

Д.Е. КАРАТЕЕВ, д.м.н., ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ:

РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Статья посвящена возможностям применения ингибиторов тирозинкиназ в лечении ревматоидного артрита (РА). Представлен первый препарат из новой подгруппы таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов – пероральный ингибитор янус-киназ тофацитиниб. Приводятся данные исследований ORAL START, ORAL SOLO и ORAL STEP по применению тофацитиниба у трех категорий пациентов: больные, ранее не получавшие метотрексат (МТ); пациенты, не ответившие на МТ и другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП); пациенты, недостаточно ответившие на ингибиторы ФНО-альфа. Результаты исследований позволяют заключить, что тофацитиниб может назначаться как после неудач терапии БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами, так и потенциально в качестве препарата 1-го ряда при РА. По мнению автора, тофацитиниб является весьма перспективным препаратом, который может стать важнейшим звеном стратегии активного лечения больных РА для достижения клинической ремиссии. Тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований и накопление результатов практического применения препарата.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы тирозинкиназы, тофацитиниб

Терапия ревматоидного артрита (РА) за последние годы претерпела очень существенные изменения. Это касается как стратегии лечения – ранняя активная терапия, терапия по принципам лечения до достижения цели (Treat to target), так и непосредственно спектра используемых лекарственных средств. Несомненно, наиболее ярким событием последних 15 лет было внедрение класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – сначала ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб и др.), затем биологических препаратов с иными механизмами действия. Ввиду ярко выраженного и быстро развивающегося (особенно при использовании ингибиторов ФНО-альфа) противовоспалительного эффекта у пациентов, резистентных к терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), биологическая терапия сразу заняла свое место в терапии РА. Именно сочетание новой стратегии ведения больных с появлением ГИБП позволило поставить достижение ремиссии в качестве основной цели лечения при РА.

К сожалению, широкое практическое применение ГИБП показало, что они не решают полностью проблему резистентности к терапии [1]. Сегодня хорошо известно, что среди пациентов, недостаточно отвечающих на синтетические БПВП (метотрексат, лефлуномид и пр.), ингибиторы ФНО-альфа высокоэффективны лишь у 60–70% больных [2], похожие результаты были получены и для других ГИБП. Большинство ГИБП наиболее активно действует в комбинации с метотрексатом (МТ), в то время как в монотерапии не превосходит его по выраженности клинического ответа.

Исключением является лишь антагонист интерлейкина-6 (ИЛ-6) тоцилизумаб, который представляет собой моноклональное антитело (мАТ) к рецептору ИЛ-6. Кроме того, существует проблема вторичной лекарственной резистентности к биологическим молекулам, которая связана в первую очередь с продукцией антител к препарату (особенно часто к моноклональным антителам (мАТ)) и приводит к потере эффекта на фоне продолжающейся терапии. Пациенты могут быть переведены на терапию иными ГИБП, однако восстановление ответа на терапию достигается не всегда [3]. Исходя из современной стратегии лечения РА, реальным успехом терапии может считаться достижение стойкой клинической ремиссии или как минимум стабильно низкой активности болезни. Как считает ряд авторов, в среднем от 40 до 60% больных недостаточно отвечают ни на синтетические, ни на биологические противоревматические препараты [4]. Часть проблем связана с тем, что ГИБП требуют парентерального пути введения (подкожного или внутривенного), что связано с риском постинъекционных/постинфузионных реакций, а также ведет к удорожанию и усложнению процесса лечения. Таким образом, существует потребность в разработке антиревматических лекарственных средств с другими механизмами действия и в иных лекарственных формах.

Одним из наиболее интересных направлений терапии РА представляется использование модулирования внутриклеточных сигнальных путей. Если ГИБП воздействуют преимущественно на цитокины, их рецепторы или другие биологически активные молекулы, находящиеся снаружи или на поверхности клеток, то внутриклеточные сигнальные пути связаны с передачей сигнала через цитоплазму клетки к ее ядру.

РА характеризуется активацией нескольких различных типов иммунных клеток, которые инфильтрируют суставы, что приводит к хроническому пролиферативному воспалению и в конечном счете к деструкции суставных тканей.

Успешная активация иммунных клеток требует передачи внешних раздражителей через их поверхностные рецепторы. После того как рецептор соединяется с его лигандом, таким как провоспалительный цитокин, аутоантиген или иммунный комплекс, конформационные изменения приводят к активации внутриклеточных киназ, ферментов, прикрепленных к рецептору. Эти ферменты активируют внутриклеточные молекулы, запуская целый каскад реакций, который приводит к транскрипции генов, кодирующих эффекторные молекулы.

Киназы (от греч. kinéo — двигаю, перемещаю) — группа ферментов, относящихся к классу трансфераз; переносят фосфатные группы с аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) на разные субстраты, преимущественно на гидроксильную группу спиртов, углеводов или аминокислот [5]. Протеинкиназы — подкласс киназ, которые модифицируют другие белки путем фосфорилирования остатков аминокислот. Новая категория препаратов, действие которых направлено на цитоплазматические протеинкиназы, была разработана относительно недавно. Было показано, что препараты этой группы эффективны при лечении онкологических и некоторых иммунных заболеваний. Наиболее ярким примером может служить ингибитор тирозинкиназы иматиниб (хорошо известный как Гливек), применяющийся для лечения хронического миелолейкоза.

■ При ревматоидном артрите киназы играют ведущую роль в активации aberrантного иммунного ответа и, следовательно, могут являться мишенью для лечения. Терапевтический эффект можно получить, используя низкомолекулярные ингибиторы, созданные с учетом особенностей энзимных систем в пероральной форме, а не парентеральной, как в случае с ГИБП

В случае РА киназы играют ведущую роль в активации aberrантного иммунного ответа и, следовательно, могут являться мишенью для лечения. Терапевтический эффект можно получить, используя низкомолекулярные ингибиторы, созданные с учетом особенностей энзимных систем в пероральной форме, а не парентеральной, как в случае с ГИБП.

Среди большого числа протеинкиназ при РА за последние годы активно изучались митоген-активированная фосфокиназа p38 (p38 MAPK), селезеночная тирозинкиназа (Syk) и янус-киназы (JAK) [6].

Одной из первых киназ, которые рассматривались как мишени при РА, была p38 MAPK. Активация MAPK индуцируется различными внеклеточными стимулами и может привести к гиперпродукции ФНО-альфа и интерлейкина-1 моноцитами, а также ИЛ-6, т. е. провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе РА. Несмотря на хорошее теоретическое обоснование, клинические исследования

ингибиторов p38 MAPK (ramapimod, VX-702, SCIO-469) показали только снижение С-реактивного белка (СРБ) при отсутствии достоверного клинического улучшения [6].

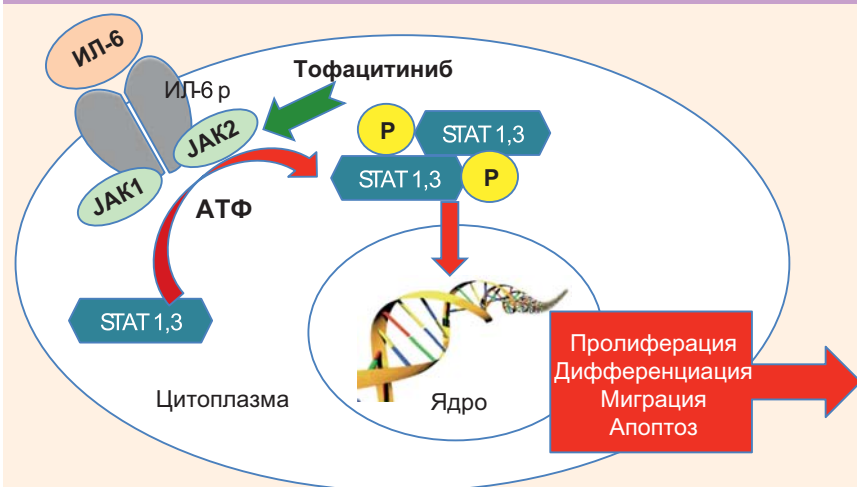
Syk является тирозинкиназой, которая связана непосредственно с поверхностными рецепторами, в т. ч. с рецептором В-клеток, Fcγ-рецептором на макрофагах, тучных клетках и нейтрофилах [7]. Клинические исследования ингибитора Syk фостаматиниба (fostamatinib, R788) ведутся не только при РА, но и при различных онкологических заболеваниях [8]. При РА фостаматиниб участвовал в клинических испытаниях, включающих пациентов, недостаточно ответивших как на МТ, так и на ГИБП. Исследования терапии препаратом при неэффективности МТ продемонстрировали уровень ответа по критериям ACR20 — 67–72%, ACR50 — 43–57% и ACR70 — 28–40% достоверно выше, чем на плацебо [9]. В группе больных с недостаточным ответом на ГИБП фостаматиниб не показал эффективности [10], однако последующий анализ данных дает возможность предположить, что продолжение исследований в этой группе пациентов целесообразно [9]. Одной из проблем, связанных с применением ингибитора Syk, оказалась безопасность и переносимость терапии: нежелательные явления встречались достаточно часто, наиболее распространенными среди них были желудочно-кишечные эффекты (гастралгии, диарея), артериальная гипертензия, нейтропения и гепатотоксичность.

К настоящему времени наиболее многообещающие клинические результаты при РА были достигнуты в отношении ингибитора JAK тофацитиниба (CP-690,550).

JAK (янус-киназы, Janus kinase, названы так благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны — подобно изображению древнеримского бога Януса) — одна из разновидностей тирозинкиназ. JAK — это часть внутриклеточной сигнальной системы JAK-STAT, состоящий из янус-киназ и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Janus kinase — Signal Transducer and Activator of Transcription). Ферменты из группы JAK ассоциированы с рецепторами цитокинов. При соединении цитокина с рецептором янус-киназы фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Активированные таким образом белки STAT проникают в ядро клетки, где самостоятельно или с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином [11]. Таким образом, JAK-STAT-система передает информацию от внеклеточных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки. Семейство JAK состоит из 4 белков: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. В целом их функция заключается в передаче сигналов от интерферонов и цитокинов, в частности ИЛ-6 [12], и обеспечении ответа на эти сигналы функциональной активации клеток-мишеней — пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и др.

Сигнальная система JAK-STAT играет важную роль при многих патологических процессах, в частности при полициемии (когда наблюдается мутация JAK2 [13]) и других гематологических заболеваниях, а также при аутоиммунной

Рисунок 1. Функционирование системы JAK- STAT (на примере активации клетки интерлейкином-6) и механизм действия тофацитиниба



ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-6 р – трансмембранный рецептор интерлейкина-6; JAK 1,2 – янус-киназы 1 и 2; STAT 1,3 – сигнальные белки – трансдукторы и активаторы транскрипции; АТФ – аденозинтрифосфат; P – фосфор

патологии, в частности при реакциях «трансплантат против хозяина» [14], при бронхиальной астме [15] и РА.

Тофацитиниб (ТОФА) – низкомолекулярное вещество, пероральный обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK, обладает химической структурой, подобной АТФ. ТОФА обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и обладает функциональной специфичностью по сравнению с JAK2. Тем самым обеспечивается прерывание сигнального пути с участием JAK-STAT-системы; сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки, и биологические эффекты цитокина не осуществляются (рис. 1). Обратимость ингибиции JAK является фактором, положительно влияющим на безопасность препарата, т. к. в эксперименте у животных при глубоком подавлении этого сигнального пути развивалась тяжелая, опасная для жизни патология. Таким образом, ТОФА представляет собой низкомолекулярный препарат для перорального приема (стандартная дозировка составляет 5 мг 2 раза в день, при необходимости возможно применение дозы 10 мг

2 раза в день), который, в отличие от обычных синтетических БПВП, относится к области таргетной терапии и по своим фармакологическим эффектам во многом сходен с ГИБП, в частности, ряд особенностей механизма действия делает его близким к тоцилизумабу.

Исследования ТОФА в 3-й фазе клинических испытаний при РА были проведены на очень большом клиническом материале в рамках 6 контролируемых исследований серии ORAL (рис. 2), в которых изучались основные клинические ситуации, в которых может потребоваться применение нового противовоспалительного/иммуномодулирующего препарата: больные, ранее не получавшие МТ (МТ-наивные), – 1 исследование; пациенты, не ответившие на МТ и другие БПВП, – 4 исследования; пациенты, недостаточно ответившие на ингибиторы ФНО-

альфа (и-ФНО), – 1 исследование [16]. Суммарно в этих исследованиях приняли участие 4 267 пациентов. Безопасность применения ТОФА изучалась на еще более обширной выборке: база данных включала к апрелю 2013 г. 5 674 больных, 12 669 пациенто-лет опыта применения, из них наблюдение в продленных фазах исследований прошли: >2 лет 3 166 больных, >3 лет 2 153 больных, >4 лет 567 больных. При этом по основным показателям (развитие инфекций, кардиоваскулярных событий и злокачественных опухолей) результаты на терапии ТОФА были сопоставимы с известной статистикой в отношении ГИБП.

Все исследования ТОФА достигли своих первичных конечных точек, продемонстрировали хороший клинический эффект препарата в сочетании с удовлетворительной безопасностью [16].

Наиболее интересен опыт применения ТОФА в проблемных случаях: монотерапия МТ, недостаточный ответ на и-ФНО.

Рисунок 2. Тофацитиниб: рандомизированные клинические исследования 3-й фазы

РКИ Число больных длительность	Study 1 069 n = 952 2 года	Study 1 045 n = 610 6 мес.	Study 1 046 n = 792 1 год	Study 1 064 n = 717 1 год	Study 1 044 n = 797 2 года	Study 1 032 n = 399 6 мес.
Популяция	MT-наивные	Неэффективность БПВП	Неэффективность БПВП	Неэффективность MT	Неэффективность MT	Неэффективность и-ФНО
Комбинированная терапия	Нет	Нет	Синтетические БПВП	MT	MT	MT
Цели	Сравнение с MT	Монотерапия	Комбинация с синтетическими БПВП	Активный контроль (Адалимуаб)	Рентген- контроль	Неэффективность и-ФНО
						
ORAL	START	SOLO	SYNC	STANDARD	SCAN	STEP

Рисунок 3. Динамика ACR20 в течение 20 месяцев

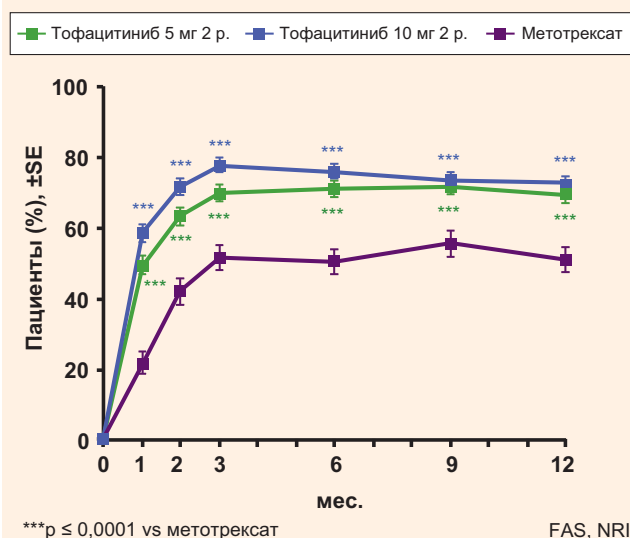
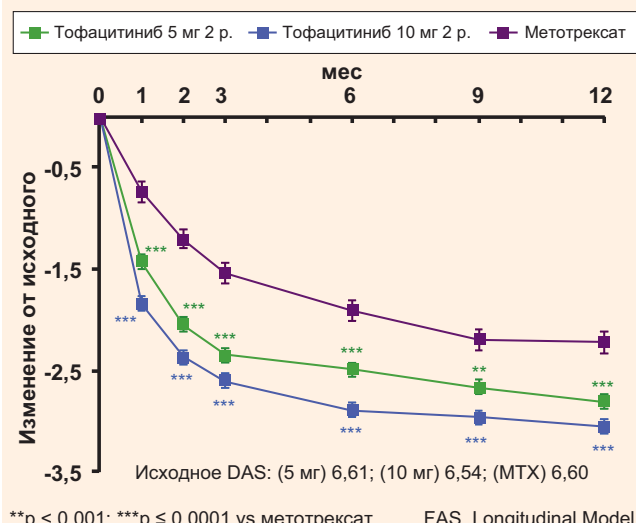


Рисунок 4. Динамика индекса DAS28-4(CO3) у больных РА на фоне терапии ТОФА в течение 12 месяцев



Как уже говорилось ранее, в монотерапии у пациентов, не получавших ранее МТ (т. н. МТ-наивных), только один ГИБП (тоцилизумаб) продемонстрировал превосходство над МТ (6-месячное рандомизированное исследование AMBITION) [17]. Для других ГИБП превосходство по клинической эффективности над МТ в монотерапии не доказано. Принципиальное значение такого рода исследований состоит в возможности продемонстрировать, что новые препараты сами по себе превосходят «старые» по клинической эффективности.

Двойное слепое рандомизированное исследование фазы 3 ORAL START [18] по изучению эффективности и безопасности 2 дозировок ТОФА в сравнении с МТ у пациентов с РА, не получавших ранее МТ, было посвящено решению именно этой достаточно сложной задачи.

Критериями включения были активный тяжелый и среднетяжелый РА с наличием таких неблагоприятных прогностических факторов, как ≥ 3 рентгенологических эрозий в суставах кистей и стоп либо положительные тесты на ревматоидный фактор или антицитруллиновые антитела, ≥ 6 болезненных и ≥ 6 припухших суставов, СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л, отсутствие терапии МТ в анамнезе. Из средств сопутствующей терапии разрешались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВ), низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) и аминохинолиновые препараты в стабильной дозе, если были назначены заранее. Всего было включено 958 больных, рандомизированных в соотношении 2 : 2 : 1 на группы, получавшие терапию ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и МТ

10 мг/нед с повышением дозы до 20 мг/нед. Группы включали в основном пациентов в развернутой стадии РА, которые были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1). Лечение продолжалось в течение 12 мес., из которых первые 6 мес. занимала двойная слепая фаза, а в следующие 6 мес. продолжалось наблюдение пациентов на прежней терапии.

Результаты исследования продемонстрировали высокий клинический эффект терапии ТОФА, достоверно превосходивший МТ в отношении ответа на лечение по критериям

Таблица. 1. Характеристика групп больных в исследовании ORAL START

	5 мг 2 р. n = 371	10 мг 2 р. n = 395	MTX n = 186
Женщины (%)	283 (76,3%)	325 (82,3%)	145 (78,0%)
Белые (%)	239 (64,4%)	265 (67,1%)	127 (68,3%)
Возраст, лет	50,4	49,2	48,8
Длительность болезни, лет	2,9	3,3	2,6
Длительность болезни, лет, медиана	0,7	0,7	0,7
Длительность болезни < 2 лет	252 (67,9%)	257 (65,1%)	123 (66,1%)
ЧБС, значение	25,61	25,13	25,41
ЧПС, значение	16,28	15,58	16,76
HAQ-DI, значение	1,54	1,50	1,52
DAS28-4(CO3), значение	6,61	6,54	6,60
DAS28-4(CO3) > 5,1 (%)	92,7	93,4	91,9
CO3, мм/ч, ср. значение	55,68	53,45	56,04
DAS28-3 (СРБ), ср. значение	5,55	5,45	5,61
ЦРБ, мг/л, ср. значение	22,73	20,21	25,92
РФ + (%)	82,5	81,5	84,4
АЦЦП + (%)	86,6	80,4	86,3
mTSS, ср. значение	20,30	18,85	16,51
mTSS, медиана	4,00	4,00	4,50
Эрозии, значение	9,70	9,44	8,44
Сужение суставной щели, значение	10,59	9,41	8,08

Американской коллегии ревматологов (ACR) и динамике индекса DAS28 (рис. 3 и 4). К концу исследования по индексу DAS28 в группах терапии ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и МТ 20 мг/нед низкой активности болезни достигли 33,8, 41 и 18,7% больных соответственно ($p < 0,0001$ по сравнению с группой МТ), ремиссии – 19,5, 22,6 и 12,9% соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с группой МТ). Клиническое улучшение на фоне ТОФА сопровождалось выраженным улучшением функции и стабилизацией рентгенологических изменений в кистях и стопах с достоверным превосходством над МТ. Таким образом, при лечении МТ-наивных больных ТОФА продемонстрировал превосходство над МТ в монотерапии, что в целом сопоставимо с результатами, полученными для тоцилизумаба [17]. Это может объясняться преимущественным воздействием обоих препаратов на биологические эффекты ИЛ-6 – одного из наиболее важных провоспалительных цитокинов, играющего, наряду с ФНО-альфа, ведущую роль в патогенезе РА.

В исследовании ORAL SOLO [22] принимали участие больные с активным РА, имевшие в анамнезе терапевтическую неудачу – недостаточный ответ или непереносимость как минимум одного синтетического или биологического БПВП с отменой всех БПВП (кроме аминохинолиновых препаратов). С исследованием ORAL START это исследование объединяет применение ТОФА в монотерапии, однако группа сравнения получала плацебо с последующим переходом на активный препарат. Критерии включения в отношении активности РА были аналогичны критериям в ORAL START. Пациенты были рандомизированы в соотношении 4 : 4 : 1 : 1

на группы терапии: ТОФА в дозе 5 мг дважды в день в течение 6 мес.; ТОФА в дозе 10 мг два раза в день в течение 6 мес.; плацебо в течение 3 мес., после чего переход на ТОФА 5 мг два раза в день в течение 3 мес.; плацебо в течение 3 мес. с последующим переходом на ТОФА 10 мг дважды в день в течение 3 мес. Сравнения с плацебо в течение первых 3 мес. проводились с комбинированными данными из этих двух групп плацебо.

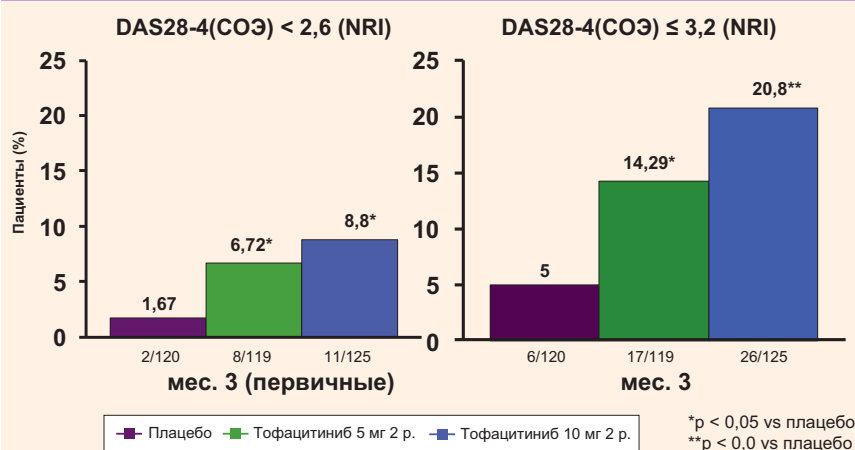
К 3-му мес. большее число пациентов соответствовали критериям ответа ACR 20 в группах на ТОФА, чем на плацебо (59,8% на 5 мг ТОФА и 65,7% на 10 мг ТОФА против 26,7% в комбинированных группах плацебо, $p < 0,001$ для обоих сравнений). Снижение функционального индекса HAQ было более выраженным в группах 5 и 10 мг ТОФА, чем в группе плацебо (-0,50 и -0,57 балла соответственно против -0,19 балла, $p < 0,001$). У пациентов, которые перешли с плацебо на ТОФА после 3-го мес., к 6-му мес. частота ответа по критериям ACR и оценка снижения HAQ были сопоставимы с этими показателями у больных, получавших ТОФА в первые 3 мес. Исследование ORAL SOLO – классическое рандомизированное исследование активного препарата против плацебо в виде усложненного варианта с двумя дозировками исследуемого лекарства и элементами перекрестного (crossover) дизайна – продемонстрировало достоверную эффективность монотерапии ТОФА в обеих дозировках в отношении активности болезни и функциональной недостаточности.

Другая проблемная группа больных РА – пациенты с недостаточным ответом на первый ГИБП, которым в большинстве случаев является один из и-ФНО. В такой ситуации задача

Таблица 2. Характеристика групп больных в исследовании ORAL STEP

	Плацебо → 5 мг 2 р. n = 66	Плацебо → 10 мг 2 р. n = 66	5 мг 2 р. n = 133	10 мг 2 р. n = 134
Женщины (%)	53 (80,3%)	53 (80,3%)	113 (85,0%)	116 (86,6%)
Белые (%)	59 (89,4%)	53 (80,3%)	108 (81,2%)	112 (83,6%)
Возраст, лет	54,3	54,5	55,4	55,1
Продолжительность заболевания, лет	11,3	11,2	13,0	12,6
ЧБС, ср. значение	26,7	29,7	28,4	27,6
ЧПС, ср. значение	15,1	19,3	16,2	16,6
HAQ-DI, ср. значение	1,59	1,66	1,60	1,50
DAS28-4(CO3), ср. значение	6,3	6,6	6,5	6,4
CO3, мм/ч, ср. значение	43,74	49,66	47,83	45,16
DAS28-3(ЦРБ), ср. значение	5,23	5,55	5,38	5,31
СРБ, мг/л, ср. значение	15,4	18,0	19,3	15,7
РФ + (%)	60,6	70,8	60,6	61,9
АЦЦП + (%)	73,9	77,8	68,5	69,8
И-ФНО	132 (99,2%)	132 (98,5%)	66 (100,0%)	66 (100,0%)
Адалimumаб	65 (48,9%)	74 (55,2%)	36 (54,5%)	42 (63,6%)
Цертолизумаб	9 (6,8%)	9 (6,7%)	7 (10,6%)	4 (6,0%)
Этанерцепт	65 (48,9%)	57 (42,5%)	29 (43,9%)	28 (42,4%)
Голimumаб	5 (3,8%)	8 (6,0%)	2 (3,0%)	5 (7,6%)
Инфликсимаб	56 (42,1%)	42 (31,3%)	27 (40,9%)	16 (24,2%)
Другие ГИБП	21 (15,8%)	11 (8,2%)	4 (6,1%)	10 (15,2%)
Традиционные БПВП (кроме МТХ)	53 (39,8%)	37 (27,6%)	16 (24,2%)	17 (25,8%)

Рисунок 5. ORAL STEP: достижение низкой активности и ремиссии по DAS28-4(CO3) к 3 месяцам



врача заключается в том, чтобы выбрать адекватную замену первому биологическому препарату, что на практике бывает непросто осуществить, поскольку, несмотря на большое число публикаций на эту тему, точных общепринятых рекомендаций не существует, а смена одного за другим ГИБП не оправдана с точки зрения безопасности лечения и фармакоэкономики. Эта задача должна была быть решена в исследовании ORAL STEP [19]. Критерии включения в это исследование в отношении показателей активности и неблагоприятного прогноза были схожими с критериями в исследовании ORAL START, но дополнительно пациенты должны были иметь в анамнезе неэффективность или непереносимость как минимум одного из и-ФНО, который применялся согласно одобренной инструкции. Больные были рандомизированы на 2 группы ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и 2 группы плацебо в соотношении 2 : 2 : 1 : 1. Во всех 4 группах больные получали ТОФА или плацебо в комбинации с МТ. Период двойного слепого лечения составлял всего 3 мес., по истечении которых все больные из групп плацебо переводились на активный препарат – ТОФА 5 мг 2 раза в день или ТОФА 10 мг 2 раза в день. В исследование было включено 399 больных. Группы были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 2).

В течение первого 3-месячного периода исследования активный препарат продемонстрировал существенное превосходство над плацебо. К концу 3-го мес. частота ответа ACR20 была 41,7% (по сравнению с плацебо $p = 0,0024$) для ТОФА 5 мг два раза в день и 48,1% ($p < 0,0001$) для ТОФА 10 мг два раза в день по сравнению с 24,4% в группе плацебо. Улучшение функции по сравнению с исходными значениями по индексу HAQ составило -0,43 ($p < 0,0001$) для ТОФА 5 мг два раза в день и -0,46 ($p < 0,0001$) для ТОФА 10 мг два раза в день против -0,18 в группе плацебо; ремиссия по индексу DAS28 (<2,6 балла) была достигнута у 6,7% ($p = 0,0496$) в группе ТОФА 5 мг дважды в день и 8,8% ($p = 0,0105$) в группе ТОФА 10 мг два раза в день против 1,7% (два из 120 пациентов) в группе плацебо (рис. 5).

После добавления согласно протоколу через 3 мес. в группы плацебо активного препарата у этих пациентов наблюда-

лось быстрое улучшение, они «догоняли» больных, получавших лечение ТОФА с самого начала, и к концу 6-го мес. исследования достоверные различия между группами по ответу на терапию исчезали (рис. 6). Это наблюдение дополнительно подтверждает эффективность ТОФА и говорит о том, что отсроченная, но своевременная коррекция терапии также позволяет добиться хороших результатов.

Исследования ORAL START, ORAL SOLO и ORAL STEP позволяют заключить, что ТОФА достоверно эффективнее, чем МТ, в монотерапии и достоверно эффективнее плацебо у больных РА с отменой и-ФНО из-за недостаточной эффективности (на фоне продолжающейся терапии МТ) по следующим критериям:

- ответ на лечение,
- индивидуальные показатели активности болезни,
- достижение низкой активности болезни и ремиссии.

В настоящее время ТОФА является первым из препаратов, модулирующих внутриклеточные сигнальные пути, который одобрен для применения в клинической практике в целом ряде стран: США, Мексике, Колумбии, Перу, Аргентине, Швейцарии, Кувейте, Объединенных Арабских Эмиратах, Японии, Макао. В России ТОФА также получил одобрение фармакологического комитета в 2013 г. и доступен под торговым наименованием Яквинус.

Исходя из результатов клинических исследований 3-й фазы, ТОФА может быть назначен как после неудач терапии БПВП и ГИБП, так и потенциально в качестве препарата 1-го ряда (по результатам ORAL START). Несомненно, опыт практического применения этого нового препарата недостаточен для того, чтобы делать конкретные выводы о его реальном месте в современной терапии РА. Так, в клинических рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) по лечению РА дана следующая осторожная формулировка: «Тофацитиниб может быть рассмотрен после неуда-

Рисунок 6. Динамика ответа на терапию по критериям ACR50 в исследовании ORAL STEP

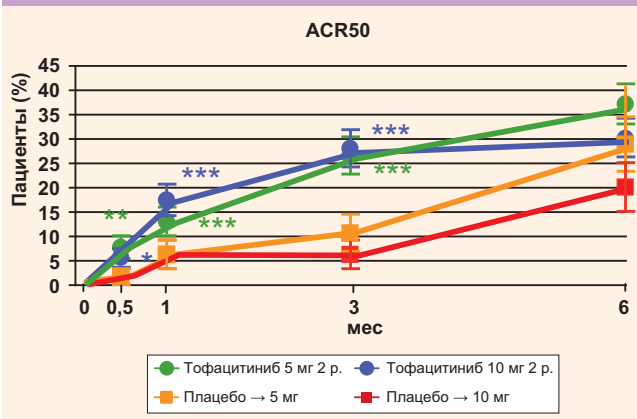
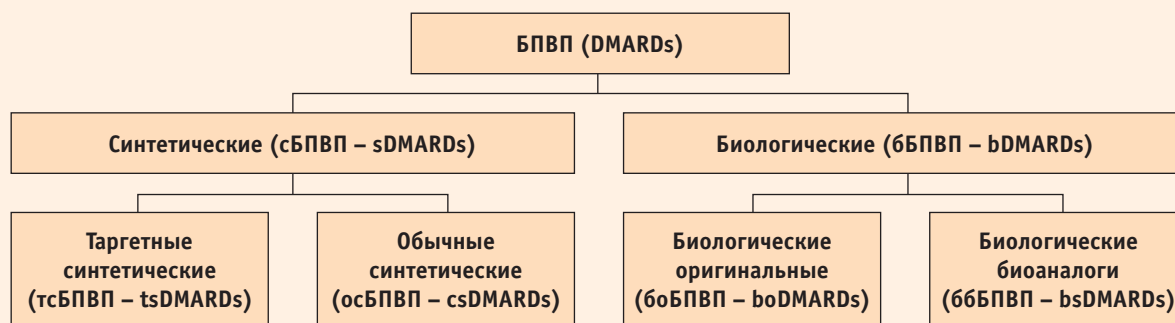


Рисунок 7. Новая номенклатура базисных противовоспалительных препаратов для лечения РА (проект) [23]



чи терапии биологическими препаратами» [20], т. е. в качестве препарата 3-го ряда. Основанием для подобного скепсиса служит то обстоятельство, что в настоящее время мало известно о его безопасности в долгосрочной перспективе. Данные клинических испытаний показывают увеличение частоты серьезных инфекций, особенно *herpes zoster*, по сравнению с контролем. Зарегистрировано также несколько случаев заболевания туберкулезом и других оппортунистических инфекций; существует вероятность развития лимфопении и анемии. С другой стороны, данные последнего метаанализа [21] показали, что по таким ключевым позициям, как серьезные инфекции и злокачественные новообразования, для всех препаратов из группы протеинкиназ, включая ТОФА, при РА риск не превышает таковой в случае назначения ГИБП.

ТОФА открывает новую главу в лечении РА, свидетельством чему является проект изменения номенклатуры БПВП, разработанный профессором J. Smolen et al. [23]. В этом проекте (рис. 7), помимо общепринятого деления БПВП на синтетические (сБПВП, в РФ обычно называют просто БПВП) и биологические (бБПВП, в РФ используется термин ГИБП), предлагается подразделять сБПВП на 2 подгруппы:

обычные синтетические БПВП (осБПВП), к которым относятся МТ, лефлуномид и др., и таргетные синтетические (тсБПВП), к которым среди разрешенных к клиническому применению средств относится ТОФА, а также находящиеся на разных стадиях клинических испытаний другие препараты, влияющие на внутриклеточные сигнальные пути. Справедливости ради нужно отметить, что тсБПВП не единственная новая подгруппа БПВП в этой номенклатуре, вторая – биологические биоаналоги (ббБПВП), или биосимиляры, также активно развивающаяся фармакологическая группа.

В целом ТОФА является весьма перспективным препаратом, который может стать важнейшим звеном стратегии активного лечения больных РА для достижения клинической ремиссии. Препарат имеет ряд преимуществ по сравнению с ГИБП, в первую очередь уникальный механизм действия и возможность перорального приема. При этом очевидно, что осторожность в отношении препарата не может быть излишней: необходимо проведение пострегистрационных исследований 4-й фазы и накопление результатов практического применения тофацитиниба в рамках регистра больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology* (Oxford). 2012;51(Suppl 5):22-30.
- Tak PP. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm. *Rheumatology* (Oxford). 2012;51:600-9.
- Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology* (Oxford). 2012 Dec;51(12):2252-61.
- Simsek I. Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis - do we have new tools for personalized medicine? *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2012;70:187-90.
- Большая советская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия. 1969–1978.
- Kyttaris V. Kinase inhibitors: a new class of antirheumatic drugs. *Drug Design. Development and Therapy*, 2012;6:245-250.
- Riccaboni M, Bianchi I, Petrillo P. Spleen tyrosine kinases: biology, therapeutic targets and drugs. *Drug Discov Today*. 2010;15:517-530.
- Park SR, Speranza G, Piekarz R, et al. A multi-histology trial of fostamatinib in patients with advanced colorectal, non-small cell lung, head and neck, thyroid, and renal cell carcinomas, and pheochromocytomas. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013;71:981-90.
- Nijjar JS, Tindell A, McInnes IB, Siebert S. Inhibition of spleen tyrosine kinase in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2013;52:1556-62.
- Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2011;63:337-345.
- Becker S, Groner B, Muller CW. Three-dimensional structure of the STAT3b homodimer bound to DNA. *Nature*, 1998;394:145-151.
- Guschin D, Rogers N, Briscoe J, et al. A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. *EMBO J*. 1995;14:1421-9.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.