

Практическое руководство по мониторингу безопасности тофацитиниба (по материалам резолюции Экспертного совета от 14.10.2014 г., Москва)

На заседании Экспертного совета были подробно рассмотрены ключевые аспекты, связанные с возможностью развития нежелательных реакций на фоне терапии тофацитинибом (ТОФА). В ходе активной дискуссии была сформулирована резолюция, в которой суммированы основные факты, касающиеся безопасности ТОФА, и даны практические рекомендации по скринингу и мониторингу в отношении инфекций, сердечно-сосудистой патологии и других ключевых направлений, требующих особого контроля на фоне такой терапии. ТОФА — первое лекарственное средство из новой группы иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов, ингибиторов внутриклеточных киназ. В настоящее время это единственный препарат, относящийся к классу так называемых малых молекул, одобренный к применению в Российской Федерации (и ряде других стран) при ревматоидном артрите. ТОФА — низкомолекулярное вещество и поэтому применяется внутрь, однако уникальный механизм действия сближает его с генно-инженерными биологическими препаратами. Широкий спектр биологических эффектов ТОФА и его потенциальное влияние на ряд важных физиологических процессов требуют особого внимания к безопасности терапии.

Ключевые слова: Экспертный совет; резолюция; тофацитиниб; мониторинг безопасности терапии.

Для ссылки: Практическое руководство по мониторингу безопасности тофацитиниба (по материалам резолюции Экспертного совета от 14.10.2014 г., Москва). Современная ревматология. 2015;9(3):73–79.

Practice guidelines for monitoring the safety of tofacitinib (according to the proceedings of the Expert Council resolution dated 14 October 2014, Moscow)

The Meeting of the Expert Council considered in detail the key aspects associated with the possible development of adverse reactions during therapy with tofacitinib (TOFA). Active discussion gave rise to a resolution that summarized the main facts concerning the safety of TOFA and gave practical recommendations for the screening and monitoring of infections, cardiovascular diseases and other key areas requiring that exclusive control should be exercised during this therapy. TOFA is the first drug from a new group of immunomodifying and anti-inflammatory drugs, intracellular kinase inhibitors. As of now, it is the only drug that belongs to a class of the so-called small molecules, which is approved for the treatment of rheumatoid arthritis in the Russian Federation and a number of other countries. TOFA is a low molecular weight drug for oral administration; however, its unique mechanism of action brings it close to that of biological agents. A broad spectrum of biological effects of TOFA and its potential effect on a number of important physiological processes demand for special attention to the safety of its therapy.

Keywords: Expert Council; resolution; tofacitinib; therapy safety monitoring.

For reference: Practice guidelines for monitoring the safety of tofacitinib (according to the proceedings of the Expert Council resolution dated 14 October 2014, Moscow). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):73–79.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-73-79>

Препарат тофацитиниб* (ТОФА) представляет собой первое лекарственное средство из новой группы иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов — ингибиторов внутриклеточных киназ. В настоящее время это единственный препарат, относящийся к классу так называемых малых молекул, одобренный к применению в Российской Федерации (и ряде других стран) при ревматоидном артрите (РА). ТОФА — низкомолекулярное вещество и поэтому применяется внутрь, однако уникальный механизм действия сближает его с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Все сказанное определяет большой интерес к новому препарату со стороны ревматологов России. В то же время

широкий спектр биологических эффектов ТОФА и его потенциальное влияние на ряд важных физиологических процессов заставляют врачей проявлять особую осторожность в отношении безопасности терапии.

На заседании Экспертного совета были подробно рассмотрены все ключевые аспекты, связанные с возможностью развития нежелательных реакций на фоне терапии ТОФА, прошла активная дискуссия, в результате была сформулирована резолюция, представленная ниже. Она суммирует основные факты, касающиеся безопасности ТОФА, и дает практические рекомендации по скринингу и мониторингу в отношении инфекций, сердечно-сосудистой патологии и других ключевых направлений, требующих особого внимания на фоне терапии.

*Яквинус® (Пфайзер, США).

1. Инфекции

1.1. Серьезные инфекции.

Вероятность развития серьезных инфекционных заболеваний при приеме ТОФА сходна с показателями, характерными для биологических препаратов [1].

В большинстве случаев инфекции на фоне терапии ТОФА были легкими или умеренными. Частота серьезных инфекций при применении ТОФА составляет 3,1 на 100 пациентов-лет. По данным клинических исследований, наиболее частыми инфекциями были: пневмония, инфекции кожи и мягких тканей [2]. Важно, что частота серьезных инфекций не нарастала с течением времени, а при наблюдении более 36 мес отмечалось даже 2-кратное ее снижение [2].

Риск серьезных инфекций был выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), по сравнению с монотерапией ТОФА, у пожилых пациентов (старше 65 лет), страдающих сахарным диабетом (СД), а также при применении ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки и глюкокортикоидов (ГК) в дозе $\geq 7,5$ мг/сут. В подавляющем большинстве случаев (95%) инфекции поддавались терапии антибактериальными и противовирусными препаратами. Дополнительный анализ всех случаев инфекции не выявил различий между пожилыми и молодыми пациентами.

При применении ТОФА необходимо проводить тщательное исходное обследование и мониторинг.

Рекомендации

На исходном этапе:

- ТОФА не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции;
- перед применением ТОФА следует оценить соотношение риск/польза терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией;
- необходимо информировать больных о возможности повышения риска развития инфекций на фоне терапии ТОФА;
- к группе риска инфекционных осложнений терапии ТОФА следует отнести лиц пожилого возраста (старше 65 лет), особенно страдающих СД, а также больных, получающих препарат в комбинации с ГК в дозе $>7,5$ мг/сут и другими иммуносупрессорами;
- не менее чем за 1 мес до начала терапии ТОФА больным группы риска можно рекомендовать вакцинацию антипневмококковой вакциной.

Во время и после лечения:

- информировать больных о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении во время или после лечения ТОФА симптомов, подозрительных на развитие инфекции (повышение температуры тела, слабость, кашель и т. п.);
- проводить тщательное наблюдение за пациентами на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии ТОФА (как минимум в течение 6 мес после окончания лечения препаратом).

1.2. ТОФА следует временно отменить, если у пациента развился инфекционный процесс, и возобновить терапию после выздоровления.

1.3. Туберкулез и оппортунистические инфекции.

Риск развития туберкулеза на фоне терапии ТОФА сопоставим с риском при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α), поэтому профилактика обострения латентной туберкулезной инфекции основана на тех же рекомендациях, что и при лечении иФНО α .

Частота развития туберкулеза при применении ТОФА в рамках мировой программы клинической разработки составила 0,1–0,2%. По данным клинических исследований, II/III/продленной фазы было зарегистрировано 16 случаев активного туберкулеза [3]. Риск туберкулеза был выше у мужчин и пациентов старше 65 лет, а также на фоне дозы ТОФА 10 мг 2 раза в день по сравнению с дозой 5 мг 2 раза в день. Туберкулез редко встречался в регионах с низкой или средней общей заболеваемостью этой инфекцией и чаще отмечался в эндемичных регионах. Частота туберкулеза на фоне терапии ТОФА не нарастала с течением времени. Зарегистрированные уровни заболеваемости были сходны с теми, что отмечены в наблюдательных исследованиях иФНО α , проведенных в тех же регионах.

Частота оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза) составила 0,3 на 100 пациентов-лет. Структура оппортунистических инфекций в целом не отличалась от таковой при лечении ГИБП.

Рекомендации

Как и в случае с терапией ГИБП, до начала применения ТОФА необходимо обследование на туберкулез:

1. Сбор анамнеза: наличие или отсутствие у больного в прошлом активного туберкулеза любой локализации или наличие в прошлом или в настоящее время контакта (дома, на работе, в кругу друзей и знакомых) с больными, страдающими любыми формами туберкулеза, наличие туберкулеза в семье и у кровных родственников.

2. Клиническое обследование больных, которое должно быть направлено на выявление жалоб и симптомов, характерных для активного заболевания, а также биологических, медицинских, поведенческих и социальных факторов, повышающих риск заболевания туберкулезом.

3. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях, в случае необходимости возможно проведение компьютерной томографии грудной клетки.

4. Для решения вопроса о латентной туберкулезной инфекции требуется проведение исследований для выявления специфического клеточного иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза: традиционной туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ), проб на высвобождение γ -интерферона (ИФН γ) *in vitro* кожной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест®), или QuantiFERON-TB Gold®, или T-SPOT.TB. Выбор между пробой с Диаскинтестом®, или QuantiFERON-TB Gold®, или T-SPOT.TB должен проводиться с учетом их доступности и наличия противопоказаний. При положительном результате пробы Манту с 2 ТЕ целесообразно проведение проб на высвобождение ИФН γ и/или пробы с рекомбинантным туберкулезным антигеном (Диаскинтест®). При положительном результате необходимо превентивное лечение противотуберкулезными препаратами.

• При принятии решения о необходимости проведения противотуберкулезной терапии у конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром. Пациенты с латентным туберкулезом могут проходить успешное лечение изониазидом, одновременно получая ТОФА.

• Обследование на туберкулез (кожные тесты или тесты на высвобождение ИФН) больных, получающих ТОФА, следует проводить в плановом порядке не реже 1 раза в 6 мес.

1.4. Вирусные инфекции.

Частота Herpes zoster (HZ) на фоне терапии ТОФА выше, чем при использовании ГИВП и плацебо (ПЛ).

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях ТОФА. Частота их составила 4,3 на 100 пациентов-лет и не зависела от дозы препарата. Риск герпетической инфекции был более высокий у пациентов из Азии старше 65 лет, принимающих ГК. Частота HZ не нарастала с течением времени. Важно отметить, что число серьезных случаев HZ, требующих госпитализации, было низким: 3 случая во II фазе клинических исследований, 5 — в III фазе и 13 — в продленной фазе. Более высокий уровень HZ связан, по-видимому, с механизмом действия ТОФА, в результате ингибирования Янус-киназы (JAK) 1 происходит уменьшение уровня ИФН 1-го (α и β) и 2-го (ИФН γ) типа, что приводит к снижению противовирусной защиты.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), пациентам с РА старше 60 лет целесообразно проводить вакцинацию против HZ перед началом биологической терапии [3].

Влияние ТОФА на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатит В и С исключали из клинических исследований. Число случаев с положительной реакцией на гепатит В или С на фоне терапии ТОФА было незначительным.

Перед началом терапии ТОФА следует провести скрининг на наличие вирусного гепатита.

Рекомендации

- Вакцинация против HZ в настоящее время не может быть рекомендована, так как нет международных рекомендаций по вакцинации против HZ до терапии ТОФА и нет доступных в Российской Федерации вакцин. Вопрос может быть пересмотрен после регистрации соответствующих препаратов.

- В соответствии с инструкцией по медицинскому применению до начала терапии ТОФА необходимо провести скрининг на вирусный гепатит В и С.

2. Кардиоваскулярный риск.

Частота сердечно-сосудистых событий на фоне приема ТОФА в клинических исследованиях была низкой и сопоставима с таковой при применении других биологических препаратов.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА на 48% выше по сравнению с общей популяцией: инфаркта миокарда — на 68%, инсульта — на 41%, хронической сердечной недостаточности — на 87% [4] и сопоставим с таковым у пациентов с СД 2-го типа [5].

По мере развития РА наблюдается накопление факторов риска. 67% больных с ранним РА имеют высокий сердечно-сосудистый риск.

У больных РА зависимость риска ССЗ от уровня холестерина нелинейная в отличие от общей популяции. Е.Е. Мясоедова и соавт. продемонстрировали парадоксальную ассоциацию уровня липидов с риском ССЗ: более низкий уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) коррелировал с повышением риска сердечно-сосудистых событий у больных РА на фоне высокой воспалительной активности [6]. Поэтому у больных РА сложно определить целевой уровень холестерина. Калькуляторы оценки риска ССЗ у больных РА не применимы.

Как и при других воспалительных состояниях, при РА может наблюдаться снижение концентрации циркулирующего холестерина, которая повышается после эффективной терапии. Например, у пациентов с РА отмечалось снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП и ОХС.

Низкую концентрацию холестерина у пациентов с РА по сравнению с таковой у здоровых можно частично объяснить повышением катаболизма эфира холестерина.

Терапия ТОФА приводила к снижению катаболизма эфира холестерина и нормализации средней концентрации холестерина, одновременно улучшались показатели биомаркеров дисфункции ЛПВП, включая повышение продукции ЛПВП-аполипопротеина А1 [7]. ТОФА увеличивает уровень «антиатерогенных» факторов (лецитин-холестерин-ацетилтрансфераза и параоксоназа) и снижает уровень «проатерогенных» (SAA — Serum Amyloid A protein и ЛПВП, ассоциированный с SAA).

Терапия ТОФА вызывала дозозависимое обратимое увеличение концентрации ОХС, ЛПНП и ЛПВП, но без нарастания индекса атерогенности, которое было максимальным к 6-й неделе и затем стабилизировалось. Это увеличение было идентичным в исследованиях монотерапии ТОФА и комбинированной терапии с БПВП. При этом эти изменения оказывали незначительное влияние на соотношение концентраций ЛПНП/ЛПВП [8].

Добавление аторвастатина к ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки приводило к статистически значимому снижению повышенной концентрации холестерина ЛПНП, ОХС, триглицеридов (ТГ) и аполипопротеина В [9].

В процессе развития воспаления гиперпродукция интерлейкина 6 вызывала снижение уровня ОХС за счет уменьшения уровня ЛПВП и ЛПНП [10, 11]. Роль нарушенный липидного обмена на фоне приема ТОФА требует дальнейшего изучения. Возможно назначение статинов с целью нормализации показателей липидного спектра крови.

В исследованиях III фазы систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) было стабильным после длительной терапии в течение 12 мес [12].

Комбинация ТОФА и метотрексата (МТ) улучшала эластические свойства сосудистой стенки, несмотря на увеличение уровня холестерина [13].

Частота сердечно-сосудистых событий была низкой и идентичной таковой при применении других биологических препаратов, без накопления риска со временем. Частота сердечно-сосудистых катастроф при применении ТОФА в клинических исследованиях III фазы была сопоставима с частотой в группе ПЛ [14].

Рекомендации (табл. 1)

- Осмотр перед началом терапии (скрининг факторов риска ССЗ, верификация диагноза ССЗ, коррекция факторов риска ССЗ).

- Для пациентов с факторами риска ССЗ — кардиологический осмотр каждые 6–12 мес на фоне терапии (выявление признаков/симптомов ССЗ, при отсутствии симптомов ССЗ эхокардиография проводится через 1 год у пациентов из группы высокого риска, через 3–5 лет у пациентов из группы низкого риска; функциональные пробы для выявления ИБС у пациентов из группы высокого риска).

- Информирование пациента о возможных кардиоваскулярных эффектах при приеме ТОФА.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

- Определение уровня липидов до лечения и через 4–8 нед.
- Применение статинов у больных с выраженной дислипидемией в соответствии с национальными рекомендациями.

3. Влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Повышение активности печеночных трансаминаз было нечастым и сопоставимо с таковым при использовании ПЛ. В клинических исследованиях пациентов с РА описаны случаи перфорации органов ЖКТ, хотя роль ингибирования JAK при этих явлениях неизвестна.

В программе исследований ТОФА у пациентов с РА редко наблюдалась перфорация ЖКТ. Эти случаи преимущественно затрагивали нижние отделы ЖКТ и обычно отмечались у пациентов с другими факторами риска, например при одновременном применении НПВП (7 пациентов), ГК (8 пациентов) или сопутствующем дивертикулите, впервые выявленном при перфорации (3 пациента) [15]. Роль ингибирования JAK в развитии перфорации неизвестна.

Повышение активности печеночных трансаминаз >3 верхних границ нормы было нечастым и возникало у пациентов, получавших как ПЛ, так и ТОФА, чаще при комбинированной терапии ТОФА + БПВП по сравнению с монотерапией ТОФА. Повышение уровня печеночных фер-

ментов не было связано с повышением уровня билирубина и щелочной фосфатазы.

Рекомендации

- Не следует применять ТОФА у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.
- Доза ТОФА не должна превышать 5 мг 2 раза в день у пациентов с умеренным нарушением функции печени.
- Контроль уровня печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) через 4 нед терапии ТОФА и далее каждые 3 мес.
- ТОФА следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с серьезными новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

4. Влияние на функцию почек.

Терапия ТОФА, по-видимому, не ассоциируется с нефротоксичностью.

В клинических исследованиях ТОФА не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина <40 мл/мин.

Отмечалось небольшое повышение сыровоточной концентрации креатинина при терапии ТОФА, а также при использовании ПЛ и адалимумаба (АДА) в рамках исследований III фазы [8]. Точный механизм такого повышения неизвестен.

Таблица 1. Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике у больных РА на фоне приема ТОФА

Факторы риска, целевой уровень	Рекомендации
АГ: АД <140/90 мм рт. ст., при СД АД <140/85 мм рт. ст.	Самоконтроль АД пациентом не реже 1 раза в 2 нед, при наличии АГ – ежедневно. Систематический контроль АД при каждом обращении пациента к ревматологу (не реже 1 раза в 6 мес). Антигипертензивная терапия (иАПФ, БРА, БМКК, БАБ 3-го поколения) – до достижения целевых уровней; минимизировать прием НПВП и ГК, избегать приема ЛЕФ, неселективных НПВП, при невозможности – усилить антигипертензивную терапию
Дислипидемия: низкий/умеренный риск – ЛПНП ≤3,0 ммоль/л высокий риск – ЛПНП <2,6 ммоль/л очень высокий риск – ЛПНП <1,8 ммоль/л для мужчин – ЛПВП >1,0 ммоль/л для женщин ЛПНВ >1,2 ммоль/л ТГ<1,7 ммоль/л	Контроль липидного спектра 1 раз в 3–6 мес. Диета, снижение массы тела, физические упражнения, при уровне ХС ЛПНП, превышающем целевые значения, – статины (при ИБС – статины независимо от уровня ХС ЛПНП). Если указанные цели не достигаются, то удовлетворительным результатом считается снижение ХС ЛПНП на 50% от исходного
Ожирение (ИМТ<25 кг/м ²)	«Антиатерогенная» диета, поддержание ИМТ в пределах 20–25 кг/м ² , физические упражнения (>30 мин в день 5 раз в неделю), снижение массы тела, если ОТ >80 см у женщин, >94 см у мужчин
СД: HbA1c <6,5%	Диета, снижение массы тела, физические упражнения, гипогликемическая терапия, назначение БРА, профилактика осложнений СД, избегать приема/минимизировать дозу и длительность терапии ГК, мониторировать уровень глюкозы в крови 1 раз в 6 мес, HbA1c 1 раз в год
ХБП	Мониторинг уровня креатинина, мочевины, альбуминурии и СКФ 1 раз в 3–6 мес. Ограничение животного белка в пище, коррекция АГ (иАПФ, АРА), дислипидемии (статины), анемии, гиперкалиемии, исключение НПВП, осторожность при назначении рентгеноконтрастных исследований
Курение	Полный отказ
Низкие дозы АСК (75–150 мг/сут), при непереносимости – клопидогрел	У больных с ССЗ с высоким риском по шкале SCORE (>10%)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; БАБ – бета-адреноблокаторы; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; Хс – холестерин; ЛЕФ – лефлуномид; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; HbA1c – гликированный гемоглобин; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АСК – ацетилсалициловая кислота; АРА – антагонисты рецепторов ангио тензина.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 2. Коррекция дозы ТОФА при нейтропении

Уровень АЧН, клетки/мм ³	Рекомендации
>1000	Доза остается на прежнем уровне
500–1000	При стойком снижении в этом диапазоне следует снизить дозу или отменить прием. При увеличении АЧН >1000 клеток/мм ³ возможно возобновление терапии в дозе 5 мг 2 раза в день; в дальнейшем в зависимости от клинического ответа можно увеличить дозу до 10 мг 2 раза в день
<500 (подтверждено при повторной оценке)	Отменить терапию

Таблица 3. Коррекция дозы ТОФА при лимфопении

Уровень лимфоцитов, клетки/мм ³	Рекомендации
≥500	Без изменений
<500 (подтверждено при повторной оценке)	Прекратить применение препарата

Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови связано с воспалительными изменениями у пациентов с РА. Повышенный уровень креатинина снижался после отмены ТОФА и не приводил к почечной недостаточности, протеинурии или нефротическому синдрому. Исходная концентрация креатинина в сыворотке крови обратно коррелировала с исходной концентрацией СРБ к 3-му месяцу и затем имела тенденцию к выходу на плато с небольшой зависимостью от дозы [8]. Пациентам с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести коррекция дозы ТОФА не требуется.

Дозозависимое повышение средней активности креатинфосфокиназы (КФК) у пациентов с РА, получавших ТОФА, отмечалось в первые 6 мес терапии, затем активность вышла на плато. Средняя активность КФК обычно оставалась в пределах нормы в течение терапии ТОФА [9].

Рекомендации

- Применение ТОФА противопоказано при клиренсе креатинина >40 мл/мин.
- Доза ТОФА не должна превышать 5 мг 2 раза в день у пациентов с умеренным нарушением функции почек.
- Контроль уровня креатинина проводят через 4 нед терапии ТОФА и затем каждые 3 мес.

5. Гематологические параметры.

Необходим регулярный мониторинг уровня нейтрофилов и гемоглобина на фоне терапии ТОФА [2].

Нейтрофилы и лимфоциты

В рамках клинических исследований III фазы наблюдалось дозозависимое снижение уровня нейтрофилов, при этом частота тяжелой/умеренной нейтропении была низкой: она выявлена менее чем у 1% больных, принимавших ТОФА 5 мг 2 раза в сутки, к 12-му месяцу терапии (сопоставима с таковой при приеме АДА) и у 1,9% больных, принимавших ТОФА 10 мг 2 раза в сутки. Не было случаев жизнеугрожающей нейтропении. Не обнаружено связи между уровнем нейтропении и частотой инфекций при лечении ТОФА [3]. Нейтропения может быть связана с подавлением воспаления на фоне терапии.

В клинических исследованиях III фазы у всех пациентов изначально уровень лимфоцитов составлял <2·10⁹/мм³, после

Таблица 4. Коррекция дозы ТОФА при анемии

НВ, г/л	Рекомендации
≥90 и снижение <20 г/л	Доза остается на прежнем уровне
<80 или снижение на ≥20 г/л (подтверждено при повторной оценке)	Прекратить применение препарата до нормализации уровня гемоглобина

начального повышения наблюдалось умеренное его снижение [16], умеренная/тяжелая лимфопения (0,5–1,5·10⁹/мм³) выявлена у 25% пациентов. К 12-му месяцу отмечалось снижение уровня лимфоцитов в среднем на 10%, которое не зависело от дозы препарата и было сопоставимо с ПЛ к 3-му и 6-му месяцу терапии. Частота лимфопении была более высокой при комбинированной терапии ТОФА + БПВП по сравнению с монотерапией. Уровень лимфопении ≥0,5·10⁹/мм³ не был связан с увеличением частоты инфекций, при уровне лимфоцитов <0,5·10⁹/мм³ наблюдалось увеличение частоты серьезных инфекций.

Гемоглобин

Концентрация гемоглобина была стабильной или повышалась при терапии ТОФА в исследованиях III фазы и продленного наблюдения [7]. В большинстве случаев анемия была легкой или умеренной степени и сходной в группах ТОФА и ПЛ.

Рекомендации

- Определение уровня нейтрофилов и гемоглобина до начала терапии ТОФА.
- Мониторинг уровня нейтрофилов, гемоглобина через 4–8 нед после начала терапии.
- Регулярный мониторинг уровня нейтрофилов и гемоглобина каждые 3 мес.

Коррекция дозы ТОФА в связи с лабораторными отклонениями

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая нейтропению и анемию (см. табл. 2–4 [2]).

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) <1000/мм³ и/или с уровнем гемоглобина <90 г/л².

6. Злокачественные новообразования.

В целом частота развития злокачественных опухолей, наблюдавшаяся в рамках программы разработки ТОФА для лечения РА, соответствовала типу и распределению злокачественных опухолей, характерных для популяции пациентов, страдающих РА умеренной и высокой активности [17].

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 5. Препараты сопутствующей терапии, которые не следует применять в комбинации с ТОФА

Ингибиторы СYP3A4,5,7	Индукторы СYP3A
Антиретровирусные препараты: делавирдин, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, атазанавир Амиодарон, циметидин, кларитромицин, клотримазол, диэтилдитиокарбамат, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, флувоксамин, грейпфрутовый сок и мармелад, итраконазол, кетоконазол, мефепристон, нефазодон, норфлоксацин, мибефрадил, верапамил, вориконазол	Эфавиренц, невирапин, барбитураты, карбамазепин, модафинил, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, зверобой продырявленный, троглитазон, рифабутин, примадон, рифапентен

Примечание. Все перечисленные препараты необходимо отменить по крайней мере за 30 дней до первого приема ТОФА. Амиодарон необходимо отменить как минимум за 290 дней до первого приема ТОФА.

Влияние терапии ТОФА на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно, однако в клинических исследованиях препарата регистрировали случаи развития злокачественных новообразований.

Частота злокачественных опухолей в целом (исключая немеланомный рак кожи — НМРК), а также частота рака легкого, молочной железы, лимфомы и НМРК соответствует опубликованным данным у пациентов, страдающих РА, получавших синтетические БПВП и ГИБП, и не нарастает со временем.

Для дальнейшей оценки потенциального риска развития злокачественных опухолей в рамках программы разработки ТОФА для лечения РА необходимо более длительное наблюдение в реальной клинической практике.

Рекомендации

Необходимы тщательное изучение анамнеза до назначения препарата и проявление онконастороженности в процессе лечения.

7. Применение у пожилых пациентов (старше 65 лет).

Влияния возраста на фармакокинетику ТОФА не отмечено, поэтому у пациентов 65 лет и старше не требуется коррекции дозы [2].

Прием ТОФА пациентами 65 лет и старше сопряжен с нарастанием инфекционных осложнений, включая НЗ.

Рекомендации

Более осторожный подход при необходимости увеличения дозы до 10 мг 2 раза в день.

8. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Поскольку ТОФА метаболизируется под действием изофермента СYP3A4, весьма вероятно его взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. Одновременное применение с МТ (15–25 мг 1 раз в неделю) не оказывает влияния на фармакокинетику ТОФА [2].

ТОФА одобрен для применения в монотерапии или в комбинации с МТ либо небиологическими БПВП. Во всех исследованиях ТОФА пациенты могли продолжать прием НПВП в стабильной дозе и ГК и анальгетиков в низкой дозе. ТОФА назначали в комбинации с МТ и другими часто используемыми небиологическими БПВП (в том числе ЛЕФ, сульфасалазином и противомаларийными препаратами) в клинических исследованиях III фазы. Одновременное

применение ТОФА с МТ не оказывало клинически значимого влияния на профиль фармакокинетики обоих препаратов, поэтому коррекции дозы не требуется при одновременном применении ТОФА с МТ или другими БПВП [18].

При одновременном назначении с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, кетоконазолом), а также с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента СYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция ТОФА увеличивается. В этих случаях следует применять дозы не более 5 мг 2 раза в сутки, целесообразно на период одновременного приема препаратов снизить дозу ТОФА до 5 мг 1 раз в сутки. В случае одновременного назначения препаратов из группы мощных индукторов СYP3A4 (например, рифампицин) может существенно снижаться эффективность ТОФА. Ряд препаратов не рекомендован для одновременного назначения с ТОФА (табл. 5).

Одновременное применение с ТОФА не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин.

Вопросы для дальнейшего обсуждения

1. Вакцинация пациентов с РА против НЗ.

По рекомендациям экспертов из многих стран (США, Канада и др.), всем пациентам с РА должна проводиться вакцинация перед началом терапии биологическими препаратами, но в России вакцина не зарегистрирована, также, по мнению экспертов, необходимо накопление собственных данных о реальном риске НЗ в российской популяции. В целях выработки более четких показаний для вакцинации и оценки влияния ТОФА на ее результаты потребуются дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования, в том числе в российской популяции больных РА в рамках регистра больных РА.

2. Туберкулезный скрининг окружения.

3. Данные о применении в реальной клинической практике.

Для оценки потенциальных отсроченных кардиотоксических эффектов в рамках программы разработки ТОФА для лечения РА необходимо более длительное наблюдение в реальной клинической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):871–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203116
2. Инструкция по медицинскому приме-

нению препарата Яквинус®, ЛП 002026-21.04.2014 [Instruction for medical application of Jakvinus, LP 002026-21.04.2014. (In Russ.)].
3. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III,

and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014 Nov;66(11):2924–37. doi: 10.1002/art.38779.
4. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis:

- a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
5. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1395–400. doi: 10.1136/ard.2008.094151
6. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):482–7. doi: 10.1136/ard.2010.135871.
7. Charles-Schoeman C, Wicker P, Sechtem U, et al. THU0136 Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib (CP-690,550), a novel, oral jak inhibitor. Abstract. *Ann Rheum Dis* 2013;71:201 doi:10.1136/annrheumdis-2012-eular.2101
8. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting. May 9, 2012: Introductory Remarks NDA 203214: Tofacitinib for Rheumatoid Arthritis (RA).
9. 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*. 2013 Mar 12.
10. Khovichunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004 Jul;45(7):1169–96. Epub 2004 Apr 21.
11. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000 Oct;21(19):1574–83.
12. 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 10:440. DOI: 10.1002/art.2013.65.issue-s10
13. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2169–71.
14. Cohen S, Tanaka Y, Mariette X, et al. OP0154 integrated safety analysis of tofacitinib in RA clinical trials with a cumulative exposure of 12.664 patient-years. EULAR 2014: scientific abstracts. *Ann Rheum Dis* 2014;73:119–120 doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.5656
15. Lee EB, Curtis JR, Riese R, et al. EULAR 2014: Scientific Abstracts. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor: analysis of gastrointestinal adverse events across the rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann Rheum Dis* 2012;71 (Suppl 3):202.
16. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr 22. pii: annrheumdis-2014-205847. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205847. [Epub ahead of print].
17. Geier J, Saunderson K, Reed G. EULAR 2014: Scientific Abstracts. AB1057 Contextualisation of Safety Endpoints in the Tofacitinib Rheumatoid Arthritis (RA) Development Programme: Collaboration with the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) Registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1149–1150 doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.2474
18. Cohen S, Zwillich SH, Chow V, et al. Co-administration of the 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 Feb;69(2):143–51. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03570.x