DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-58-63

Сравнительная эффективность генно-инженерных биологических препаратов в реальной клинической практике по данным МЕРА

Е.А. Розочкина[1], Г.В. Лукина[1,2], Е.Н. Кольцова[3], К.А. Лыткина[4], Е.И. Шмидт[5,6], А.И. Загребнева[6], Е.В. Жиляев[6–8]

[1]ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия
[2]ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
[3]ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия
[4]ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва, Россия
[5]ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[6]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[7]ЗАО «Европейский медицинский центр», Москва, Россия
[8]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: *расширение списка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), используемых для лечения анкилозирующего спондилита (АС), определяет актуальность исследований, направленных на их сравнение и определение места каждого из них в терапии данного заболевания. Исследования реальной практики представляют собой предпочтительный источник такого рода данных.*

Цель исследования: *оценить эффективность различных ГИБП у пациентов с АС по данным Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА).*

Материал и методы: *проведен анализ данных МЕРА. Включали случаи лечения ГИБП, для которых имелись данные завершенного визита через 6 мес. или более после начала лечения. Анализировали значения показателей, достигнутых на фоне лечения различными препаратами. Сравнение проводили в рамках многофакторного анализа с поправками на выявленные конфаундеры. В качестве конфаундеров рассматривали не связанные с лечением показатели, достоверно и независимо связанные с достигнутыми значениями индекса BASDAI (СРБ).*

Результаты исследования: *в исследование включено 363 эпизода лечения ГИБП у 361 пациента. В качестве взаимонезависимых значимых предикторов достигнутых значений ASDAS (конфаундеров) установлены продолжительность лечения ГИБП до момента оценки показателей (p<0,001) и возраст пациента (p=0,006). Значимые связи между достигнутыми значениями изучаемых показателей и используемым ГИБП выявлены для достигнутых значений ASDAS (p=0,033) и СОЭ (p=0,007). При попарном сравнении препаратов с применением консервативной поправки Шидака достигнутые значения ASDAS и СОЭ на фоне приема инфликсимаба и адалимумаба были достоверно меньше, чем на фоне приема цертолизумаба пэгола.*

Заключение: *инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, секукинумаб в условиях реальной клинической практики демонстрируют в целом сходную клиническую эффективность в лечении АС. Эффект недавно введенных в клиническую практику голимумаба и секукинумаба существенно не отличается от действия, производимого длительно используемыми ингибиторами ФНО-α. Сохранение определенной активности заболевания у значительной части пациентов дает основания продолжать поиск новых подходов к его лечению.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *анкилозирующий спондилит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли, С-реактивный белок, конфаундеры, регистр.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Розочкина Е.А., Лукина Г.В., Кольцова Е.Н. и др. Сравнительная эффективность генно-инженерных биологических препаратов в реальной клинической практике по данным МЕРА. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(2):58–63. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-58-63.*

Comparative efficacy of genetically engineered biological drugs in real clinical practice according to the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR) data

E.A. Rosochkina[1], G.V. Lukina[1,2], E.N. Koltsova[3], K.A. Lytkina[4], E.I. Shmidt[5,6], A.I. Zagrebneva[6], E.V. Zhilyaev[6–8]

[1]Moscow Clinical Scientific Center n.a. A.S. Loginov, Moscow, Russian Federation
[2]Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation
[3]Research Institute for Healthcare and Medical Management, Moscow, Russian Federation
[4]City Clinical Hospital No. 4, Moscow, Russian Federation
[5]City Clinical Hospital № 1 n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation
[6]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[7]CJSC European Medical Center, Moscow, Russian Federation
[8]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: *the list expansion of genetically engineered biological drugs (GEBD) used for the treatment of ankylosing spondylitis (AS) determines the relevance of studies aimed at comparing them and determining their place in this disease treatment. Real clinical practice studies are the preferred source of this data type.*

Aim: *to evaluate the efficacy of various GEBD in patients with AS according to the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR).*

Material and methods: the analysis of the MUAR data was carried out. These included clinical cases with GEBD, for which there were data of a completed visit after 6 months or more after the treatment initiation. Parameters values achieved during treatment with various drugs were analyzed. The comparison was conducted during a multivariate analysis with adjustments for the identified confounders. Non-clinical parameters that were reliably and independently associated with the achieved BASDAI index (CRP) values were considered as confounders.

Results: *the study included 363 treatment episodes with GEBP in 361 patients. As mutually independent significant predictors of the achieved ASDAS (confounders) values, GEBD treatment duration were established until the evaluation of indicators ($p<0.001$) and the age of the patient ($p=0.006$). Significant association between the established values of the studied parameters and the used GEBD were found for the achieved ASDAS ($p=0.033$) and ESR ($p=0.007$) values. In a pairwise drug comparison using the conservative Šidák correction, the achieved values of ASDAS and ESR during infliximab and adalimumab administration were significantly less than during certolizumab pegol administration.*

Conclusion: *infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, secukinumab in real clinical practice demonstrate generally similar clinical efficacy in the treatment of AS. The effect of golimumab and secukinumab, recently introduced into clinical practice, does not significantly differ from the effect produced by long-term TNF-α inhibitors. Certain disease activity preservation in a significant part of patients gives grounds to continue the search for new treatment methods.*

KEYWORDS: *ankylosing spondylitis, genetically engineered biological drugs, tumor necrosis factor inhibitors, C-reactive protein, confounders, registry.*

FOR CITATION: *Rosochkina E.A., Lukina G.V., Koltsova E.N. et al. Comparative efficacy of genetically engineered biological drugs in real clinical practice according to the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR) data. Russian Medical Inquiry. 2021;5(2):58–63. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-58-63.*

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) — это хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, которое характеризуется обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Это одна из наиболее частых хронических болезней опорно-двигательного аппарата. В России распространенность АС составляет 0,1–0,2% [1].

Основными симптомами АС являются боль, скованность и ограничение подвижности в позвоночнике, боль и экссудативные явления, преимущественно в крупных суставах, воспаление энтезисов. Заболевание отличается прогрессирующим течением, часто приводит к длительной потере трудоспособности, снижению качества жизни пациентов и ранней инвалидизации.

За последнее десятилетие достигнут существенный прогресс в лечении АС, связанный с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Терапия ГИБП показана пациентам с высокой активностью заболевания (BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) >4,0, ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) >2,1), которая сохраняется, несмотря на прием не менее двух последовательно назначенных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), используемых в полной терапевтической дозировке, в течение не менее 4 нед. Помимо случаев высокой активности заболевания ГИБП могут быть назначены пациентам при наличии рецидивирующего переднего увеита, не поддающегося стандартному лечению, или прогрессирующего коксита, резистентного к лечению НПВП, — факторов неблагоприятного прогноза. Терапия ГИБП позволяет увеличить долю пациентов, достигающих частичной ремиссии или низкой активности заболевания. Последняя соответствует значениям индекса ASDAS ≤1,3. В настоящее время в лечении АС используются ГИБП, относящиеся к группам ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и ингибиторам интерлейкина-17 (ИЛ-17). Первая группа представлена моноклональными антителами к ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб) и растворимого рецептора ФНО-α (этанерцепт). Вторая группа на сегодняшний день включает три зарегистрированных в России препарата моноклональных антител к ИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб). ГИБП входили в практику лечения не одновременно. Первыми для лечения АС в России были зарегистрированы инфликсимаб и адалимумаб, несколько позже — этанерцепт. Цертолизумаба пэгол зарегистрирован в 2014 г., голимумаб — в 2012 г., секукинумаб — в 2016 г., иксекизумаб — в 2019 г. и нетакимаб — в 2020 г. Данные реальной клинической практики к настоящему времени накоплены и проанализированы преимущественно в отношении первых трех препаратов.

Московский Единый Регистр Артритов (МЕРА) функционирует с 2011 г., изначально в него включались только пациенты с ревматоидным артритом. С 2015 г. в регистр включаются данные пациентов с псориатическим артритом, а с 2018 г. — с АС. Настоящее исследование представляет собой первый анализ эффективности различных ГИБП, используемых при АС, в рамках данных регистра.

Цель исследования: оценить эффективность различных ГИБП у пациентов с АС по данным МЕРА.

Материал и методы

Проведен анализ данных пациентов с АС, которые включены в МЕРА и получали терапию ГИБП не менее 6 мес. Все пациенты имели достоверный диагноз АС согласно Нью-Йоркским критериям 1984 г., возраст старше 18 лет, подписанное добровольное информированное согласие на включение в регистр.

На всех пациентов при включении и на каждом последующем визите заполнялись опросники, характеризующие качество жизни: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), HAQ (Health Assessment Questionnaire); оценивалась общая активность заболевания пациентом по ВАШ; регистрировались результаты лабораторных тестов (СОЭ и С-реактивный белок, СРБ); врачом оценива-

лось количество болезненных суставов из 68 и припухших суставов из 66; наличие энтезитов, включая индексы LEI и MASES; число дактилитов; оценивалась подвижность позвоночника и тазобедренных суставов (индекс BASMI); фиксировались все принимаемые лекарственные средства и изменения в режиме их приема.

Эффективность препаратов оценивали по достигнутым значениям индексов активности заболевания и его проявлений (ASDAS (СРБ) и BASDAI, показатель ВАШ общей оценки активности заболевания пациентом, LEI, MASES) и показателей функциональной способности пациентов (BASFI, HAQ) на последнем завершающем визите на фоне лечения препаратом, но не ранее 6 мес. с момента начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили при помощи компьютерной программы SPSS Statistics v. 22 (IBM Corporation, 2013). Поиск предикторов достигнутого состояния, не связанных с лечением (конфаундеров), проводился для достигнутой величины в 2 этапа: сначала в условиях однофакторного анализа выявлялись показатели, достоверно связанные с достигнутой величиной ASDAS, далее в рамках многофакторной обобщенной линейной модели путем обратного пошагового отбора выбирали переменные, достоверно и независимо связанные с ASDAS. Указанные переменные в дальнейшем рассматривали как конфаундеры для всех изучаемых показателей.

Сравнение показателей для разных препаратов проводили в рамках обобщенной линейной модели с поправкой на выявленные конфаундеры, а также на прием базисных противовоспалительных препаратов (сульфасалазин, лефлуномид, метотрексат). С учетом множественности сравнений статистическую значимость различий между отдельными препаратами оценивали с применением консервативной поправки Шидака. Попарные сравнения проводили только по показателям, продемонстрировавшим достоверную связь с используемым ГИБП.

Результаты исследования

В настоящее исследование включено 363 эпизода лечения ГИБП у 361 пациента (у двух пациентов включено по 2 эпизода). Мужчин было 240 (66,5%). Средний возраст пациентов, включенных в анализ, составил 46,3±11,25 года, возраст на момент начала заболевания — 27,3±11,4 года. Средняя продолжительность эпизода лечения до момента оценки состояния пациента составила 1135±900 дней (табл. 1, 2).

Путем двухэтапного поиска выявлены следующие взаимонезависимые значимые предикторы для ASDAS (СРБ): возраст (p=0,006) и продолжительность лечения до оценки состояния (p<0,001).

Достигнутые значения показателей активности заболевания, его проявлений и функциональной способности пациентов на фоне лечения различными ГИБП представлены в таблицах 3, 4.

Значимые связи между достигнутыми значениями изучаемых показателей и используемым ГИБП выявлены для ASDAS (p=0,033) и СОЭ (p=0,007).

При попарном сравнении препаратов по достигнутым значениям ASDAS (СРБ) с применением консервативной поправки Шидака было выявлено, что значения индекса на фоне приема инфликсимаба и адалимумаба были достоверно меньше, чем на фоне приема цертолизумаба пэгола (p=0,009 и p=0,041 соответственно). Попарные сравнения также выявили достоверно более высокие значения СОЭ на фоне применения цертолизумаба пэгола в сравнении со всеми другими препаратами (p<0,001 для всех). Статистически значимых различий между препаратами по остальным изучавшимся показателям не выявлено.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель / Parameter		**Значение** / Value
Возраст, лет / Age, y.o.		46,3±11,2
Возраст начала заболевания, лет Age at disease onset, years		27,3±11,4
Пол, мужской (%) / Gender, male (%)		240 (66,5%)
Социальное положение Social status	**Не работает** / No work	106 (29,4%)
	Работает/служит / Works/serves	140 (38,8%)
	Пенсионер / Retired	99 (27,4%)
	Учащийся / Student	1 (0,3%)
	Нет данных / No data	15 (4,2%)
Семейное положение Marital status	**Женат/замужем** / Married	227 (62,9%)
	Не женат / не замужем / Single	67 (18,6%)
	Разведен(а) / Divorced	42 (11,6%)
	Вдовец/вдова / Widower/widow	8 (2,2%)
	Нет данных / No data	17 (4,7%)
Образование Education	**Среднее** / Secondary education	99 (27,4%)
	Высшее / Higher education	224 (62,0%)
	Неоконченное высшее College/university not completed	26 (7,2%)
	Нет данных / No data	12 (3,3%)
Курение Smoking	**Курит в настоящее время** Currently smokes	77 (21,3%)
	Курил(а) раньше / Smoked before	37 (10.2%)
	Никогда не курил(а) / Never smoked	234 (64,8%)
	Нет данных / No data	11 (3,0%)

Обсуждение

При анализе данных были выявлены достоверные связи между используемым ГИБП и достигнутыми значениями ASDAS (СРБ) и СОЭ у пациентов с АС. Это указывает на наличие различий между препаратами по влиянию на эти показатели. Действительно, у пациентов, получающих терапию цертолизумаба пэголом, достигнутый ASDAS был существенно выше, чем при лечении инфликсимабом и адалимумабом, а СОЭ выше, чем при лечении всеми другими ГИБП.

Вопрос о сравнительной эффективности ГИБП при лечении АС не имеет простого ответа. Единственное прямое открытое рандомизированное исследование выявило некоторое преимущество инфликсимаба перед этанерцептом по частоте значимого снижения индексов BASDAI и BASFI на 12-й неделе лечения. Однако при дальнейшем наблюдении различия между группами не прослеживались [2].

Таблица 2. Характеристика эпизодов лечения ГИБП, включенными в анализ
Table 2. Characteristics of GEBD treatment episodes included in the analysis

Показатель Parameter	**Препарат** / Medicinal product						**Всего** Total
	Ада / Ada	**Инф** / Inf	**Гол** / Gol	**Цер** / Cer	**Эта** / Eta	**Сек** / Sec	
Число эпизодов лечения / Number of treatment episodes	95	47	26	16	152	10	363
Продолжительность эпизодов лечения, дней Duration of treatment episodes, days	1170±803	1472±1181	806±696	480±324	1197±889	347±137	1135±900
Доля завершенных эпизодов лечения Percentage of completed treatment episodes	6 (6,3%)	2 (4,3%)	4 (15,4%)	2 (12,5%)	14 (8,4%)	3 (23,1%)	31 (8,5%)
Количество пациентов, принимающих Леф Number of patients taking Lef	3 (3,2%)	2 (4,3%)	2 (7,7%)	1 (6,3%)	15 (9,0%)	0 (0%)	23 (6,3%)
Количество пациентов, принимающих Ссз Number of patients taking Ssz	71 (74,7%)	33 (70,2%)	21 (80,8%)	13 (81,2%)	118 (71,1%)	13 (100%)	269 (74,1%)
Количество пациентов, принимающих Мтх Number of patients taking Mtx	38 (40%)	13 (27,7%)	10 (38,5%)	4 (25%)	59 (35,5%)	5 (38,5%)	129 (35,5%)
5 мг / 5 mg	2 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	3 (0,8%)
7,5 мг / 7,5 mg	1 (1,1%)	1 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,2%)	0 (0%)	4 (1,1%)
10 мг / 10 mg	7 (7,4%)	6 (12,8%)	2 (7,7%)	2 (12,5%)	12 (7,2%)	2 (15,4%)	31 (8,5%)
12,5 мг / 12,5 mg	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,6%)
15 мг / 15 mg	21 (22,1%)	4 (8,5%)	6 (23,1%)	1 (6,3%)	26 (15,7%)	3 (23,1%)	61 (16,8%)
20 мг / 20 mg	4 (4,2%)	2 (4,3%)	1 (3,8%)	0 (0%)	18 (10,8%)	0 (0%)	25 (6,9%)
25 мг / 25 mg	2 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,8%)
Количество пациентов, принимающих НПВП Number of patients taking NSAIDs	81 (85,3%)	41 (87,2%)	25 (96,2%)	13 (81,2%)	144 (86,7%)	11 (84,6%)	315 (86,8%)

Примечание. *Здесь и в табл. 3, 4: Ада — адалимумаб, Инф — инфликсимаб, Гол — голимумаб, Цер — цертолизумаба пэгол, Эта — этанерцепт, Сек — секукинумаб, Леф — лефлуномид, Ссз — сульфасалазин, Мтх — метотрексат.*

Note. *Here and in Table 3 and Table 4: Ada — adalimumab, Inf — infliximab, Gol — golimumab, Cer — certolizumab pegol, Eta — etanercept, Sec — secukinumab, Lef — leflunomid, Ssz — sulfasalazine, Mtx — methotrexate.*

Таблица 3. Достигнутые значения индексов активности и функциональной способности на фоне лечения ГИБП
Table 3. Achieved values of activity and functional ability indices during treatment with GEBD

Препарат / Medicinal product	**ASDAS (СРБ)** / ASDAS (CRP)	**BASDAI**	**HAQ**	**BASFI**
Ада / Ada	1,89±0,89/1,54±0,29	3,07±1,61/2,89±0,25	0,63±0,42/0,60±0,07	3,25±2,02/3,09±0,32
Гол / Gol	2,08±0,99/2,22±0,31	3,09±1,96/3,44±0,49	0,66±0,61/0,78±0,14	3,74±2,93/4,00±0,63
Инф / Inf	1,57±0,82/1,29±0,32	2,64±1,55/2,19±0,38	0,56±0,52/0,57±0,11	2,81±2,29/2,93±0,49
Эта / Eta	1,96±0,85/1,94±0,24	3,19±1,69/3,44±0,19	0,65±0,53/0,72±0,06	3,39±2,26/3,88±0,24
Цер / Cer	2,69±1,03/2,95±0,46	4,07±2,28/3,65±0,52	1,12±0,82/0,84±0,15	5,07±2,95/4,19±0,67
Сек / Sec	2,69±1,31/1,66±0,51	3,72±2,22/3,71±0,49	0,85±0,47/0,85±0,14	3,46±2,13/3,46±0,63

Примечание. *Здесь и в табл. 4 через косую дано нескорректированное и скорректированное значение показателя.*

Note. *Here and in Table 4 the unadjusted and adjusted values of the parameter are given through the slash.*

Кокрейновский непрямой метаанализ рандомизированных исследований [3] не выявил значимых различий между ингибиторами ФНО-α (исследования цертолизумаба пэгола не включались). Два последующих непрямых метаанализа [4, 5], включавших также секукинумаб и цертолизумаба пэгол, тоже не выявили между препаратами существенных различий по эффективности. Однако в последующем непрямом анализе, включавшем те же препараты, продемонстрировано преимущество инфликсимаба перед секукинумабом по степени снижения BASDAI. Секукинумаб же, в свою очередь, превосходил остальные ингибиторы ФНО-α [6].

Наблюдательные исследования (в т. ч. регистровые), вероятно, предоставляют больше возможностей для сравнения эффективности и переносимости ГИБП. Однако к настоящему времени такие исследования единичны. Так, анализ Чешского национального регистра ATTRA продемонстрировал некоторое преимущество этанерцепта перед инфликсимабом по частоте достижения BASDAI <4 [7].

Проведенный нами анализ может существенно восполнить недостаток сравнительных данных, полученных из реальной клинической практики. Кроме того, это сравнение включает препараты, относительно недавно заре-

Таблица 4. Достигнутые значения лабораторных и клинических показателей
Table 4. Achieved values of laboratory and clinical parameters

Препарат / Medicinal product	**СОЭ** / ESR	**СРБ** / CRP	**ЧПС** / SJC	**ЧБС** / TJC	**LEI**	**MASES**	**ВАШ** / VAS
Ада / Ada	14,04±11,95/ 13,88 ±1,62	5,48±9,02/ 5,25±1,78	0,22±0,73/ 0,19±0,12	0,95±1,63/ 0,92±0,38	0,24±0,61/ 0,29±0,13	1,00±1,88/ 1,08±0,34	26,38±15,32/ 23,71±2,44
Гол / Gol	11,00±11,34/ 10,71±3,18	7,96±17,02/ 9,61±3,50	0,58±1,33/ 1,03±0,24	2,04±4,00/ 2,79±0,75	0,65±1,76/ 0,88±0,26	1,23±2,47/ 1,62±0,68	27,69±20,65/ 32,10±4,79
Инф / Inf	10,00±11,13/ 8,92±2,44	2,89±3,62/ 4,28±2,69	0,21±0,14/ 0,01±0,25	0,40±1,12/ 1,28±0,78	0,19±0,58/ 0,20±0,26	1,32±2,55/ 2,74±0,70	24,46±15,71/ 24,94±3,69
Эта / Eta	11,82±9,18/ 11,31±1,29	5,69±11,08/ 6,77±1,44	0,11±0,43/ 0,11±0,09	0,89±1,79/ 0,77±0,29	0,26±0,75/ 0,19±0,10	1,35±2,34/ 1,16±0,27	26,12±15,75/ 25,81±1,87
Цер / Cer	29,56±22,59/ 41,22±3,71	22,52±35,81/ 28,30±4,17	1,00±2,63/ 0,59±0,28	3,06±7,94/ 1,88±0,88	0,62±1,41/ 0,25±0,30	2,25±3,15/ 1,45±0,79	38,33±22,17/ 31,49±5,03
Сек / Sec	16,22±9,61/ 16,24±3,25	12,74±14,43/ 14,65±3,57	0,38±0,96/ 0,39±0,24	3,15±4,59/ 2,62±0,75	0,85±1,72/ 0,67±0,25	2,31±4,29/ 1,98±0,67	37,69±24,20/ 35,9±4,77

Примечание. *ЧПС — число припухших суставов, ЧБС — число болезненных суставов.*

Note. *SJC — swollen joint count, TJC — tender joint count.*

гистрированные для лечения АС. Анализ основывается на относительно репрезентативной выборке пациентов: регистр МЕРА включает в себя более 80% пациентов с АС, получающих ГИБП в г. Москве за счет бюджетных средств. Анализ выполнен в соответствии с современными требованиями к репортированию данных наблюдательных исследований (STROBE), включая коррекцию результатов на наиболее значимые конфаундеры.

Ограничением данного исследования является относительно небольшой размер групп пациентов, получавших «новые» препараты (цертолизумаба пэгол, голимумаб, секукинумаб). Обращает на себя внимание, что эти средства демонстрировали численно несколько худшие результаты, чем препараты с длительной историей использования. Действительно, не представляется возможным исключить эффект длительной селекции пациентов, когда в результате многолетнего применения к моменту включения в регистр на этих препаратах остались преимущественно пациенты с безупречными результатами лечения.

Несколько меньшая эффективность цертолизумаба пэгола в достижении значения ASDAS в сравнении с инфликсимабом и адалимумабом, отраженная преимущественно в лабораторных показателях, может быть объяснена неучтенным важным конфаундером. Так, данный препарат назначался, как правило, на поздних этапах терапии. В нашем исследовании число предшествовавших ГИБП не оказалось значимым предиктором эффективности. В анализах данных регистров CORRONA (США) и KOBIO (Корея) предшествующая биологическая терапия также не оказывала значимого влияния на риск прерывания лечения ингибиторами ФНО-α у больных АС [8, 9]. Нельзя исключить, что для цертолизумаба пэгола этот фактор мог оказаться важным, однако в силу относительной малочисленности получавших его пациентов он не был расценен как значимый в объеме всей анализируемой выборки.

Обращает на себя внимание, что на фоне терапии всеми изученными препаратами средние значения индекса ASDAS превышают 1,3 (число, определяемое как верхняя граница значений индекса, соответствующих неактивной болезни). Это означает, что, несмотря на значительную продолжительность лечения препаратами (более 6 мес.), у большей части пациентов сохраняется некоторая активность заболевания. Эти данные свидетельствуют о целесообразности продолжения поиска новых путей лечения АС.

Заключение

Изученные ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, секукинумаб) в условиях реальной клинической практики демонстрируют в целом сходную клиническую эффективность в лечении АС. Эффект недавно введенных в клиническую практику голимумаба и секукинумаба существенно не отличается от действия длительно используемых ингибиторов ФНО-α. Сохранение определенной активности заболевания у значительной части пациентов дает основания продолжать поиск новых подходов к его лечению.

Литература/References

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
[Russian clinical guidelines. Rheumatology. E.L. Nasonov, eds. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.)].
2. Giardina A.R., Ferrante A., Ciccia F. et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2010;30(11):1437–1440. DOI: 10.1007/s00296-009-1157-3.
3. Maxwell L.J., Zochling J., Boonen A. et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(4):CD005468. DOI: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.
4. Chen C., Zhang X., Xiao L. et al. Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: a systematic review and a network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3060. DOI: 10.1097/MD.0000000000003060.
5. Betts K., Griffith J., Song Y. et al. Network meta-analysis and cost per responder of tumor necrosis factor-α and interleukin inhibitors in the treatment of active ankylosing spondylitis. Rheumatol Ther. 2016;3(2):323–336. DOI: 10.1007/s40744-016-0038-y.
6. Baeten D., Mease P., Strand V. et al. SAT0390 secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus currently licensed biologics from a network meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2016;75:809–810.

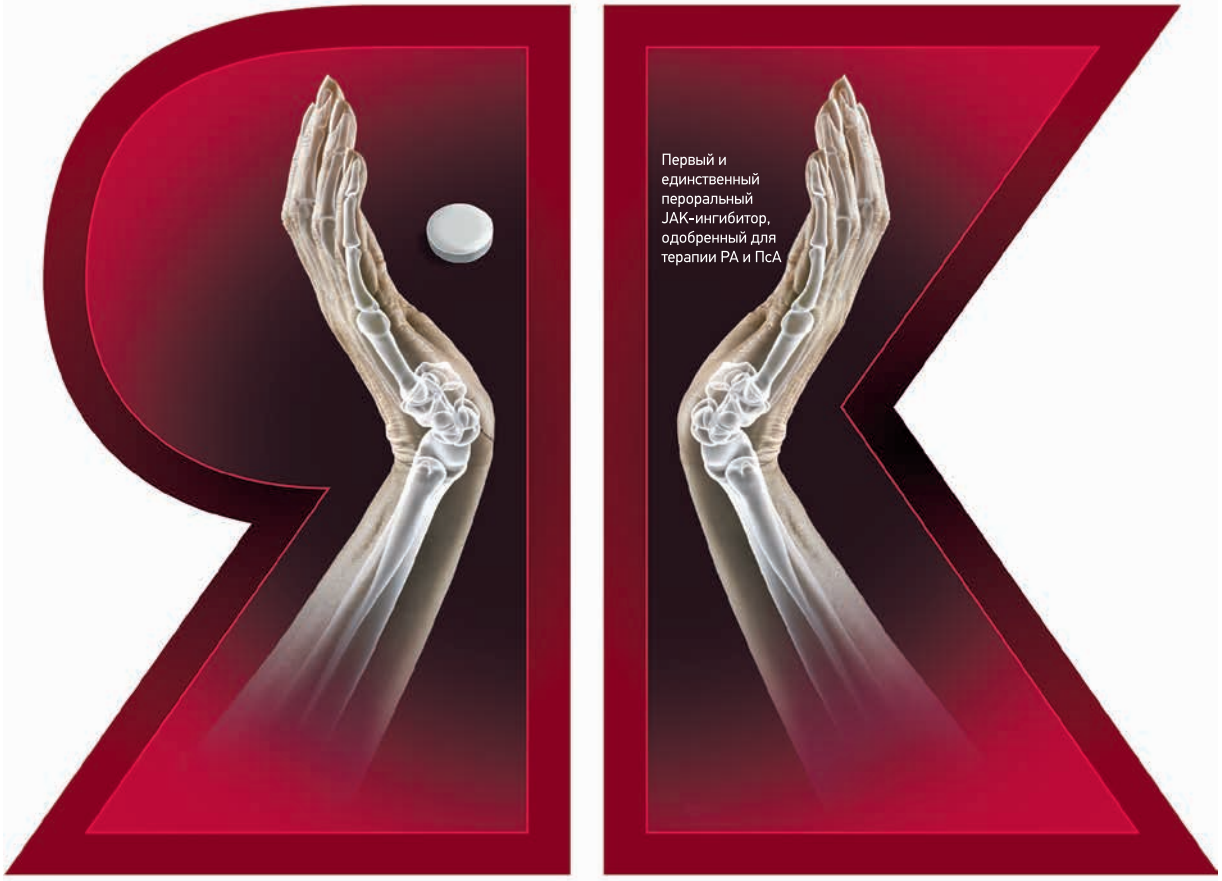
7. Pavelka K., Forejtova S., Stolfa J. et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(6):958–963.
8. Mease P.J., van der Heijde D., Karki C. et al. Tumor necrosis factor inhibitor discontinuation in patients with ankylosing spondylitis: an observational study from the US-based Corrona Registry. Rheumatol Ther. 2018;5(2):537–550. DOI: 10.1007/s40744-018-0129-z.
9. Kim H.A., Lee E., Lee S.K. et al. Retention rate and long-term safety of biosimilar CT-P13 in patients with ankylosing spondylitis: data from the Korean College of Rheumatology Biologics registry. Clin Exp Rheumatol. 2020;38(2):267–274.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Розочкина Елена Александровна — *врач-ревматолог Московского городского ревматологического центра ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д.86.*
Лукина Галина Викторовна — *д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии, руководитель Московского городского ревматологического центра ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ; Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д.86; ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д.34А; ORCID iD 0000-0001-7958-5926.*
Кольцова Екатерина Николаевна — *заведующая ОМО по ревматологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 115184, Россия, г. Москва, ул. Большая Татарская, д.30; ORCID iD 0000-0002-5202-4878.*
Лыткина Каринэ Арнольдовна — *к.м.н., заведующая ревматологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ»; 115093, Россия, г. Москва, ул. Павловская, д.25; ORCID iD 0000-0001-9647-7492.*
Шмидт Евгения Исааковна — *к.м.н., заведующая ревматологическим отделением ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова; 117049, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д.8; доцент кафедры факультетской терапии им. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-8814-9704.*
Загребнева Алена Игоревна — *к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФУВ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-3235-1425.*
Жиляев Евгений Валерьевич — *д.м.н., профессор, главный врач ЗАО «Европейский медицинский центр»; 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д.35; профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; профессор кафедры факультетской терапии им. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.*
Контактная информация: *Жиляев Евгений Валерьевич, e-mail: zhilyayevev@mail.ru* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *05.02.2021, поступила* **после рецензирования** *04.03.2021,* **принята в печать** *30.03.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:
Elena A. Rosochkina — *rheumatologist, Moscow Clinical Research Center n.a. A.S. Loginov; 86, Entusiastov highway, Moscow, 111123, Russian Federation.*
Galina V. Lukina — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Rheumatology, Moscow Clinical Research Center n.a. A.S. Loginov; 86, Entusiastov highway, Moscow, 111123, Russian Federation; Leading Researcher of the Laboratory for the study of comorbid Infections and monitoring the drug therapy safety, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7958-5926.*
Ekaterina N. Koltsova — *Head of the Organizational and Methodological Department of the Research Institute for Healthcare and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya str., Moscow, 115184, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5202-4878.*
Karine A. Lytkina — *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Rheumatology, City Clinical Hospital No. 4; 25, Pavlovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9647-7492.*
Evgeniya I. Shmidt — *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Rheumatology, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninskiy prospect, Moscow, 117049, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8814-9704.*
Alena I. Zagrebneva — *Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Therapy of the Faculty of Continuing Medical Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3235-1425.*
Evgeniy V. Zhilyaev — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer of CJSC European Medical Center; 35, Schepkina str., Moscow, 129090, Russian Federation; Professor of the Department of Rheumatology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; Professor of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.*
Contact information: *Evgeniy V. Zhilyaev, e-mail: zhilyayevev@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *05.02.2020,* **revised** *04.03.2021,* **accepted** *30.03.2021.*

ЯКВИНУС®

БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ ЭФФЕКТ[1-5]



Реклама

МАЛАЯ МОЛЕКУЛА БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ[3]

- Первый пероральный ингибитор янус-киназ, одобренный для терапии Ревматоидного и Псориатического артрита[6]
- Быстрое и эффективное облегчение симптомов заболевания у пациентов с РА и ПсА[1-5]
- Изученный профиль безопасности для пациентов с РА и ПсА (на основании большого опыта лечения РА[7-15])

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

Международное непатентованное название: тофацитиниб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** селективные иммунодепрессанты. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназу-2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал гормонов, тофацитиниб предположительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 и/или янус-киназой-1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и подавления передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** *Ревматоидный артрит:* Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). *Псориатический артрит:* Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП. *Бляшечный псориаз:* Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. *Язвенный колит:* Яквинус (тофацитиниб) показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антимитергины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции; тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность (безопасность и эффективность не исследовались); период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались); Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний: использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии, сердечная недостаточность, венозная тромбоэмболия в анамнезе, а именно тромбоэмболии глубоких вен или легочная эмболия, наследственное нарушение свертываемости крови, злокачественное новообразования, пациенты, подвергающиеся значительным хирургическим вмешательствам. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Препарат Яквинус следует применять с осторожностью: при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь вне зависимости от приема пищи. Ревматоидный артрит: Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП. Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию. Две таблетки препарата Яквинус 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Яквинус 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Яквинус 10 мг. Псориатический артрит: Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ccSMARPI). Бляшечный псориаз: Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (также см. подраздел «Особые категории пациентов»). Две таблетки препарата Яквинус 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Яквинус 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Яквинус 10 мг. Язвенный колит: Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг или 10 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа. Две таблетки препарата Яквинус 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Яквинус 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Яквинус 10 мг. Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16. Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки. В целом, следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания терапевтического эффекта. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Инфекционные и паразитарные заболевания: частые - пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит; Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые - повышение артериального давления; нечастые – венозная тромбоэмболия (венозная тромбоэмболия включает в себя легочную эмболию и тромбоэмболию глубоких вен). Со стороны пищеварительной системы: частые - боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия. Со стороны обмена веществ: частые - гиперлипидемия; нечастые – дислипидемия, дегидратация. Со стороны нервной системы: частые - головная боль; нечастые - парестезия. Психические расстройства – нечастые - бессонница. Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: частые - артралгии; нечастые - боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение. Со стороны крови и лимфатической системы: частые – анемия; нечастые - лейкопения, нейтропения, лимфопения. Со стороны иммунной системы: нечастые - гиперчувствительность; Со стороны дыхательной системы: частые - кашель; нечастые - одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа. Со стороны кожных покровов частые - сыпь; нечастые - кожный зуд, эритема. Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечастые - жировой гепатоз. Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: частые - повышение концентрации гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; Общие нарушения и реакции в месте введения: частые - лихорадка, утомляемость, периферические отеки. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с ревматоидным артритом в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус. При применении препарата Яквинус в комбинации с МТТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении препарата Яквинус в виде монотерапии. Инфекции: Яквинус не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Яквинус следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата Яквинус пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение. Туберкулез: Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикобактериальной терапии. Случаи перфорации органов ЖКТ: Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. Риск сердечно-сосудистых заболеваний: Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения. Гиперчувствительность: У пациентов, принимавших препарат Яквинус, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин. Вакцинации: Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммунодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (herpes zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммунодулирующими средствами, такими как тофацитиниб. Легочная эмболия. Легочная эмболия (ЛЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб, в клинических постмаркетинговых исследованиях. Тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии. Дополнительными факторами риска, которые следует учитывать при определении риска развития ЛЭ у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация. Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять препарат Яквинус с осторожностью у пациентов, имеющих эти факторы риска. Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами венозной тромбоэмболии и отменить тофацитиниб у пациентов с подозрением на венозную тромбоэмболию, вне зависимости от принимаемой дозы или показания. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** Отпускают по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Яквинус № ЛП-002026-160418 и зарегистрированными изменениями № 1, 2, 3, 4, 5

1. Mease P et al, N Engl J Med 2017; 377: 1537–1550, **2.** Mease P et al, N Engl J Med 2017; 377: 1537–1550 (appendix), **3.** Gladman D, et al, N Engl J Med 2017; 377: 1525–1536, **4.** Gladman D, et al, N Engl J Med 2017; 377: 1525–1536 (appendix), **5.** Fleischmann P et al, N Engl J Med 2012; 267: 495–507, **6.** Яквинус, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛП 002026 – 160418 **7.** Wollenhaupt J et al, Постер представлен на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии/Ассоциации врачей-ревматологов; 3–8 ноября 2017 года, Сан-Диего, США, **8.** Nash P et al, Постер представлен на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии/Ассоциации врачей-ревматологов; 3–8 ноября 2017 года, Сан-Диего, США, **9.** Curtis JR et al. Clin Rheumatol 2017; 36:683-688 or Data on file (Pfizer) **10.** Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526. **11.** Zerbini CA, Lomonte AB, Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis, Expert Rev Clin Immunol, 2012;8(4):319-331, **12.** Lesley J, Scott, Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis, Drugs: (2013); 73:857–874, **13.** XELJANZ SmPC 30May2017, **14.** Strand V et al, Arthritis Res Ther 2015 Dec 15; 17: 362, **15.** Cohen SB et al, Ann Rheum Dis 2017 Jan 31, [Epub ahead of print]

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**

PP-XEL-RUS-0225
Дата одобрения: 08.02.2021