимание быстрое развитие эффекта. Различия между основными группами и контролем были заметны уже через 4 нед от начала терапии. У пациентов, получавших ТОФА, отмечено достоверное (более чем на 50%) уменьшение боли (55; 66; 78% пациентов), по сравнению с группой ПЛ (у 14% пациентов). Во то же время по динамике индекса DAS28 и эффективности терапии по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) наблюдалась дозозависимая статистически недостоверная тенденция к более значительному улучшению этих показателей в группах ТОФА. Снижение индекса HAQ ($\geq 0,33$) отмечено в сравниваемых группах у 57; 75; 76 и 36% пациентов соответственно [49]. Однако частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших ТОФА в дозах 15 и 30 мг 2 раза в день, была выше (30,4%), чем в группе ПЛ (26,2%).

В исследовании Y. Tanaka и соавт. [52] вошли 140 пациентов, рандомизированных на 5 групп: ТОФА 1, 3, 5 и 10 мг 2 раза в день и ПЛ. Продолжительность исследования составила 12 нед. Эффект по ACR20 отмечен у 64,3; 77,8; 96,3 и 80,8% пациентов, получавших ТОФА в соответствующих дозах, и только у 14,3% пациентов в группе ПЛ. Эффективность ТОФА в дозе 5 мг была выше, чем 10 мг. Интересно, что эффект терапии у пациентов с исходной умеренной активностью ($DAS28 < 5,1$) составил 80% и был выше, чем у пациентов с высокой ($DAS28 > 5,1$) активностью (45,5%). Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) были острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и гиперлипидемия.

Сходные данные получены в 24-недельном РПКИ [50], в которое включено 507 пациентов с активным РА, резистентных к монотерапии МТ. Оценивались дозы ТОФА 1, 3, 5, 10 и 15 мг 2 раза в день. Через 12 нед эффективность (ACR20) была достоверно выше на фоне приема ТОФА в дозах более 3 мг, чем ПЛ: 5 мг (50,7% пациентов), 10 мг (58,1% пациентов), 15 мг (56% пациентов) и 20 мг (53,8% пациентов), чем ПЛ (33% пациентов; $p < 0,05$). Достигнутый эффект на фоне комбинированной терапии ТОФА и МТ, который оценивался по критериям ACR20/50/70, динамике индекса DAS28-СРБ и индекса HAQ, сохранялся в течение всего периода лечения (24 нед).

R. Fleischman и соавт. [51] провели 24-недельное РПКИ (фаза IIb), в котором также исследовалась эффективность монотерапии ТОФА в зависимости от дозы препарата. В исследование было включено 384 пациента с РА, активным несмотря на лечение БПВП (в среднем 1,5–1,9 препарата), которые были рандомизированы на 5 групп: ТОФА 1 мг ($n=54$), 3 мг ($n=51$), 5 мг ($n=49$), 10 мг ($n=61$) и 15 мг ($n=57$) по сравнению с адалимумабом (АДА; $n=53$) и ПЛ ($n=59$). Первичной конечной точкой исследования был эффект ACR20 через 12 нед. Установлено, что лечение ТОФА в дозах ≥ 3 мг 2 раза в день эффективнее ПЛ. Так, эффект (ACR20) отмечен у 39,2% пациентов, получавших ТОФА в дозе 3 мг ($p < 0,05$), у 59,2% пациентов при дозе 5 мг ($p < 0,0001$), у 70,5% пациентов при дозе 10 мг ($p < 0,0001$) и у 71,9% пациентов – 15 мг ($p < 0,0001$), а в группе ПЛ – у 22% пациентов. Эффект ACR50 имел место у 34,7% паци-

ентов (ТОФА 5 мг), у 44,3% пациентов (ТОФА 10 мг) и у 54,4% пациентов (ТОФА 15 мг), а в группе ПЛ – у 10,2% пациентов ($p < 0,0001$ ТОФА против ПЛ), а ACR70 – у 20,4; 37,7; 33,3 и 6,8% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Различия в эффективности (ACR20) между ТОФА и АДА (35,9%) отсутствовали ($p=0,105$). Эффект (ACR20/50/70, частота ремиссии по DAS28 и снижение концентрации СРБ) сохранялся в течение всего периода лечения (24 нед). Наиболее частыми НР у пациентов, получавших ТОФА ($n=272$), были мочевого инфекция (7,7%), диарея (4,8%), головные боли (4,8%) и бронхит (4,8%).

Как уже отмечалась, программа фазы III РПКИ включает 6 исследований (ORAL). В настоящее время полностью опубликованы данные 5 РПКИ, в которых сравнивалась эффективность монотерапии ТОФА (ORAL Solo) [54] или комбинированной терапии ТОФА и БПВП с ПЛ у взрослых пациентов (> 18 лет) с умеренно тяжелым/тяжелым развернутым РА, резистентных к БПВП (ORAL Scan, ORAL Synk, ORAL Standard) [55–57] или БПВП и ингибиторам ФНО α (ORAL Step) [58]. Основные критерии включения, особенности РПКИ и «конечные» точки суммированы в табл. 2. Как видно из таблицы, большинство пациентов были женщины ($> 80\%$) с достоверным РА (критерии ACR 1987 г.). До включения в протоколы в исследованиях ORAL Step и ORAL Standard пациенты получали МТ в стабильной дозе (7,5–25 мг/нед), а в исследовании ORAL Scan – 15–25 мг/нед в течение > 6 нед. Назначение более низкой дозы МТ (< 15 мг/нед) разрешалось только из соображений безопасности или если наряду с МТ пациенты получали другой БПВП. На основании исследований фазы Ib–II во всех РПКИ оценивалась эффективность и безопасность двух доз ТОФА – 5 мг и 10 мг 2 раза в день. Допускался прием НПВП в стабильной дозе и ГК (≤ 10 мг/сут). В целом до включения в исследование 84–100% пациентов получали МТ, 7–16% – ингибиторы ФНО α (99% в исследовании Step), 54–63% – ГК. Критериями включения во всех исследованиях был активный РА (ЧПС/ЧПС > 6 , СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л). В исследовании ORAL Scan одним из критериев включения было наличие трех и более эрозий в кистях или стопах или IgM ревматоидный фактор (РФ) и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Основной первичной конечной точкой был эффект ACR20. К критериям исключения относились клинически значимые гематологические или биохимические нарушения, рецидивирующие инфекции (в том числе туберкулезная инфекция), лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования в анамнезе, снижение клиренса креатинина < 40 мл/мин.

Следует обратить особое внимание на особенности протоколов и статистических методов в исследованиях ORAL. Во-первых, в контрольных группах пациентов, получавших ПЛ, при отсутствии эффекта через 3–6 мес пациентам назначали ТОФА. Во-вторых, при оценке эффективности терапии использовался метод импутации (imputation) не ответивших на терапию. В-третьих, в РПКИ длительностью свыше 6 мес пациенты без эффекта терапии через 3 мес рассматривались как не ответившие по сравнению с другими пациентами, включенными в исследование, даже если у них в дальнейшем был отмечен эффект лечения. Все это затрудняет сравнение эффективности ТОФА с другими лекарственными препаратами, проходящими клинические испытания для лечения РА. Только

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

Параметры	Van der Heijde D. et al. [56] ORAL Scan	Kremer J. et al. [55] ORAL Synk	Van Vollenhoven R.F. et al. [57] ORAL Standard	Burmister GR. et al. [58] ORAL Step	Fleischmann R et al. [54] ORAL Solo
Длительность, мес	24	12	12	6	6
Число пациентов	797	792	717	399	610
Резистентность к препаратам	MT	БПВП	MT	ФНО α	БПВП
Длительность РА, годы	8,8–9,5	8,1–10,2	6,9–9,0	11–13	7,7–8,6
Средний возраст, годы	52–54	51–53	52–56	54–55	50–52
Фоновая терапия	MT	БПВП	MT	MT	Нет
DAS28–CO3	6,25–6,34	6,16–6,44	6,3–6,6	6,4–6,5	6,65–6,71
HAQ	1,23–1,41	1,24–1,45	1,4–1,5	1,5–1,6	1,53–1,54
Средний индекс Sharp/van der Heijde	30,1–37,3	Нд	Нд	Нд	Нд
Группы пациентов:					
ПЛ	160		108	132	112
ТОФА	321		204	133	243
АДА			204		
Первичные конечные точки:					
ACR20, мес	6	6	6	3	3
DAS28<2,6, мес	6	6	6	3	3
HAQ	3	3	3	3	3
средний индекс Sharp/van der Heijde	6	Нет	Нет	Нет	Нет
Статус	Завершено	Завершено	Завершено	Завершено	Завершено

Примечание. Данные, касающиеся характеристики пациентов, в исследовании ORAL Start отсутствуют. Нд – нет данных.

в исследовании ORAL Standard в качестве активного «компаратора» пациенты получали АДА. Основные результаты этих РПКИ суммированы в табл. 3.

В исследование R. Fleischmann и соавт. [54], посвященное оценке эффективности и безопасности монотерапии ТОФА (ORAL Solo), включено 610 пациентов с РА, которые были резистентны по крайней мере к одному БПВП и ГИБП. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (4:4:1:1): ТОФА 5 мг и ПЛ, ТОФА 10 мг и ПЛ. Эффект (ACR20) отмечен у 59,8% пациентов группы ТОФА 5 мг, 65,7% пациентов группы ТОФА 10 мг и у 26,7%, получавших ПЛ ($p<0,001$). В группе ТОФА эффект сохранялся в течение 6 мес терапии. Согласно протоколу исследования при отсутствии эффекта через 3 мес пациентам, получавшим ПЛ, назначали ТОФА. Через 3 мес эффективность терапии в этой группе пациентов была такая же, как и у пациентов, изначально получавших ТОФА. Улучшение индекса HAQ составило -0,5 (ТОФА 5 мг) и -0,05 (ТОФА 10 мг) и менее -0,22 в группе ПЛ ($p<0,0001$). В группах пациентов, получавших обе дозы ТОФА, отмечена статистически достоверная положительная динамика отдельных компонентов индексов HAQ и SF-36. Однако по частоте развития ремиссии (DAS28 <2,6) достоверных различий в сравниваемых группах пациентов выявлено не было. Так, у пациентов, получавших ТОФА 5 и 10 мг, частота ремиссии составила 5,6 и 8,7%, а ПЛ – 4,4% ($p=0,62$ и $p=0,10$ соответственно). Эффективность ТОФА не зависит от пола и возраста пациентов, индекса массы тела, серопозитивности по РФ и АЦЦП. В то же время обращает на себя внимание развитие тяжелых инфекционных осложнений (6 случаев), что отмечено только у пациентов, получавших ТОФА.

Ж.М. Kremer и соавт. [55] включили в исследование 792 пациента с РА, частично резистентных к БПВП и/или ГИБП (ORAL Synk). Пациенты были рандомизированы

(2:2:1) на три группы: ТОФА 5 мг, ТОФА 10 мг и ПЛ на фоне стабильной терапии БПВП. Через 6 мес эффект (ACR20) отмечен у 51; 58 и 31% пациентов соответственно ($p<0,0001$ по сравнению с ПЛ). Перевод пациентов группы ПЛ на ТОФА ассоциировался с быстрой положительной динамикой клинической активности, сходной с таковой у пациентов, получавших ТОФА в течение всего исследования. Лечение ТОФА приводило к более выраженному улучшению HAQ по сравнению с ПЛ ($p<0,0001$). Частота ремиссии (DAS28 <2,6) составила в сравниваемых группах 11; 15 и 3% соответственно ($p<0,05$).

В РПКИ ORAL Scan было включено 797 больных с РА с неадекватным ответом на MT [56]. Критериями включения (наряду с перечисленными выше критериями) были не менее трех эрозий по данным рентгенологического исследования суставов или позитивность по РФ или АЦЦП. Через 6 мес эффект (ACR20) имел место у 51% (ТОФА 5 мг), у 62% (ТОФА 10 мг) и у 25% в группе ПЛ ($p<0,0001$ у группы ТОФА по сравнению с ПЛ). Среднее улучшение HAQ составило 0,4 и 0,5 на фоне ТОФА 5 мг и ТОФА 10 мг соответственно и <0,22 в группе ПЛ ($p<0,0001$). Ремиссия (DAS28 <2,6) в сравниваемых группах развилась у 7; 18 и 2% пациентов соответственно ($p<0,05$). Через 6 мес среднее изменение ширины суставной щели (ШСЩ) в группе ПЛ составило 0,47, в группе ТОФА 5 мг 0,12 и в группе ТОФА 10 мг – 0,06 ($p<0,05$ ТОФА 10 мг по сравнению с ПЛ). Однако число пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование деструкции суставов, было выше по сравнению с ПЛ (78%) на фоне приема ТОФА в дозе как 5 мг (87%), так и 10 мг (89%; $p<0,05$).

Особенно большой интерес представляют материалы РПКИ ORAL Standard, в котором в качестве «активного компаратора» использовали АДА [57]. В это исследование было включено 717 пациентов, получающих MT с недостаточным эффектом, которые были рандомизированы

Таблица 3 Характеристика РПКИ (фаза III) ТОФА при РА

Авторы	Характеристика; длительность	Число больных по группам	ACR20, %	ACR50, %	ACR70, %	DAS28<2,6, %
<i>Монотерапия ТОФА</i>						
Fleischmann R. et al. [54], ORAL Solo	Неэффективность БПВП и ГИБП; 6 мес	Всего n=610				
		ТОФА 5 мг (n=243)	60*			
		ТОФА 10 мг (n=245)	66*			
		ПЛ (n=61)	27			
<i>Комбинированная терапия ТОФА+БПВП</i>						
Kremer J. et al. [55], ORAL Synk	Неэффективность БПВП и ГИБП; 12 мес	Всего n=792				
		ТОФА 5 мг (n=315)	57*	33,8*	13,2*	11**
		ТОФА 10 мг (n=318)	58*	36,6*	16,2*	14,8*
		ПЛ (n=79/80)	31*	12,7	3,2	2,7
Van der Heijde D. et al. [56], ORAL Scan	Неэффективность МТ; 24 мес	Всего n=797				
		ТОФА 5 мг (n=321)	51*			7,2***
		ТОФА 10 мг (n=316)	62*			18,3*
		ПЛ (n=160)	25			1,6
Van Vollenhoven R.F. et al. [57], ORAL Standard	Неэффективность МТ; активный компаратор АДА; 12 мес	Всего n=717				
		ТОФА 5 мг (n=204)	52*	37*	20*	7***
		ТОФА 10 мг (n=204)	53*	35*	22*	13*
		АДА (n=204)	47*	28**	9**	6***
		ПЛ (n=106)	29	12	2	1
Burmister G.R. et al. [58], ORAL Step	Неэффективность ингибиторов ФНО α ; 6 мес	Всего n=399				
		ТОФА 5 мг (n=133)	42***	27*	14*	7***
		ТОФА 10 мг (n=134)	48*	28*	1*	11***
		ПЛ (n=132)	24	8	2	2
Lee E.B. et al. [59], ORAL Start	МТ-наивные	Всего (n= 952)				
		ТОФА 5 мг (n=371)	71***	46,6***	25,5***	14,6***
		ТОФА 10 мг (n=395)	75,8***	56,2***	37,7***	21,6***
		МТ (n=186)	50,5	27,2	12,0	7,5

Примечание. *p<0,0001; **p<0,001; ***p<0,005 по сравнению с контролем.

на 4 группы: ТОФА 5 мг (n=204), ТОФА 10 мг (n=201), АДА (40 мг 1 раз в 2 нед; n=204) и ПЛ (n=108). Эффект ACR20 отмечен у 52 и 53% пациентов, получавших соответствующие дозы ТОФА, у 47% пациентов, леченных АДА, и у 28% пациентов группы ПЛ (p<0,001). По ACR50 соответствующие показатели составили 37; 35; 28 и 12%, а по ACR70 – 20; 22; 9 и 2% (p<0,0001 обе дозы ТОФА против ПЛ; p<0,001 АДА против ПЛ). Частота ремиссии (DAS28 <2,6) имела место у 7; 13; 6 и 1% пациентов (p<0,05 ТОФА и АДА против ПЛ; p<0,0001 ТОФА 10 мг против ПЛ). ТОФА и АДА достоверно превосходили ПЛ по влиянию на HAQ: -0,6; -0,6; -0,5 и менее -0,22 соответственно (p<0,001 по сравнению с ПЛ).

В РПКИ ORAL Step вошли 399 пациентов с недостаточным эффектом МТ в стабильной (>6 нед) дозе (7,5–15 мг/нед) и по крайней мере одного ингибитора ФНО α в анамнезе [58]. Больные были рандомизированы (2:2:1:1) на 4 группы: ТОФА 5 г и ПЛ, ТОФА 10 мг и ПЛ. Через 3 мес эффект ACR20 отмечен у 42 и 48% получавших ТОФА 5 и 10 мг соответственно и у 24% пациентов в группе ПЛ (p<0,05). Эффект ACR50 имел место у 27; 28 и 8% пациентов (p<0,0001 ТОФА против ПЛ), а ACR70 – у 14; 11 и 2% пациентов (p<0,05 ТОФА по сравнению с ПЛ). Как и во всех предыдущих исследованиях, на фоне ТОФА отмечена более выраженная положительная динамика индекса HAQ: -0,43, -0,46 по сравнению с группой ПЛ (<0,22; p<0,0001) – и частота ремиссии (DAS28 <2,6): 7; 11 и 2% соответственно (p<0,05).

Суммированы данные открытой фазы этих исследований, в которые вошли пациенты (n=4827; 9196 человеко-лет), получавшие ТОФА в дозе 5 или 10 мг/сут [61]. Общая длительность лечения составила 5 лет (687–2187 дней).

Из открытой фазы исследования выбыло 1246 (25,8%) пациентов, в том числе 616 (12,8%) из-за НР, 110 (2,3%) – из-за недостаточной эффективности. Эффект терапии через 1 мес и 60 мес отмечен по ACR20 – у 60,2 и 77,9% пациентов, по ACR50 – у 39,8 и 56,7%, по ACR70 – у 22,7 и 40,4% пациентов. Среднее значение DAS28-СОЭ снизилось с 6,25 до 3,6, а HAQ – с 1,4 до 0,7.

Несомненный интерес представляют данные исследования ORAL Start [59], в котором сравнивалась эффективность монотерапии ТОФА и МТ (10–20 мг/нед) у пациентов с активным РА, не получавших до включения в исследование терапии МТ (МТ-наивные). Всего было включено 952 пациента, которые были рандомизированы (2:2:1) на три группы: ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=371), ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=395) и МТ (n=186). Как видно из табл. 2, через 6 мес терапии эффективность ТОФА умеренно выше, чем монотерапии МТ. Отсутствие прогрессирования деструкции суставов имело место у 70,5% пациентов, получавших монотерапию МТ, у 83,5% пациентов в группе ТОФА 5 мг 2 раза в день и у 89,7% в группе ТОФА 10 мг 2 раза в день (p<0,05). Сходные данные получены в отношении параметров качества жизни пациентов, однако различия по сравнению с монотерапией МТ в первую очередь касались усредненной динамики соответствующих показателей на фоне приема высокой дозы ТОФА – 10 мг 2 раза в день [62]. Установлено также, что монотерапия ТОФА эффективнее монотерапии МТ как в подгруппах пациентов с очень ранним РА (длительность <6 мес), так и с длительностью РА >6 мес [63]. Однако эти материалы представлены только в виде тезисов, что не позволяет дать окончательного заключения о сравнительной эффективности монотерапии ТОФА и МТ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в неделю (в виде как монотерапии, так и комбинированной терапии с МТ) у пациентов с активным РА, резистентным к БПВП и ингибиторам ФНО α . Во всех исследованиях отмечено быстрое развитие эффекта, который наблюдался уже через неделю от начала терапии. Антидеструктивный эффект ТОФА в рекомендуемой дозе 5 мг требует дальнейшего подтверждения.

Безопасность тофацитиниба

Согласно предварительному анализу пяти РПКИ фазы III и двух исследований открытой фазы (n=4827) [61], наиболее частыми НР на фоне лечения ТОФА были инфекции (55,8%), поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 25,4%), мышечно-скелетные нарушения (27,8%). Тяжелые НР имели место у 18,2% пациентов (10,3 на 100 пациенто-лет). Тяжелые инфекции развились у 5,5% пациентов (2,9 на 100 пациенто-лет). В большинстве случаев инфекционные осложнения были не тяжелыми и редко требовали прекращения лечения. В целом частота инфекционных осложнений на фоне лечения ТОФА соответствовала их встречаемости у пациентов, получавших стандартные БПВП (отношение шансов – ОШ=1,4–4,1 на 100 пациенто-лет) и ГИБП (ОШ=6–18,1 на 100 пациенто-лет). Лечение ТОФА в дозе 10 мг чаще вызывало развитие инфекционных осложнений, чем в дозе 5 мг (4,3 против 2,3 на 100 пациенто-лет). Не отмечено связи между частотой инфекционных осложнений и длительностью лечения ТОФА. В то же время обращает на себя внимание увеличение частоты герпетической инфекции (тяжелой и не тяжелой; ОШ=4,6 на 100 пациенто-лет), которая существенно выше, чем на фоне лечения стандартными БПВП и ГИБП (ОШ= 0,56–1,32 на 100 пациенто-лет) [64]. Случаи тяжелой оппортунистической инфекции и туберкулеза наблюдались редко. Тем не менее на фоне лечения ТОФА описано 12 случаев развития туберкулеза, несмотря на применение рекомендуемой процедуры скрининга. При анализе лабораторных нарушений установлено, что снижение уровня гемоглобина (более чем на 20 г/л) имело место у 4,65% пациентов, увеличение содержания аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 2,0 и 0,91% случаев соответственно, умеренная обратимая нейтропения – 1% (случаев тяжелой нейтропении не наблюдалось), не ассоциирующаяся с увеличением риска инфекционных осложнений. В то же время развитие выраженной лимфопении (<0,5 • 1000/мм³), хотя и наблюдается редко, достоверно ассоциируется с риском развития тяжелых инфекций [65, 66]. У 3,6% пациентов наблюдалось увеличение креатинина (>50% от исходного уровня). Однако у здоровых добровольцев каких-либо явных нарушений функции почек на фоне лечения ТОФА зарегистрировано не было [67]. Отмечено дозозависимое увеличение концентрации общего холестерина (ХС), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности (без существенного нарастания индекса атерогенности). Однако нарастания частоты сердечно-сосудистых катастроф не отмечено, а лечение аторвастатином приводило к снижению концентрации ХС и ЛПНП в крови пациентов [68]. Предварительные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии ТОФА на лабораторные биомаркеры атеросклероза. Отмечено увеличение уровня «антиатерогенных» факторов (лецитин-холестерин ацетилтрансфераза и параок-

соназа) и снижении «проатерогенных» медиаторов (SAA и ЛПВП, ассоциированного с SAA) [69]. Анализ материалов открытых исследований ТОФА не выявил нарастания сердечно-сосудистых осложнений [70], гастроэнтерологических НР (включая перфорацию кишечника) [71] и злокачественных новообразований по сравнению с их частотой, наблюдаемой в общей популяции пациентов с РА. Тем не менее отмечена тенденция к более высокой частоте НР (в том числе инфекционных осложнений) у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α (по сравнению с резистентными к стандартным БПВП) [73], у лиц пожилого возраста (>65 лет) [74, 75], имеющих коморбидные заболевания (сахарный диабет) и получающих ГК и высокие дозы ТОФА (10 мг) [74]. Важные данные получены в открытой фазе исследования ORAL Standard, в котором пациенты, получавшие АДА, без предварительной «отмывки» переключались на прием ТОФА. В целом при «переключении» с АДА на ТОФА отмечено сохранение (или умеренное нарастание) эффективности лечения. Эффект ACR20 в конце периода применения АДА имел место у 76,6% пациентов, а через 4,5 мес после назначения ТОФА – у 90,5% пациентов, ACR50 – у 50,5 и 65,5% пациентов, а ACR70 – у 21 и 36,2% пациентов соответственно. Однако как у пациентов после «переключения» с АДА на ТОФА, так и у пациентов, продолжавших получать ТОФА, отмечено существенное нарастание частоты тяжелых НР, тяжелых инфекционных осложнений и прерывания лечения из-за НР [76]. Примечательно, что курение не оказывало существенного негативного влияния на эффективность ТОФА [77].

Эффективность и приемлемая безопасность ТОФА подтверждены в серии метаанализов [78–83]. Y. He и соавт. [78] включили в метаанализ данные 8 РПКИ [44, 46–49, 51–53] (n=3791). Через 12 нед эффективность ТОФА по ACR20 была достоверно выше, чем ПЛ: ОШ=2,2 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,58–3,07] при приеме ТОФА 5 мг 2 раза в день и ОШ=2,38 (95% ДИ 1,81–3,14) – в дозе 10 мг 2 раза в день. Эффект сохранялся в течение 24 нед: ОШ=1,94 (95% ДИ 1,55–2,44) и ОШ=2,2 (95% ДИ 1,76–2,75) соответственно. Эффект ACR50 через 12 нед также был выше, чем в группе ПЛ: ТОФА 5 мг 2 раза в день ОШ=2,91 (95% ДИ 2,03–4,16) и ТОФА 10 мг 2 раза в день ОШ=3,32 (95% ДИ 2,33–4,72). Однако частота НР, таких как снижение числа нейтрофилов, увеличение креатинина сыворотки, увеличение соотношения ЛПНП/ЛПВП и увеличение концентрации АСТ/АЛТ чаще имело место на фоне ТОФА, чем ПЛ. Общая частота НР и прерывания лечения из-за НР в сравниваемых группах была сходной. Аналогичные данные получены в метаанализе A. Berhan [79]. По крайней мере 20% улучшение по критерию ACR у пациентов, получавших ТОФА, имело место более чем в 4 раза чаще, чем ПЛ (ОШ=4,15; 95% ДИ 3,22–5,32). Однако в группе пациентов, получавших ТОФА, отмечена тенденция к увеличению частоты инфекционных осложнений (ОШ=1,96; 95% ДИ 1,4–2,6), снижения уровня нейтрофилов (ОШ= -0,34; 95% ДИ от -0,450 до -0,2), увеличения уровня ЛПНП и печеночных ферментов. Данные метаанализа РПКИ фазы III свидетельствуют также о сходной эффективности комбинированной и монотерапии ТОФА и о тенденции к более низкой частоте тяжелых НР и прерывания лечения из-за них на фоне монотерапии, по сравнению с комбинированной терапией [81]. M.C. Vieira и соавт. [82] провели метаанализ материалов пяти РПКИ,

включавших оценку эффективности и безопасности ТОФА [58] и ГИБП, в том числе абатацепта [84], голимумаба [85], тоцилизумаба [86] и ритуксимаба [87], у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α . Достоверных различий в эффективности ТОФА и ГИБП не отмечено.

В настоящее время ТОФА зарегистрирован для лечения РА в США, России, Японии, Швейцарии, странах Латинской Америки, но пока не получил одобрения Европейского медицинского агентства (ЕМА) [88–90]. В заключении экспертов ЕМА подчеркивается, что, хотя по данным пяти РПКИ ТОФА обладает способностью положительно влиять на клинические проявления и функциональную активность пациентов с РА, представленных данных не достаточно для окончательного заключения о его клинической эффективности и способности замедлять прогрессирование деструкции суставов. Это в первую очередь касается рекомендованной дозы препарата (5 мг 2 раза в день) и пациентов с недостаточным эффектом двух и более стандартных БПВП. Обращается особое внимание на необходимость подтверждения безопасности лечения ТОФА в долгосрочной перспективе, в отношении риска тяжелых инфекционных осложнений (в первую очередь герпетической инфекции), а также злокачественных новообразований, перфорации кишечника, повреждения печени и кардиоваскулярных осложнений. Тем не менее ТОФА включен в рекомендации EULAR (2013) по лечению РА в качестве препарата, назначение которого «**может быть рассмотрено при неэффективности ГИБП**» (пункт 14) [14]. Однако обращается вни-

мание на риск НР и отсутствие явных преимуществ ТОФА (в том числе с фармакоэкономической точки зрения) по сравнению с ГИБП, применяемыми при РА.

Таким образом, для окончательного вывода о месте ТОФА в лечении РА необходимы дальнейшие исследования. Они в первую очередь должны быть направлены на оценку эффективности и безопасности в процессе длительного применения ТОФА в реальной клинической практике (в том числе в рамках национальных регистров) у пациентов с различными формами РА и коморбидными заболеваниями. Остаются несными перспективы применения ТОФА у пациентов, резистентных не только к ингибиторам ФНО α , но и к другим ГИБП, которые согласно рекомендациям EULAR (2013) [8] позиционируются (наряду с ингибиторами ФНО α) как препараты «первого ряда» для лечения РА, резистентного к МТ. Наконец, представляется целесообразным проведение специальных «стратегических» исследований ТОФА, спланированных в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели» [91].

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2012;365(23):2205–19. DOI: 10.1056/NEJMra1004965.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331]
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013]
- Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 2:i2–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201036.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijnsma JWJ, et al.; for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Pincus T, Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy of tight control or treat-to-target. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71 Suppl 1:S33–40.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
- Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt) [National recommendations about treatment of rheumatoid arthritis, 2013 (project)]. Available from: www.rheumatolog.ru]
- Pincus T, Kathryn A, Gibson MD, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis.* 2013;71 Suppl 1:S9–19.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8–26. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
- Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение

- персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):5–9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):5–9. (In Russ.)]
14. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):545–52. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1547>.
 15. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ, Ильина АЕ. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):75–82. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML, Ilyina AE. Prospects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Monoclonal antibodies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):75–82. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-713>.
 16. Burmester GR, Feist E, Dornier T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(2):77–88. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.168. Epub 2013 Nov 12.
 17. O’Shea JJ, Holland SM, Straudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(2):161–70. DOI: 10.1056/NEJMra1202117.
 18. O’Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(3):173–82. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.7. Epub 2013 Feb 19.
 19. 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. Epub 2013 Sep 26.
 20. Sweeney SE, Firestein GS. Primer: signal transduction in rheumatic disease—a clinician’s guide. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(11):651–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nprheum0631>.
 21. Ghoreschi K, Laurence A, O’Shea JJ. Janus kinases in immune signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273–87. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
 22. Alicea-Velazquez NL, Boggon TJ. The use of structural biology in janus kinase targeted drug discovery. *Curr Drug Targets*. 2011;12(4):546–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138945011794751528>.
 23. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):66–75. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav MI. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):66–75. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1276>.
 24. Kelly V, Genovese M. Novel small molecule therapeutics in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1155–62. DOI: 10.1093/rheumatology/kes367. Epub 2013 Jan 7.
 25. Advisory Committee Meeting Tofacitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (NDA 203214). Briefing document. May 9, 2012. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf>
 26. Changelian PS, Flanaan ME, Ball DJ, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science*. 2003;302(5646):875–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1087061>.
 27. Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brisette WH, et al. Discovery of CP-690; 550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplantant rejection. *J Med Chem*. 2010;53(24):8468–84. DOI: 10.1021/jm1004286. Epub 2010 Nov 24.
 28. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008;26(1):127–32. DOI: 10.1038/nbt1358.
 29. Meyer DM, Jesson MI, Li X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:41. DOI: 10.1186/1476-9255-7-41.
 30. 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(2):143–51. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03570.x.
 31. Ghoreshi K, Jesson M, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immunity responses by tofacitinib. *J Immunol*. 2011;186(7):4234–43. DOI: 10.4049/jimmunol.1003668. Epub 2011 Mar 7.
 32. Walker JG, Ahern MJ, Coleman M, et al. Expression of Jak3, STAT1, STAT4, and STAT6 in inflammatory arthritis: unique Jak3 and STAT4 expression in dendritic cells in seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):149–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.037929>. Epub 2005 Aug 11.
 33. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416–27. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1254>.
 34. Milici AJ, Kudlacz EM, Audoly L, et al. Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):R14. DOI: 10.1186/ar2365. Epub 2008 Jan 30.
 35. Migita K, Koga T, Komori A, et al. Influence of Janus Kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2309–17. DOI: 10.3899/jrheum.101362. Epub 2011 Aug 15.
 36. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, et al. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1790–8. DOI: 10.1002/art.34329. Epub 2011 Dec 6.
 37. Migita K, Komori A, Torigoshi T, et al. CP690,550 inhibit oncostatin M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R72. DOI: 10.1186/ar3333.
 38. Rosengren S, Corr M, Firestein GS, Boyle DL. The JAK inhibitor CP-690, 550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):440–7. DOI: 10.1136/ard2011.150284. Epub 2011 Nov 25.
 39. Yarilina A, Xu K, Chan C, Ivashkiv LB. Regulation of inflammatory responses in tumor necrosis factor-activated and rheumatoid arthritis synovial macrophages by JAK inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):3856–66. DOI: 10.1002/art.37691.
 40. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, et al. The JAK inhibitor, tofacitinib, reduced the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203756.
 41. LaBrannche TP, Jesson MI, Radi ZA, et al. JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic joint structural damage through

- decreased RANKL production. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3531–42. DOI: 10.1002/art.34649.
42. Boyle DL, Wei N, Singhal AK, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK–STAT1 signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl3):138.
 43. Lee EY, Lee ZH, Song YW. CXCL10 and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(5):379–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.12.002. Epub 2008 Dec 25.
 44. Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CXC10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1730–9. DOI: 10.1002/art.34330.
 45. Yamaoka K, Kubo S, Sonomoto K, et al. JAK inhibitor, tofacitinib reduced IL-6 and matrix metalloproteinase-3 production in rheumatoid arthritis with suppressed cartilage destruction. *Arthritis Res Ther.* 2012;14 (Suppl 1):P77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3678>.
 46. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(2):208–14. DOI: 10.1111/cei.2014.175.
 47. Genovese MC, Kawabata T, Soma K, et al. Reversibility of pharmacodynamic effects after short- and long-term treatment with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S193.
 48. 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.
 49. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld GC, et al. Improved pain, physical function and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP 690,550, an orally active Janus kinase (Jak) inhibitor: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):413–6. DOI: 10.1136/ard.2009.108159. Epub 2009 Jul 8.
 50. 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 methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):970–81. DOI: 10.1002/art.33419. Epub 2011 Oct 17.
 51. Fleischman R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase Ib dose-ranging study of the oral JAK inhibition 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;64:617–29. DOI: 10.1002/art.33383.
 52. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1150–8. DOI: 10.1002/acr.20494.
 53. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor, ad monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week phase 2b study. *Arthritis Rheum.* 2011;63 Supp 1:2192.
 54. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al.; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2012;367(6):495–507. DOI: 10.1056/NEJMoa1109071.
 55. Kremer J, Li Z, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with non-biologic 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.
 56. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–70. DOI: 10.1002/art.37816.
 57. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508–19. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202433. Epub 2013 Jan 11.
 58. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
 59. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64 Suppl 10:S1049.
 60. Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2013;73(8):857–74. DOI: 10.1007/s40265-013-0065-8.
 61. Wollenhaupt J, Silverfield J, Bong E, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: an open-label, long term extension safety and efficacy up to 5 years. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S993.
 62. Strand V, Fleischman R, Alten RE, et al. ORAL START: effects of the oral JAK inhibitor tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the phase 3 ORAL START trial of active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;2 Suppl 3:252.
 63. Huizinga TM, Fleischman R, van Vollenhoven R, et al. Tofacitinib monotherapy is effective in methotrexate-naïve patients with disease duration less than 6 months: a post-hoc analysis of early rheumatoid arthritis subjects in a phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:241.
 64. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA.* 2013;309(9):887–95. DOI: 10.1001/jama.2013.1099.
 65. Van Vollenhoven R, Riese R, Krishnaswami S, et al. Relationship between lymphocyte count and risk of infection in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:250.
 66. Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, et al. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jan 17. DOI: 10.1093/rheumatology/ket466.
 67. Lawendy N, Krishnaswami S, Wang R, et al. Effect of CP-690,550, an oral active Janus kinase inhibitor, on renal function in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(4):423. DOI: 10.1177/0091270008330982.
 68. McInes IB, Lim H-Y, Lee S-H, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):124–31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202442. Epub 2013 Mar 12.
 69. McInes IB, Kaplan I, Boy M, et al. Effects of tofacitinib on lipid biomarkers in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:416.
 70. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al. Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib, a novel, oral Janus Kinase inhibitor. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S191.
 71. Lee EB, Curtis JR, Riease R, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of gastrointestinal adverse events across the rheumatoid arthritis clinical program. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S191.
 72. Mariette X, Curtis JR, Lee EB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancy across the rheumatoid

- arthritis clinical program *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S340.
73. Burmester GR, Charles-Schoeman C, Isaacs JD, et al. Tofacitinib, an oral kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S192.
 74. Gomez-Reino JJ, Hazra A, Fossier C, et al. Post-hoc analysis of serious infection events and selected clinical factor in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S194.
 75. Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S994.
 76. Genovese MC, van Vollenhoven RF, Willinson B, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in a rheumatoid arthritis open-label extension study following adalimumab therapy in a phase 3 randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S190.
 77. Kremer JM, Greenberg JD, Turesson C, et al. Effects of smoking status on response to treatment with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S599.
 78. 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 Musculoskeletal Disorders.* 2013;14:298. DOI: 10.1186/1471-2474-14-298.
 79. 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 Musculoskeletal Disorders.* 2013;14:332. DOI: 10.1186/147-2474-14-332.
 80. 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(10):1414–24. DOI: 10.1007/s10067-013-2329-9. Epub 2013 Jul 23.
 81. Keystone E, Fleischman R, van Vollenhoven R, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: post-hoc analyses of efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy in a phase 3 rheumatoid arthritis population. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:242.
 82. Vieira MC, Wallenstein G, Bradley J, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;72 Suppl 3:619.
 83. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):510–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204588.
 84. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1114–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050524>.
 85. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374(9685):210–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26.
 86. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516–23. DOI: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14.
 87. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
 88. European Medical Agency. Xeljanz. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002542/smops/Negative/human_smpo_000501jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (accessed 25 May, 2014).
 89. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 22–25 July 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
 90. Pfizer. Pfizer Receives CHMP Negative Opinion Regarding Marketing Authorization In Europe For Rheumatoid Arthritis Treatment XELJANZ (tofacitinib citrate). 2013. Available from: <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-receives-chmp-negative-opinion-regarding-marketing-authorization-europe-rheumat> (accessed 25 May 2013).
 91. 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. Epub 2013 Feb 5.

**Ответы на вопросы
к статье С.В. Родионовской,
И.П. Никишиной
«Синдром активации
макрофагов у больных
системным ювенильным
артритом» (с. 208)**

- 1 – А,
- 2 – А,
- 3 – Г,
- 4 – Б,
- 5 – Е,
- 6 – А.