

Г.В. ЛУКИНА ^{1,2}, д.м.н., профессор, Я.А. СИГИДИН ¹, д.м.н., профессор

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН, Москва

² Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы

ИНГИБИТОР ТИРОЗИН-КИНАЗЫ ТОФАЦИТИНИБ

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Тофацитиниб (ТОФА) является первым синтетическим низкомолекулярным препаратом, сопоставимым по своему лечебному эффекту при ревматоидном артрите (РА) с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). При анализе результатов лечения более чем 4 тыс. больных РА наиболее частыми побочными эффектами были назофарингит, инфекции верхних дыхательных и мочевых путей, герпес, диарея, тошнота, гастрит. Серьезные побочные явления встретились у 15,4% больных, серьезные инфекции – у 4,5%. Оппортунистические инфекции развились у 0,6% больных, у половины из них – туберкулез. Регистрировались также анемия, гемоцитопения, повышения уровня липидов низкой плотности и креатинина. Не наблюдалось анафилактических и других немедленных реакций. По показателям смертности, частоте развития инфекций и злокачественных новообразований результаты назначения ТОФА не отличались от таковых при лечении ГИБП.

Ключевые слова:

тофацитиниб

ревматоидный артрит

ингибиторы тирозин-киназы

Успех лечения системных воспалительных ревматических заболеваний в основном определяется уточнением их наиболее важных патогенетических звеньев, выключение которых с помощью фармакотерапии способно прервать основной патологический процесс. Сравнительно недавно было установлено, что одним из таких ключевых звеньев является активность тирозинкиназ. Тирозин-киназы представляют собой ферменты, которые фосфорилируют белковые молекулы посредством переноса фосфорной группы на аминокислоту тирозин. Фосфорилирование белков, как и его блокирование, существенно влияет на основные функции соответствующих белковых молекул. Тирозин-киназа JAK, или Янус-киназа (Janus kinase), участвует в передаче сигнала от рецепторов ряда провоспалительных цитокинов к ядру клетки и тем самым в реализации эффектов данных цитокинов. Поэтому идея блокирования JAK с целью предотвращения патогенного действия этих цитокинов была вполне обоснована и оказалась плодотворной.

Ингибиторы тирозин-киназ явились первыми синтетическими низкомолекулярными лекарствами, которые по своему тормозящему эффекту на иммуно-воспалительные процессы оказались сопоставимыми с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [1].

Главный современный представитель этих ингибиторов тофацитиниб (ТОФА) в 2012 г. был разрешен в США для лечения среднетяжелых и тяжелых форм РА у взрослых. В рекомендациях EULAR 2013 г. он рассматривается как «таргетный синтетический базисный препарат» (targeted

synthetic DMARD, или tsDMARD) благодаря установлению его молекулярного механизма действия.

J. Coombs и соавт., используя разные дозы этого препарата (внутри в суточных дозах 10, 30 и 60 мг), в двойном слепом исследовании показали его отчетливый и дозозависимый лечебный эффект у больных РА, у которых ранее оказались недостаточно эффективными не только метотрексат, но и ингибиторы ФНО-а [2].

При сравнении результатов монотерапии ТОФА и метотрексатом 409 больных ранним РА (длительность болезни 6 мес. и менее) оказалось, что ТОФА к 3-му мес. терапии достоверно превосходил метотрексат по клиническим показателям, а к 6-му и далее к 12-му мес. – по торможению суставной деструкции [3].

Таким образом, лечебный эффект ТОФА по сравнению с метотрексатом оказался более высоким на всех этапах исследования.

Значительный терапевтический эффект ТОФА в настоящее время не вызывает сомнения. Он может рассматриваться как самостоятельный базисный препарат, эффективность которого в полной мере проявляется и при монотерапии. В то же время внедрение в практику ТОФА, как и любого препарата с принципиально новым механизмом действия, побуждает обратить особое внимание на его возможные побочные эффекты.

В исследовании К. Kanik и соавт. [4] было показано, что назначение больным активным РА ТОФА в различных дозах (внутри по 5, 10 и 15 мг 2 раза в день) привело через 12 нед. к развитию ремиссии у 24,4, 34 и 40,4% пациентов соответственно. Эти показатели существенно превышали результаты не только в группе плацебо (6,7%), но и среди получавших такой мощный биологический препарат, как адалимумаб (4,4%). Наиболее частыми побочными эффектами были инфекции мочевых путей, диарея, бронхит и головная боль (частота каждого из них от 3,7 до 4,4%) [4].

Через 3 года J. Kremer и соавт. [5] проанализировали результаты более длительного (до 24 нед.) назначения ТОФА в двойном слепом наблюдении за когортой из 507 больных активным РА. Препарат или плацебо присоединялись к обнаружившему неудовлетворительный эффект метотрексату. Было подтверждено, что ТОФА в дозе 6 мг в день (по 3 мг 2 раза в сутки) и выше оказывает достоверное лечебное действие при РА.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (более чем в 10% случаев) были диарея, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. У 21 больного (4,1%) наблюдались серьезные побочные эффекты.

Серьезные инфекции встретились у 5 (1%) пациентов. У 3 из них была пневмония, которая в одном случае привела к летальному исходу.

У отдельных пациентов имели место повышение содержания трансаминаз, креатинина, а также снижение уровней нейтрофилов и гемоглобина. Отмечалось частое и дозозависимое повышение уровня липопротеидов низкой плотности [5].

При суммировании результатов 3-й фазы клинического изучения ТОФА были исследованы 792 больных активным РА с недостаточным лечебным эффектом по крайней мере одного классического базисного препарата. Через 6 мес. назначения ТОФА 20%-ное улучшение по критериям АКР (АКР20) было достигнуто у 52,7%, получавших 10 мг препарата в день, у 58,3%, получавших 20 мг препарата в день, и у 31,2% в группе плацебо. Для АКР50 соответствующие показатели составили 33,8, 36,6 и 12,7%. Все различия с плацебо оказались высокодостоверными. Эффект ТОФА часто оказывался очень быстрым – уже через 2 нед. лечения.

Нежелательные явления были в основном не тяжелые – инфекции, снижение уровня нейтрофилов, небольшое повышение уровня креатинина. Однако у 4 пациентов развились оппортунистические инфекции и зарегистрированы 4 смерти, две из которых (от острой сердечной недостаточности и дыхательной недостаточности) наиболее вероятно связаны с приемом ТОФА [6].

Очень важные материалы были получены J. Wollenhaupt и соавт. [7], которые обобщили результаты терапии ТОФА 4 102 больных РА; эффективность оценивалась через 48 мес. после начала лечения, переносимость – через 60 мес. Препарат продемонстрировал стойкое клиническое улучшение по показателям АКР, DAS28 и HAQ.

У 3 152 (76,8%) больных были отмечены 13 932 нежелательных явления. Серьезные побочные явления встречались у 15,4% больных, серьезные инфекции – у 4,5%. Наиболее частыми побочными эффектами были назофарингит (12,7%), инфекции верхних дыхательных путей (10,5%) и мочевых путей (6,6%). Туберкулез в процессе терапии развился у 0,3%, оппортунистические инфекции, включая туберкулез, у 0,6% больных.

Сравнительно часто имели место побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта: диарея (4,4%), тошнота (3,1%), клиническая картина гастрита (2,5%). У 11 пациентов диагностирована вероятная или достоверная перфорация желудочно-кишечного тракта.

С течением времени частота нежелательных явлений существенно не нарастала. Обращает внимание, что выраженная лимфопения (менее 500 в 1 мм³) оказалась фактором риска для последующего развития инфекций. В ряде случаев наблюдалось снижение уровня гемоглобина (иногда очень значительное), нейтрофилов и тромбоцитов.

При назначении тофацитиниба по 10 мг 2 раза в день серьезные инфекции регистрировались чаще, чем при приеме по 5 мг 2 раза в день. Других существенных различий в показателях безопасности между получавшими 10 мг и 20 мг препарата в день не отмечалось. Побочные эффекты при монотерапии ТОФА и его комбинированном применении с традиционными базисными препаратами не обнаружили значительных различий, за исключением уровня трансаминаз, который чаще повышался при комбинации препаратов.

ТОФА был отменен у 852 (20,8%) пациентов, в т. ч. в связи с нежелательными явлениями у 437 (10,7%). Наиболее частыми среди причин отмены были инфекции, глистные инвазии, доброкачественные и злокачественные опухоли, повышение уровней креатинина и трансаминаз. Летальный исход был зарегистрирован в 31 случае. По показателям смертности, частоте развития инфекций (в т. ч. туберкулеза) и злокачественных новообразований результаты назначения ТОФА не отличались от таковых при лечении ингибиторами ФНО-а и другими биологическими препаратами [7].

Тофацитиниб может рассматриваться как самостоятельный базисный препарат, эффективность которого в полной мере проявляется и при монотерапии

По данным многоцентрового международного исследования, активный туберкулез развился у 12 из 4 791 больного РА, получавшего ТОФА (0,25%). 10 из них жили в странах с высокой частотой туберкулеза. У 11 пациентов до начала лечения данные скрининга относительно этого заболевания (проба Манту и квантифероновый тест) были отрицательными. В 4 случаях туберкулез был внелегочным или диссеминированным. 209 пациентов до назначения ТОФА имели признаки латентной ТБ-инфекции и в качестве сопутствующей терапии получали изониазид; ни у одного из них активный туберкулез не развился [8].

В исследовании E. Lee и соавт. [9] 956 больных РА, не получавших ранее терапевтические дозы метотрексата, были рандомизированно разделены на 2 группы. 770 пациентам был назначен ТОФА, 186 – метотрексат. После 6 мес. лечения оказалось, что результат по АКР70 был достигнут у 37,7% больных, получавших ТОФА по 20 мг в день, у 25,5% – ТОФА по 10 мг и только у 12% – метотрексат. При этом ТОФА тормозил суставную деструкцию достоверно более выражено, чем метотрексат.

При оценке безопасности обращало внимание, что среди лечившихся ТОФА значительно чаще по сравнению с метотрексатом развивались herpes zoster (4,7% vs 1,7%) и повышение в крови уровня креатинина и холестерина [9].

K. Winthrop и соавт. [10] специально исследовали частоту herpes zoster при назначении тофацитиниба.

Среди 4 789 пациентов это заболевание развилось у 239, т. е. у 5%. Мультидерматомное поражение встретилось в одном случае; патологии внутренних органов и летальных исходов не было. У 24 больных препарат был отменен, госпитализация или внутривенное назначение противовирусных препаратов потребовались в 16 случаях. Общая частота herpes zoster среди лечившихся тофацитинибом составила 4,4 на 100 пациенто-лет, а в группе плацебо – существенно меньше (1,5 на 100 пациенто-лет). Герпетические инфекции значительно чаще развивались у жителей Азии и в старших возрастных группах [10].

В ряде других исследований также обращалось особое внимание на увеличение частоты тяжелой и нетяжелой герпетической инфекции: 4,6 на 100 пациенто-лет, что оказалось существенно выше, чем на фоне лечения стандартными БПВП и ГИБП (0,56–1,32 на 100 пациенто-лет) [11, 12].

Е. Keystone и соавт. провели сравнительный метаанализ исследований, в которых ТОФА назначался при РА в качестве монотерапии и в комбинации с традиционными базисными препаратами, ранее оказавшимися недостаточно эффективными. Его переносимость, как и эффективность, при указанных вариантах назначения не различались [13].

М. С. Vieira и соавт. [14] провели метаанализ 5 рандомизированных клинических исследований, в которых у 1 946 больных активным РА с предшествующей вынужденной отменой антагонистов ФНО-α эффективность и переносимость тофацитиниба в сочетании с метотрексатом сравнивались с эффективностью и переносимостью нескольких биологических препаратов в сочетании с различными традиционными базисными средствами. Через 12 нед. терапии ТОФА в дозах 5 или 10 мг 2 раза в день по результатам лечения (критерии АКР) был сопоставим с абатацептом, голимумабом, ритуксимабом и тоцилизумабом. По показателю HAQ тофацитиниб превосходил голимумаб и был сопоставим с ритуксимабом. Частота отмен в связи с побочными эффектами существенно не различалась [12].

Х. Mariette и соавт. [15] проанализировали частоту развития злокачественных новообразований при лечении

РА ТОФА. По их данным, из 5 671 больного, получавшего тофацитиниб, злокачественные опухоли (за исключением не учитывавшегося немеланомного рака кожи) были отмечены у 107 (1,9%). Наиболее частыми оказались рак легкого (24 пациента) и молочной железы (19), лимфома (10) и рак желудка (6). Эти показатели по частоте конкретных раков и по их общей частоте сопоставимыми с результатами, полученными при лечении РА биологическими препаратами. При контрольном исследовании пациентов через каждые 6 мес. выяснилось, что частота развития злокачественных заболеваний с течением времени оставалась стабильной.

Назначение ТОФА может приводить к небольшому снижению клубочковой фильтрации и гиперкреатинемии. После отмены препарата эти показатели нормализуются.

Суммирование рассмотренных данных свидетельствует о том, что в антиревматическую терапию впервые вошло химически простое синтетическое вещество, которое по своему лечебному эффекту и переносимости сопоставимо со сложными генно-инженерными белковыми препаратами. Сравнительно частым побочным эффектом тофацитиниба оказалось развитие герпетической инфекции. Следует иметь в виду также, что при его назначении возможны серьезные инфекции, онкологические заболевания, гемоцитопении, повышение уровня липидов в крови.

Преимуществами этого назначаемого внутрь препарата являются возможность его применения в качестве монотерапии, а также отсутствие анафилактических и других немедленных реакций, свойственных парентерально (и особенно внутривенно) вводимым препаратам. В связи с этим можно полагать, что сфера использования ТОФА в ревматологии будет расширяться. Необходимо целенаправленное исследование его онкогенного и иммунодепрессивного потенциала. Дальнейшее уточнение терапевтических возможностей и переносимости ингибиторов тирозин-киназ может серьезно усовершенствовать современную терапию ревматических заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.В. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Науч-практич ревматол.*, 2012, 51(2): 66–75.
- Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69: 413–416.
- Huizinga T, Fleischmann R, van Vollenhoven R et al. Tofacitinib monotherapy is effective in methotrexate-naïve patients with disease duration less than 6 months. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72: 241(3).
- Kanik K, Fleischmann R, Cutolo M et al. Phase 2B dose ranging monotherapy study of the oral JAK inhibitor CP-690550 (CP) or adalimumab (ADA) vs placebo (PBO) in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA) with an inadequate response to DMARDs. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 123(3).
- Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 970–81.
- Kremer J, Li Z-G, Hall S et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral JAK inhibitor, in combination with traditional DMARDs: phase 3 study in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70(3): 170.
- Wollenhaup J, Silverfield J, Lee E et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *The Journal of Rheumatology*, 2014, 41: 837–852.
- Winthrop K, Park S-H, Gul A et al. Tuberculosis and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*, 2012, 64: 547 (suppl).
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N. Engl. Med.*, 2014, 370: 2377–2386.
- Winthrop K, Yamanaka H, Valdez H et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology*, manuscript ID ar-13-0945.R2.
- Cohen S, Radominski S, Asavantanabodee P et al. Tofacitinib (CP-690 550), an oral Janus 3 inhibitor, analysis of infections and all-causes mortality across phase 3 and long term extension studies in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*, 2011, 63(10): 153.
- Wollenhaup J, Silverfield J, Lee E et al. Tofacitinib (CP-690 50) an oral Janus 3 inhibitor in the rheumatoid arthritis: open-label, longterm extension studied up to 36. *Arthr Rheum*, 2011, 63(10): 152.
- Keystone E, Fleischmann R, van Vollenhoven R et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: post-hoc analyses of efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy in a phase 3 rheumatoid arthritis population. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, 72(3): 242.
- Vieira M, Wallenstein G, Bradley J et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors – a network meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, 72(3): 619.
- Mariette X, Curtis JR, Lee EB et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical program. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(suppl 3), THU0147.