

# Влияние пневмококковой вакцинации на риск развития инфекционных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение таргетными противовоспалительными препаратами (данные Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА))

Профессор Е.В. Жиляев<sup>1,2,3</sup>, профессор Г.В. Лукина<sup>4,5</sup>, Д.А. Муртазалиева<sup>4</sup>, Е.Н. Кольцова<sup>4</sup>, к.м.н. Е.И. Шмидт<sup>6</sup>, к.м.н. К.А. Лыткина<sup>7</sup>, к.м.н. А.В. Шмит'ко<sup>8</sup>, к.м.н. Д.А. Благовидов<sup>8</sup>, к.м.н. М.П. Костинов<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup>ЗАО «Европейский медицинский центр», Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

<sup>5</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

<sup>6</sup>ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>7</sup>ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва

<sup>8</sup>ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва

<sup>9</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** пневмококковые вакцины — 23-валентные полисахаридные вакцины (ППВ23) и 13-валентную конъюгированную вакцину (ПКВ13) рекомендуется применять у большинства пациентов с ревматическими заболеваниями. Однако данные, подтверждающие клиническую эффективность такой вакцинации, ограничены.

**Цель исследования:** оценить влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами (ППВ23 и ПКВ13) пациентов с ревматоидным артритом (РА), получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), на риск развития инфекционных нежелательных явлений различных категорий в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы:** проведен анализ данных Московского Единого Регистра Артритов за 2018–2020 гг. Включали пациентов с РА старше 18 лет, получающих ГИБП или тсБПВП. Изучались все инфекционные, респираторные инфекционные и серьезные инфекционные события за один и тот же временной период у вакцинированных и невакцинированных пациентов.

**Результаты исследования:** в анализ включено 832 пациента, из которых 40 было вакцинировано ПКВ13, 35 — ППВ23. Длительность наблюдения составила  $319 \pm 198$  дней. Всего было зарегистрировано 237 инфекционных событий, из которых 201 было респираторным и 21 — серьезным. Среди событий преобладали острые респираторные инфекции (70,0% всех инфекционных и 82,6% респираторных инфекционных событий). Сравнение кривых выживания (log-rank test), а также сравнение пропорционального риска методом Кокса, в том числе с поправкой на важнейшие факторы риска инфекционных событий (возраст и курение), выявило достоверное снижение риска любых инфекционных событий ( $p=0,012$  и  $p=0,015$  соответственно) у пациентов, иммунизированных ПКВ13, в сравнении с невакцинированными. У этих пациентов отмечено также статистически значимое снижение риска респираторных инфекций ( $p=0,009$  и  $p=0,014$  соответственно). Значимого влияния вакцинации ППВ23 на риск этих событий не установлено. Не было выявлено значимого влияния ни одной из вакцин на вероятность серьезных инфекционных событий.

**Заключение:** в настоящем исследовании впервые продемонстрирована клиническая эффективность ПКВ13 у пациентов с РА, получающих таргетную противовоспалительную терапию. Эффект был достигнут преимущественно за счет снижения частоты острых респираторных инфекций.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, пневмококковая вакцина, пневмония, таргетные противовоспалительные препараты, конфаундеры, курение, возраст.

**Для цитирования:** Жиляев Е.В., Лукина Г.В., Муртазалиева Д.А. и др. Влияние пневмококковой вакцинации на риск развития инфекционных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение таргетными противовоспалительными препаратами (данные Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА)). РМЖ. 2021;7:7–12.

## ABSTRACT

The effect of pneumococcal vaccination on the risk of infectious complications in patients with rheumatoid arthritis treated with targeted anti-inflammatory drugs (data from the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR))

E.V. Zhilyaev<sup>1,2,3</sup>, G.V. Lukina<sup>4,5</sup>, D.A. Murtazalieva<sup>4</sup>, E.N. Koltsova<sup>4</sup>, E.I. Shmidt<sup>6</sup>, K.A. Lytkina<sup>7</sup>, A.V. Shmit'ko<sup>8</sup>, D.A. Blagovidov<sup>8</sup>, M.P. Kostinov<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup>CJSC European Medical Center, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>4</sup>Moscow Clinical Scientific Center n.a. A.S. Loginov, Moscow

<sup>5</sup>Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

<sup>6</sup>City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>7</sup>City Clinical Hospital No. 4, Moscow

<sup>8</sup>I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

<sup>9</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

**Background:** pneumococcal vaccines — 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) are recommended for use in most patients with rheumatic diseases. However, data confirming the clinical efficacy of such vaccination is limited.

**Aim:** to evaluate the effect of vaccination with pneumococcal vaccines (PPV23 and PCV13) in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving genetically engineered biological drugs (GEBDs) and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (tsDMARDs) on the risk of developing infectious adverse events of various categories in real clinical practice.

**Patients and methods:** data analysis of the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR) for 2018–2020 was conducted. The patients with RA over 18 y.o. receiving GEBD or tsDMARDs were included. All infectious, respiratory infectious and serious infectious events were studied for the same period in vaccinated and unvaccinated patients.

**Results:** 832 patients were included in the analysis, of which 40 were vaccinated with PCV13, 35 — with PPV23. The follow-up was 319±198 days. A total of 237 infectious events were recorded, of which 201 were respiratory and 21 — serious. Acute respiratory infections prevailed among the events (70.0% of all infectious and 82.6% of respiratory infectious events). Survival curve comparison (log-rank test), as well as a comparison of the Cox proportional hazard regression, including adjusted for the most important risk factors for infectious events (age and smoking), revealed a significant reduction in the risk of any infectious events ( $p=0.012$  and  $p=0.015$ , respectively) in patients immunized with PCV13, compared with unvaccinated. These patients also showed a statistically significant reduction in the risk of respiratory infections ( $p=0.009$  and  $p=0.014$ , respectively). No significant effect of PPV23 vaccine on the risk of these events has been established. There was no significant effect of any of the vaccines on the serious infectious event probability.

**Conclusion:** in this study, the clinical efficacy of PCV13 was demonstrated for the first time in patients with RA receiving therapy with tsDMARDs. The effect was achieved mainly by reducing the incidence of acute respiratory infections.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, pneumococcal vaccine, pneumonia, targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, confounders, smoking, age.

**For citation:** Zhilyaev E.V., Lukina G.V., Murtazalieva D.A. et al. The effect of pneumococcal vaccination on the risk of infectious complications in patients with rheumatoid arthritis treated with targeted anti-inflammatory drugs (data from the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR)). *RMJ*. 2021;7:7–12.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции у больных ревматоидным артритом (РА) развиваются в 1,5–2 раза чаще, чем в общей популяции, и занимают 2–3-е место в структуре причин смерти таких пациентов [1, 2]. Риск инфекционных событий еще выше у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП). В исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики, риск серьезных инфекций при применении ГИБП возрастал в 1,5–3 раза [3, 4]. Пневмонии — наиболее частые серьезные инфекционные проявления у пациентов с РА. По результатам исследования, проведенного с использованием баз данных Администрации здравоохранения ветеранов США, пневмонии обуславливали 37% всех госпитализаций из-за инфекционных событий [5].

С учетом высоких рисков развития инфекции, в том числе пневмоний, Европейская противоревматическая лига (EULAR) настоятельно рекомендует пневмококковую вакцинацию большинства пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями, включая лиц с РА. Для этой цели предлагается использовать 23-валентные пневмококковые полисахаридные вакцины (ППВ23) и 13-валентную пневмококковую конъюгированную вакцину (ПКВ13) [6]. Однако, несмотря на уверенность экспертов о необходимости пневмококковой вакцинации, для подтверждения ее эффективности у пациентов с ревмати-

ческими заболеваниями в настоящее время имеющихся данных недостаточно.

**Цель исследования:** оценить влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами (ППВ23 и ПКВ13) пациентов с РА, получающих ГИБП и тсБПВП, на риск развития инфекционных нежелательных явлений различных категорий в условиях реальной клинической практики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные Московского Единого Регистра Артритов за 2018–2020 гг. В регистр включаются пациенты старше 18 лет, получающие таргетные противовоспалительные препараты. В настоящий анализ включались пациенты с РА, соответствующие критериям ACR/EULAR (2010) и получающие ГИБП или синтетический таргетный иммуносупрессор тофацитиниб. Обязательным условием включения в регистр являлось подписание информированного согласия на участие. Все пациенты наблюдаются в регистре амбулаторно.

Сбор информации о нежелательных явлениях осуществлялся методом открытых вопросов. Регистрировали информацию обо всех принимаемых препаратах в любой момент времени в период наблюдения. Анализировали риски следующих событий: любая инфекция, респираторная инфекция, в том числе пневмония, серьезная инфекция. К серьезным относили события, имеющие

хотя бы один из следующих признаков: повлекшие смерть или представлявшие угрозу жизни, вызвавшие уродства плода, потребовавшие госпитализации или продления госпитализации, приведшие к стойким функциональным нарушениям [7]. В анализ включали эпизоды наблюдения с момента вакцинации пневмококковой вакциной до момента развития анализируемого события (любая инфекция, респираторная инфекция или серьезная инфекция) или до окончания наблюдения. Для невакцинированных пациентов эпизоды наблюдения начинались со средней даты вакцинации пациентов групп сравнения (20 октября 2018 г.). Сравнивали группы пациентов, получивших ППВ23, ПКВ13, и невакцинированных.

Сравнение рисков развития инфекционных событий осуществлялось с помощью метода Каплана — Майера (log-rank test) и регрессии пропорционального риска по Коксу. При сравнении пропорционального риска внесли поправки на конфаундеры риска инфекционных событий, выявленные в ранее проведенном исследовании: возраст и курение [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включено 832 пациента, из которых 40 было вакцинировано ПКВ13, 35 — двумя видами ППВ23. Лица, получившие ППВ23, при анализе были объединены в одну группу. Мужчин было 144 (17,3%). Средний возраст — 55,4±12,1 года. Длительность наблюдения составила 319±198 дней. Подробная характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Всего было зарегистрировано 237 инфекционных событий, из которых 201 было респираторным и 21 — серьезным (табл. 2).

Сравнение срока, прошедшего от вакцинации до возникновения первого инфекционного события, продемонстрировало, что как инфекции в целом, так и респираторные инфекции достоверно позже возникали в группе пациентов, вакцинированных ПКВ13, в сравнении с невакцинированными ( $p=0,012$  и  $p=0,009$  соответственно, log-rank test). Отличие между группами пациентов, вакцинированных ППВ23, и невакцинированных было статистически незначимым. При сравнении сроков наступления первого серьезного события значимых различий между группами выявлено не было.

**Таблица 1.** Характеристика анализируемой популяции

Характеристика		Вакцинированные ПКВ13	Вакцинированные ППВ23	Невакцинированные	Всего
Число пациентов		40	35	757	832
Возраст, лет		55,3±8,8	54,4±10,7	55,4±12,3	55,4±12,1
Женщины		29 (72,5%)	31 (88,6%)	627 (82,8%)	687 (82,6%)
Длительность РА, лет		11,7±11,7	10,9±10,9	13,0±12,9	12,8±12,8
Серопозитивный РА		33 (82,5%)	28 (80,0%)	609 (80,4%)	670 (80,5%)
АЦЦП-позитивные		17 (42,5%)	18 (51,4%)	314 (41,5%)	349 (41,9%)
АЦЦП-негативные		3 (7,5%)	3 (8,6%)	71 (9,4%)	77 (9,3%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		24,1±5,27	26,0±5,52	26,5±6,59	26,4±6,5
Курят		4 (10,0%)	3 (8,6%)	89 (11,8%)	96 (11,5%)
Курили в прошлом		10 (25,0%)	2 (5,7%)	65 (8,6%)	77 (9,3%)
Ревматоидные узелки		6 (15,0%)	4 (11,4%)	118 (15,6%)	128 (15,4%)
Клиническая стадия	очень ранняя	10 (26,3%)	12 (34,3%)	182 (25,4%)	204 (25,8%)
	ранняя	8 (21,1%)	8 (22,9%)	176 (24,5%)	192 (24,3%)
	развернутая	18 (47,4%)	12 (34,3%)	268 (37,4%)	298 (37,7%)
	поздняя	2 (5,3%)	3 (8,6%)	91 (12,7%)	96 (12,2%)
Текущий таргетный препарат	Абатацепт	0 (0,0%)	9 (25,7%)	145 (19,2%)	154 (18,5%)
	Адалимумаб	1 (2,5%)	3 (8,6%)	87 (11,5%)	91 (10,9%)
	Голimumаб	1 (2,5%)	0 (0,0%)	7 (0,9%)	8 (1,0%)
	Инфликсимаб	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (1,7%)	13 (1,6%)
	Ритуксимаб	4 (10,0%)	8 (22,9%)	111 (14,7%)	123 (14,8%)
	Сарилумаб	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	2 (0,2%)
	Тофацитиниб	29 (75,0%)	6 (17,1%)	117 (15,5%)	152 (18,3%)
	Тоцилизумаб	3 (7,5%)	1 (2,9%)	103 (13,6%)	107 (12,9%)
	Цертолизумаба пэгол	0 (0,0%)	1 (2,9%)	21 (2,8%)	22 (2,6%)
Этанерцепт	1 (2,5%)	7 (20,0%)	151 (19,9%)	159 (19,1%)	
Сопутствующий метотрексат		19 (47,5%)	21 (60,0%)	408 (53,9%)	448 (53,8%)
Кумулятивная доза глюкокортикоидов, г		17,2±45,2	8,00±11,0	10,1±26,0	10,3±26,8
Текущий DAS28 (С-РБ)		3,49±1,53	2,85±0,89	3,16±1,22	3,16±1,23

**Примечание.** Количественные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M\pm SD$ ).

При сравнении рисков развития инфекционных событий методом Кокса также отмечен достоверно меньший риск развития любой инфекции (относительный риск (ОР) 0,39, 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,18–0,84,  $p=0,015$ ) и риск респираторной инфекции (ОР 0,32, 95% ДИ от 0,13 до -0,79,  $p=0,014$ ) в группе пациентов, вакцинированных ПКВ13, в сравнении с невакцированными. Различия оставались статистически значимыми и после внесения поправок на наиболее значимые конфаундеры, выявленные в данной популяции в ходе предыдущих исследований (возраст и курение). Кривые выживания, рассчитанные с поправкой на указанные факторы в рамках множественной линейной регрессии пропорционального риска по Коксу, приведены на рисунке 1.

Значимых различий в риске развития серьезных инфекций между тремя группами выявлено не было ввиду небольшого числа событий такого рода. Однако следует отметить, что среди пациентов, вакцинированных ПКВ13, серьезных инфекций зарегистрировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целесообразность вакцинации пациентов с иммунодепрессивными заболеваниями в целом и с РА в частности пневмококковыми вакцинами в настоящее время обусловлена высокой частотой и клинической значимостью пневмоний у таких пациентов, особенно в условиях иммуносупрессивной терапии и с учетом данных об эффективности вакцинации различных контингентов условно здоровых лиц. Так, клиническая эффективность ПКВ13 в отношении предупреждения пневмококковой пневмонии у лиц в возрасте 65 лет и старше была продемонстрирована в обширном рандомизированном клиническом исследовании CAPiTA [9]. Наиболее крупные исследования, проведенные в условиях реальной клинической практики, также продемонстрировали эффективность ПКВ13 в предупреждении как всех пневмоний, так и пневмоний, вызываемых представленными в вакцине серотипами пневмококка [10].

Несомненно, пациенты с РА могут существенно отличаться от общей популяции как по риску развития респираторных инфекций, так и по эффективности вакцинации. Было показано, что иммунизация против пневмококковой инфекции у пациентов как с ревматоидным артритом, так и с ювенильным идиопатическим артритом высокоэффективна, хорошо переносится и не отражается негативно на течении ревматического заболевания [11, 12]. Единственное рандомизированное исследование [13] не смогло подтвердить способность ППВ23 снижать риск развития пневмонии у пациентов с РА. В одном ретроспективном исследовании отмечено достоверное повышение риска развития пневмонии у невакцированных пациентов с РА, находящихся на лечении метотрексатом, по сравнению с иммунизированными ППВ23 (ОР 9,7, 95% ДИ 3,1–38,7) [14].

Таким образом, настоящее исследование является первым подтверждением клинической эффективности ПКВ13 у пациентов с РА, получающих таргетные противовоспалительные препараты. Исследование проведено в условиях реальной клинической практики на репрезентативной выборке в одно время. Анализ выполнен с поправками на наиболее значимые конфаундеры, актуальные именно для данной популяции больных. Эти особенности исследования дают основание считать полученные данные вполне достоверными.

Таблица 2. Зарегистрированные инфекционные события

Группа событий	Локализация	Количество событий	
		всего	из них серьезных
Респираторные инфекции	Инфекции уха, придаточных пазух, миндалин	16	2
	Инфекции верхних дыхательных путей	166	0
	Пневмонии	18	14
	Абсцесс легкого	1	1
Прочие инфекции	Глаза и придатков	3	–
	Кожи и подкожной клетчатки	7	1
	Костей и суставов	2	2
	Мочеполовой системы	6	0
	Пищеварительной системы, включая ротовую полость	2	1
	Герпетические*	16	0

Примечание. \* — в группу вынесены все события вне зависимости от локализации, в другие разделы данные события не включались.

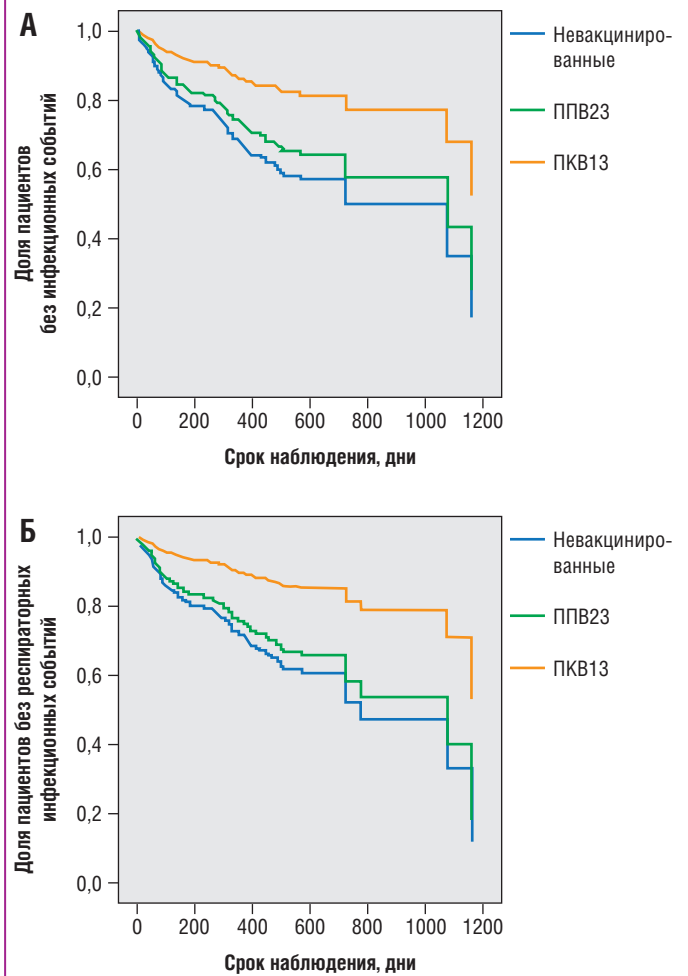
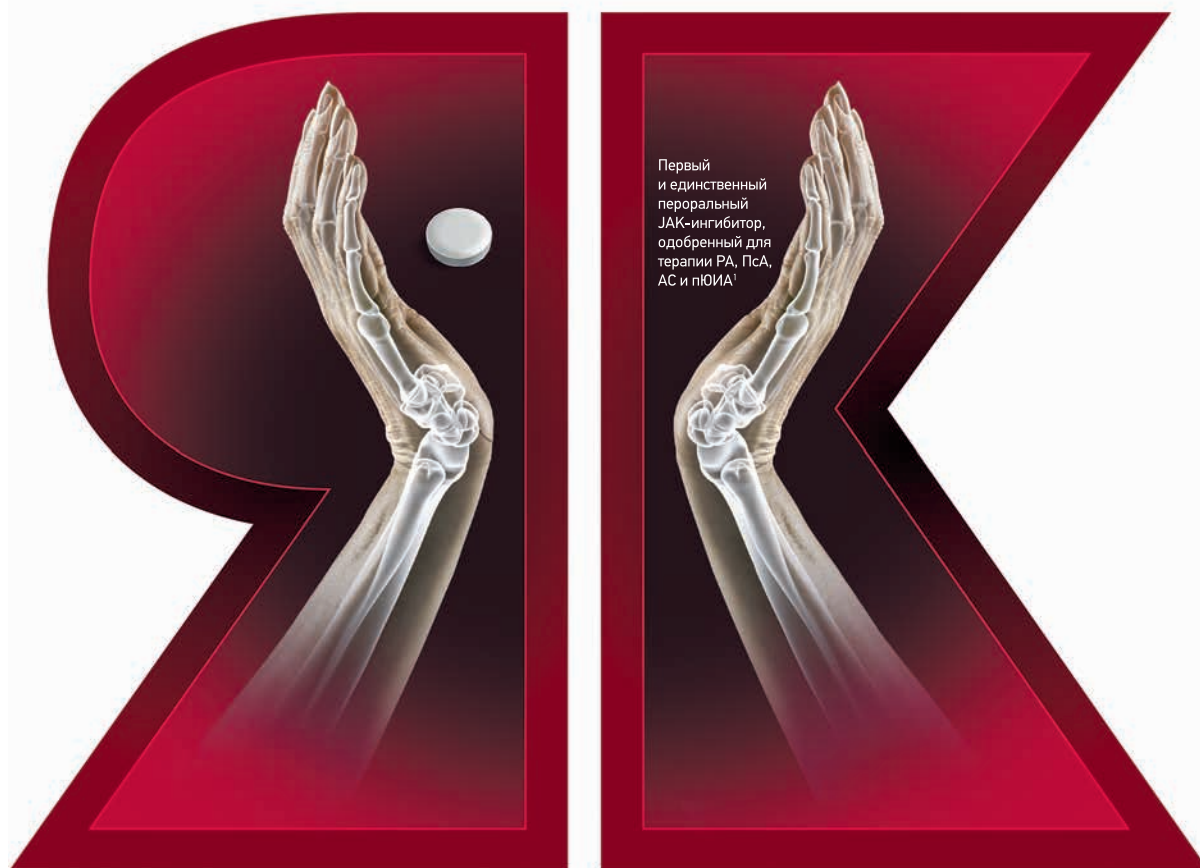


Рис. 1. Выживание без инфекционных событий (А) и без респираторных инфекционных событий (Б) в зависимости от вакцинации, рассчитанное с поправками на возраст и курение

# ЯКВИНУС®

## БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ ЭФФЕКТ<sup>1-8</sup>



Первый и единственный пероральный JAK-ингибитор, одобренный для терапии РА, ПсА, АС и пЮИА<sup>1</sup>

## МАЛАЯ МОЛЕКУЛА БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ<sup>1</sup>

- Первый пероральный ингибитор янус-киназы, одобренный для терапии Ревматоидного и Псориазического артрита, Анкилозирующего спондилита и полиартикулярного Ювенильного Идиопатического Артрита<sup>1</sup>
- Быстрое и эффективное облегчение симптомов заболевания у пациентов с РА, ПсА, АС и пЮИА<sup>2-8</sup>
- Изученный профиль безопасности и переносимости для пациентов с РА, ПсА, АС и пЮИА<sup>2-14</sup>

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

**Международное непатентованное наименование:** Тофацитиниб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит действующее вещество тофацитиниб 5/10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** селективный ингибитор киназы. **Код АТХ:** L04AA27. **Фармакологические свойства.** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназа, обладающий высокой селективностью в отношении киназы человека. По результатам исследований ингибитор янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназы 2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парам, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-1/или янус-киназой-2, обладающей функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-2 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством обеих рецепторов, в отношении нескольких цитоклинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15, -17, -21. Эти цитоклины выполняют важную роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. **Показания к применению.** Ревматоидный артрит. Янус-киназа показана для лечения взрослых пациентов умеренной или тяжелой активной ревматоидным артритом с неудачным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). **Псориазический артрит.** Янус-киназа показана для лечения взрослых пациентов с активным псориазическим артритом с неудачным ответом на один или несколько БПВП. **Анкилозирующий спондилит/артрит.** Янус-киназа показана для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС) с неудачным ответом на традиционную терапию. **Большинство период.** Янус-киназа показана для лечения взрослых хронических воспалительных заболеваний умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. **Янус-киназа** показана 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 опухоли (ФНО). **Поллиартикулярный ювенильный идиопатический артрит.** Янус-киназа показана для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тофацитинибу или любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение новых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Янус-киназа с такими препаратами, как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антигистаминные интерфероны (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ ), моноклональные анти-CD20 антитела, антиокислители ИЛ-17, антиокислители ИЛ-23/ИЛ-23-антитела, селективные н-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммуносупрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции; активные инфекции, включая локальные; беременность; период грудного вскармливания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались), за исключением пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. **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 тромбоэмболия глубоких вен или легочная эмболия. Наследственное нарушение свертываемости крови. **Злокачественное новообразование;** Пациенты, подвергавшиеся значительным хирургическим вмешательствам. **С осторожностью:** при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе) и 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. **Анксиозный спондилит/артрит.** Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Янус-киназа в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Янус-киназа в дозе 10 мг два раза в сутки. В целом следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания

терапевтического эффекта. **Поллиартикулярный ювенильный идиопатический артрит.** Препарат Янус-киназа может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Для детей с массой тела <40 кг рекомендуемая доза препарата Янус-киназа составляет 5 мг два раза в сутки. Две таблетки препарата Янус-киназа 5 мг биобинавивлены одной таблетке препарата Янус-киназа 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Янус-киназа 10 мг. Особые категории пациентов. **Нарушение функции почек.** Если дозировка препарата Янус-киназа составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки. Если дозировка препарата Янус-киназа составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки. **Нарушение функции печени.** Если дозировка препарата Янус-киназа составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг один раз в сутки. Если дозировка препарата Янус-киназа составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг два раза в сутки. **Побочные действия.** Инфекционные и паразитарные заболевания: частые – пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, синусит, бронхит, назофарингит, фарингит; со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – повышение артериального давления; нечастые – венозная тромбоэмболия. **Со стороны пищеварительной системы:** частые – боль в животе, рвота, диарея, тошнота, газы, диспепсия. **Со стороны обмена веществ:** частые – гиперлипидемия; **Со стороны нервной системы:** частые – головная боль. **Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:** частые – артралгия; **Со стороны крови и лимфоцитарной системы:** частые – анемия; **Со стороны дыхательной системы:** частые – кашель. **Со стороны кожных покровов:** частые – сыпь. **Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях:** частые – повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы, повышение уровня креатинина в крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатининфосфокиназы. **Особые указания.** Серьезные инфекции: Янус-киназа следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Янус-киназа следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. **Туберкулез:** перед применением препарата Янус-киназа следует провести обследование на предмет признака латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Янус-киназа подлежат стандартной антимикобактериальной терапии. **Злокачественные новообразования и лимфоцитарно-ферритозное расширение (исключая неопластический рак кожи (НМРК)).** Перед началом терапии препаратом Янус-киназа у пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме исключенного немelanогенового рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Янус-киназа у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Янус-киназа. **Венозная тромбоэмболия (ВТЭ).** Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозрением ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показаний. **Случаи перфорации органов ЖКТ.** Янус-киназа 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, у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения. **Лабораторные показатели.** **Диагностика.** Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>, лечение препаратом Янус-киназа не рекомендуется. **Нейтрофилия.** При стойком снижении в диапазоне 500-1000 клеток/мм<sup>3</sup> следует снизить дозу или отменить препарат до достижения количества нейтрофилов более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. Для пациентов, получающих Янус-киназа в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При количестве нейтрофилов более 1000 клеток/мм<sup>3</sup> возобновить прием препарата Янус-киназа в дозе 5 мг два раза в сутки. Для пациентов, получающих Янус-киназа в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При количестве нейтрофилов более 1000 клеток/мм<sup>3</sup> увеличить прием препарата Янус-киназа в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение. У пациентов с подтвержденным абсолютным количеством нейтрофилов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> лечение не рекомендуется. **Гемоглобин.** Лечение препаратом Янус-киназа следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. **Вакцинация.** Не рекомендуется вводить новые вакцины одновременно с препаратом Янус-киназа. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Янус-киназа все пациенты выполнили необходимую вакцинацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминевой фольги. 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. Перед началом применения препарата Янус-киназа ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Янус-киназа (Тофацитиниб) таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5/10 мг. № ПЛ-002026-23072021.

1. Янус-киназа инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПЛ 002026-230721. 2. Mease P et al. N Engl J Med 2017; 377: 1537-1550. 3. Mease P 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. Ruperto N, Szyrowska O, Ting T, et al. *Tofacitinib for the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study.* Ann Rheum Dis 2020;71(1):180-181. Доклад OPR291. 8. Odeh A, et al. Ann Rheum Dis 2021;80:1004-1013. 9. Wollenhaupt J et al. *Poster* представлен на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии/Ассоциации врачей-ревматологов, 3-8 ноября 2017 года, Сан-Диего, США. 10. Curtis JR et al. Clin Rheumatol 2017; 36:683-688 or Data on file (Pfizer). 11. Reese 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. 12. Zerbin CA, Lomonte AB. *Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis.* Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(4):319-331. 13. Lesley J, Scott, Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs (2013); 73:857-874. 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](http://www.pfizermedinfo.ru)

PP-XEL-RUS-0279  
Дата одобрения: 09.09.2021

Вместе с тем настоящее исследование имеет и ряд существенных ограничений. Проведенный анализ продемонстрировал значительное снижение риска всех инфекционных событий и респираторных инфекционных событий. С учетом структуры наблюдавшихся инфекций можно утверждать, что снижение их риска происходило преимущественно за счет снижения риска острых инфекций верхних дыхательных путей. Оценить влияние вакцинации на риск пневмоний и серьезных инфекций не представляется возможным ввиду их небольшого числа.

Тем не менее и снижение риска острых респираторных инфекций ввиду их существенной экономической значимости представляется важным клиническим результатом вакцинации. Кроме того, частые респираторные инфекции нередко становятся поводом к отмене как обычных синтетических, так и таргетных базисных противовоспалительных препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ПКВ13 у пациентов с РА, получающих таргетную противовоспалительную терапию, способно существенно снизить риск инфекционных осложнений, преимущественно за счет острых респираторных инфекций. Полученные данные обосновывают широкое применение указанной вакцины у пациентов с РА. Значимого влияния ППВ23 на риск инфекционных и респираторных событий выявить не удалось. Требуются более масштабные исследования для оценки влияния пневмококковых вакцин на риск серьезных инфекций, включая пневмонии.

## Литература

- Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287–2293. DOI: 10.1002/art.10524.
- Sokka T., Abelson B., Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5 Suppl 51):35–61.
- Askling J., Fored C.M., Brandt L. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1548]. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1339–1344. DOI: 10.1136/ard.2006.062760.
- Cecconi M., Ranza R., Tilton D.C. et al. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs-Data From the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(2):73–78. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000935.
- Curtis J.R., Yang S., Patkar N.M. et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:990–997. DOI: 10.1002/acr.22281.
- Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, document E2A. (Electronic resource.) URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E2A\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf). (access date: 07.25.2021).
- Кольцова Е.Н., Лукина Г.В., Шмидт Е.И. и др. Поиск предикторов развития инфекционных нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические и таргетные синтетические базисные препараты по данным Московского единого регистра артритов (МЕРА). В кн.: Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2020». СПб.; 2020:92–93. [Koltsova E.N., Lukina G.V., Schmidt E.I. and others. Search for predictors of the development of infectious adverse events in patients with rheumatoid arthritis receiving genetically engineered biological and targeted synthetic basic drugs according to the Moscow Unified Register of Arthritis (MERA). In: Collection of theses of the All-Russian Congress with international participation «Days of rheumatology in St. Petersburg — 2020». SPb.; 2020:92–93 (in Russ.)].
- Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1114–1125. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544.
- Berild J.D., Winje B.A., Vestheim D.F. et al. A systematic review of studies published between 2016 and 2019 on the effectiveness and efficacy of pneumococcal vaccination on pneumonia and invasive pneumococcal disease in an elderly population. *Pathogens.* 2020;9(4):259. DOI: 10.3390/pathogens9040259.
- Буханова Д.В., Сергеева М.С., Белов Б.С. и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. *Современная ревматология.* 2018;12(4):85–88. [Bukhanova D.V., Sergeeva M.S., Belov B.S. et al. Immunogenicity and efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow-up. *Sovremennaya revmatologiya.* 2018;12(4):85–88 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-85-88.
- Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В. и др. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017;16(6):493–501. [Aleksееva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Denisova R.V. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine immunization of children with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: results of a prospective study. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2017;16(6):493–501 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1822.
- Izumi Y., Akazawa M., Akeda Y. et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):15. DOI: 10.1186/s13075-016-1207-7.
- Coulson E., Saravanan V., Hamilton J. et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1289–1291. DOI: 10.1136/ard.2010.144451.