

# Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб

Д.Е. Каратеев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А.

Проблему эффективного лечения ревматоидного артрита (РА) нельзя считать решенной. У пациентов с недостаточным ответом на синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) $\alpha$  и другие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) могут давать неполный эффект или оказаться неэффективными в 20–40% случаев. Поиск новых лекарственных препаратов активно идет по многим направлениям, включая модуляцию внутриклеточных сигнальных путей. Впечатляющие клинические результаты при РА достигнуты в отношении ингибитора Янус-киназы (ЯК) тофацитиниба – ТОФА (CP-690,550), низкомолекулярного препарата для приема внутрь. В отличие от обычных синтетических БПВП ТОФА относится к препаратам таргетной терапии и по фармакологическим эффектам во многом сходен с ГИБП (блокада биологических эффектов цитокинов). Все исследования ТОФА 3-й фазы продемонстрировали его хороший клинический эффект и удовлетворительную безопасность. Было показано, что ТОФА достоверно эффективнее метотрексата (как при монотерапии, так и при комбинации с БПВП) и плацебо у больных РА с недостаточным ответом на стандартные БПВП и ингибиторы ФНО $\alpha$  (ответ на лечение, индивидуальные показатели активности болезни, достижение низкой активности и ремиссии, функциональные нарушения). Кроме того, ТОФА способен тормозить развитие суставной деструкции.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; Янус-киназы; таргетная терапия.

**Контакты:** Дмитрий Евгеньевич Каратеев; [karateev@iramn.ru](mailto:karateev@iramn.ru)

**Для ссылки:** Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014;(1):39–44.

*A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase*

*D.E. Karateev*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia  
Kashirskoye shosse 34A, Moscow, 115522 Russia*

*The Problem of effective treatment of rheumatoid arthritis (RA) has not been solved yet. In patients with an inadequate response to the synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), TNF inhibitors and biologic drugs may give an incomplete effect or be totally ineffective in 20–40% of cases. The search for new therapeutic options is very active in many directions, including modulation of intracellular signaling pathways. The most impressive clinical results in RA patients have been achieved for Janus kinase (JAK) inhibitor, tofacitinib, – TOFA (CP-690,550), a low molecular weight drug for oral administration. Unlike the conventional synthetic DMARD, TOFA belongs to targeted therapy drugs; its pharmacological effects largely resemble those of biologic drugs (blockade of the biological effects of cytokines). In all trials, TOFA proved to exhibit high clinical efficacy and satisfactory safety. TOFA was shown to be significantly more effective than methotrexate and placebo (in monotherapy, as well as in combination with DMARDs) in RA patients with an inadequate response to standard DMARDs and TNF $\alpha$  inhibitors (regarding response to treatment, individual parameters of disease activity, achievement of low disease activity and remission, functional impairment). Furthermore, TOFA can inhibit joint damage progression.*

**Keywords:** rheumatoid arthritis; Janus kinase; targeted therapy.

**Contacts:** Dmitry Karateev; [karateev@iramn.ru](mailto:karateev@iramn.ru)

**Reference:** Karateev DE. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(1):39–44.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>

Успехи терапии ревматоидного артрита (РА), одного из наиболее тяжелых и упорно протекающих иммуновоспалительных ревматических заболеваний, позволяют говорить о ремиссии как об основной цели лечения таких пациентов [1]. Во многом это связано с достижениями фармакотерапии, в частности с появлением класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время в Российской Федерации доступен практически весь спектр ГИБП для лечения РА: ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб –

АДА, цертолизумаб пэгол, голимумаб), а также биологические препараты с иными механизмами действия (абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб – ТЦЗ). Тем не менее проблему эффективного лечения РА нельзя считать решенной. Как показало широкое практическое применение ГИБП, это обусловлено рядом проблем.

**Проблемы, связанные с применением ГИБП:**

- недостаточная эффективность у ряда пациентов, резистентных к синтетическим БПВП;

- развитие вторичной неэффективности (вторичная резистентность, ускользание эффекта);
- недостаточная эффективность большинства ГИБП при монотерапии (в среднем не превышает эффективности метотрексата – МТ);
- парентеральный путь введения;
- высокая стоимость.

У пациентов с недостаточным ответом на синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), ингибиторы ФНО $\alpha$  и другие ГИБП могут давать неполный эффект (не позволяют добиться ремиссии или как минимум низкой активности болезни) или (реже) оказаться совершенно неэффективными в 20–40% случаев. Имеется проблема вторичной лекарственной резистентности к ГИБП, которая связана в первую очередь с продукцией антител к препаратам, являющимся крупными белковыми молекулами, что ведет к потере эффекта на фоне продолжения лечения. Возможно «переключение» пациентов на иные ГИБП, однако ответ на терапию восстанавливается не всегда [2, 3]. ГИБП наиболее эффективно действуют в комбинации с МТ, в то время как при монотерапии не превосходят его по выраженности клинического ответа, за исключением, видимо, антагониста интерлейкина (ИЛ) 6 ТЦЗ, который представляет собой моноклональное антитело (мАТ) к рецептору ИЛ6. Еще одна проблема состоит в том, что ГИБП применяются парентерально (подкожно либо внутривенно). Это связано с риском постинъекционных/постинфузионных реакций, а также усложняет лечение (необходимы инфузионные кабинеты, обученный персонал и др.). Поэтому существует объективная необходимость в разработке новых классов противоревматических препаратов для лечения РА, основанная на потребностях широкой врачебной практики. Кроме того, поскольку патогенез РА сложен и неполностью изучен, существует теоретическая возможность разработки лекарственных средств, по терапевтическим свойствам существенно превосходящих препараты, зарегистрированные в настоящее время.

Поиск новых лекарственных препаратов идет очень быстрыми темпами и по многим направлениям. Так, в настоящее время на разных стадиях клинических испытаний находится множество новых ГИБП (мАТ или других классов). Одновременно ведется поиск препаратов с иной (небелковой) химической структурой и иными механизмами действия. Одним из наиболее интересных направлений является модуляция внутриклеточных сигнальных путей. ГИБП осуществляют таргетное воздействие на цитокины, их рецепторы или другие биологически активные молекулы, находящиеся снаружи или на поверхности клеток. Внутриклеточные сигнальные пути связаны с передачей сигнала через цитоплазму к ядру клетки и активацией информации, содержащейся в ДНК.

При РА наблюдается возбуждение многих типов иммунных клеток, которые пролиферируют, мигрируют в суставы, что приводит к хроническому пролиферативному воспалению и разрушению суставных тканей. Активация иммунных клеток требует передачи внешних раздражителей через рецепторы, находящиеся на их поверхности. Этот сигнал передается следующим образом. Лиганд (провоспалительный цитокин, аутоантиген, иммунный комплекс), который находится вне клетки, соединяется со своим рецептором на поверхности клеточной оболочки, при этом происходят конформационные изменения рецептора, которые обуславливают активацию внутриклеточных ферментов,

прикрепленных к рецептору. Эти ферменты активируют внутриклеточные молекулы, запуская целый каскад реакций, который приводит к транскрипции генов и синтезу эффекторных белков. В этом процессе передачи сигнала внутри клетки важнейшую роль играют внутриклеточные ферменты – киназы (от греч. kineo – двигаю, перемещаю), относящиеся к классу трансфераз, которые переносят фосфатные группы с аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) на разные субстраты, преимущественно на гидроксильную группу спиртов, углеводов или аминокислот. Выделяют подкласс протеинкиназ – энзимов, которые модифицируют другие белки путем фосфорилирования остатков аминокислот. Протеинкиназы играют важную роль при заболеваниях, сопровождающихся активной клеточной пролиферацией. Так, ингибиторы цитоплазматических протеинкиназ, в частности тирозинкиназ, эффективны при лечении онкологических и гематологических заболеваний (иматиниб).

При РА применение протеинкиназ в качестве мишеней для лечебного воздействия оправдано их ключевой ролью в функционировании внутриклеточных сигнальных путей. При этом терапевтическое воздействие на ферментные системы можно получить, используя низкомолекулярные ингибиторы, подходящие для создания лекарственных форм для приема внутрь и потенциально имеющие более низкую себестоимость при производстве. Протеинкиназы, участвующие в патогенезе РА, разнообразны. В последнее время среди них активно изучались митоген-активированная фосфокиназа p38, селезеночная тирозинкиназа и Янус-киназы (Janus kinase – JAK) [4].

Селезеночная тирозинкиназа (Syk) связана непосредственно с поверхностными рецепторами, в том числе с рецептором В-клеток, Fc $\gamma$ -рецептором на макрофагах, тучных клетках и нейтрофилах [5]. Клинические исследования ингибитора Syk фостаматиниба (fostamatinib, R788) ведутся также при различных онкологических заболеваниях [6]. При РА фостаматиниб применялся в клинических испытаниях, включавших пациентов с недостаточным ответом как на МТ, так и на ГИБП. При неэффективности МТ было показано, что фостаматиниб достоверно эффективнее плацебо [7]. Правда, в группе больных с недостаточным ответом на ГИБП не наблюдалось эффекта фостаматиниба [8], однако последующий анализ данных позволил предположить, что дальнейшие исследования у пациентов этой группы являются перспективными [7]. Отмечена неудовлетворительная переносимость ингибитора Syk: нежелательные явления (НЯ) встречались достаточно часто, наиболее распространенными НЯ были желудочно-кишечные эффекты (гастралгии, диарея), наблюдались также артериальная гипертония, нейтропения и гепатотоксичность.

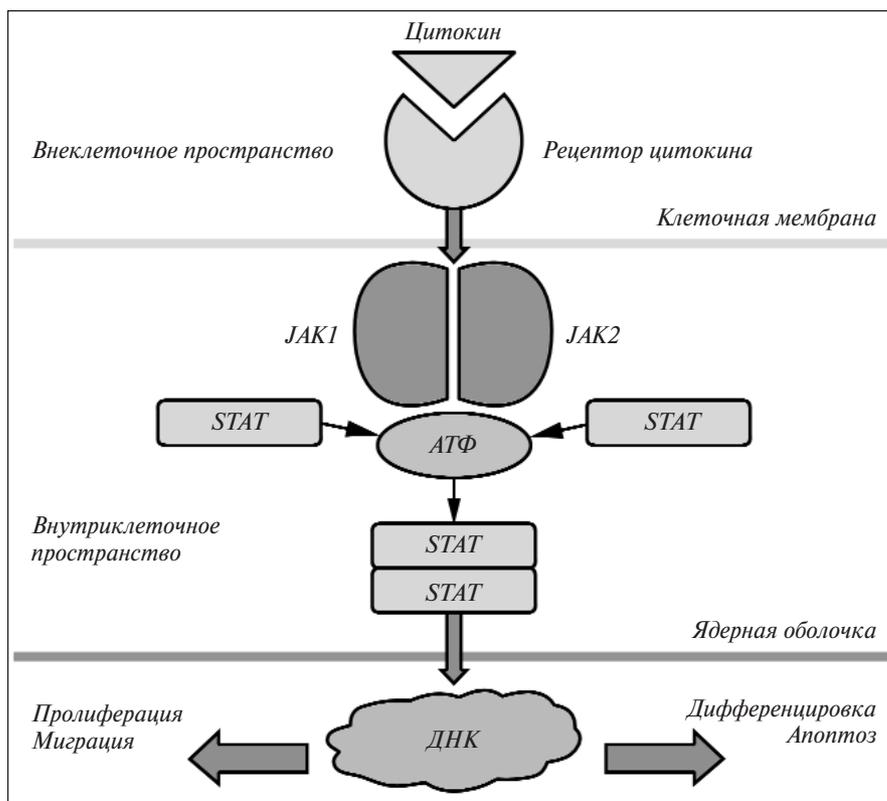
Другой мишенью для таргетной терапии при РА является митоген-активированная фосфокиназа p38 (p38 MAPK). Активация MAPK индуцируется различными внеклеточными стимулами и может приводить к гиперпродукции ФНО $\alpha$  и ИЛ1 моноцитами, а также ИЛ6, т. е. провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе РА. Несмотря на хорошее теоретическое обоснование, клинические исследования ингибиторов p38 MAPK (pamaparimod, VX-702, SCIO-469) показали только снижение уровня СРБ при отсутствии достоверного клинического улучшения [4].

JAK – разновидность тирозинкиназ, названы так благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доме-

нов, «смотрящих» в разные стороны, наподобие двух лиц римского бога Януса. JAK входят во внутриклеточную сигнальную систему JAK-STAT, которая включает также сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription). Ферменты из группы JAK связаны с рецепторами цитокинов. При соединении цитокина с рецептором JAK фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участием АТФ. Активированные таким образом белки STAT проникают в ядро клетки. Там они сами или с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином [9]. В результате JAK-STAT-система передает информацию от внеклеточных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки (см. рисунок).

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 ИЛ6 [10], что приводит к функциональной активации клеток-мишеней – пролиферации, дифференциации, миграции, апоптозу и др. JAK-зависимыми являются биологические эффекты очень разных по значению цитокинов, среди которых и традиционно считающиеся противовоспалительными; а такие ключевые провоспалительные цитокины, как ИЛ1 или ФНО, являются JAK-независимыми (табл. 1) [11]. Поэтому роль JAK достаточно сложна и многогранна. Помимо РА, сигнальная система JAK-STAT играет важную роль при гематологических заболеваниях, в частности при истинной полицитемии, когда наблюдается мутация JAK2 [12], при бронхиальной астме [13], при реакции «трансплантат против хозяина» [14].

К настоящему времени наиболее многообещающие клинические результаты при РА достигнуты в отношении именно ингибитора JAK тофацитиниба – ТОФА (CP-690,550). ТОФА – низкомолекулярное вещество, благодаря химической структуре, напоминающей таковую АТФ, обратимо и конкурентно блокирует АТФ-связывающий сайт JAK. ТОФА обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 (к которым обладает функциональной специфичностью по сравнению с JAK2) и прерывает сигнальный путь с участием JAK-STAT-системы. Таким образом, сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки и биологические эффекты цитокина не развиваются. Обратимость ингибции JAK положительно влияет на безопасность препарата, так как в эксперименте у животных с глубоким подавлением этого сигнального пути развивалась тяжелая, опасная для жизни патология. ТОФА представляет собой низкомолекулярный препарат для приема внутрь; стандартная доза составляет 5 мг 2 раза в день, при необходимости возможно



Механизм передачи сигнала от цитокина через внутриклеточные сигнальные пути с участием JAK

повышение дозы до 10 мг 2 раза в день. В отличие от обычных синтетических БПВП ТОФА относится к препаратам таргетной терапии и по фармакологическим эффектам во многом сходен с ГИБП (блокада биологических эффектов цитокинов), в частности, ряд особенностей механизма действия делает его близким к ТЦЗ (подавление эффекта ИЛ6).

Клинические испытания (3-я фаза) ТОФА при РА проведены на большом клиническом материале: в 6 контролируемых исследованиях серии ORAL (табл. 2) изучали основные клинические ситуации, возникающие в практике ревматолога при лечении пациентов с РА. В программе ORAL участвовали 4267 пациентов. В клинические исследования серии ORAL включали: больных, ранее не получавших МТ (МТ-«наивные»); пациентов, не ответивших на МТ и другие БПВП, а также пациентов с недостаточным ответом на ингибиторы ФНОα [15].

Дизайн двойного слепого рандомизированного исследования 3-й фазы ORAL START, в котором изучали эффективность и безопасность двух доз ТОФА по сравнению с МТ у пациентов с РА, не получавших ранее МТ [16], моделирует практическую ситуацию, когда ревматолог имеет дело с пациентом, либо впервые обратившимся по поводу РА, либо ранее получавшим неадекватное лечение без МТ. Критериями включения были: активный тяжелый и среднетяжелый РА с наличием таких неблагоприятных прогностических факторов, как ≥3 рентгенологических эрозий в кистях и стопах 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. В качестве сопутствующей

Таблица 1. *Участие JAK в передаче сигнала от разных иммунных медиаторов*

| Цитокины                                  | Соответствующие варианты JAK, через которые передается сигнал внутри клетки |
|---|---|
| ИЛ7                                       | JAK1/JAK3   |
| ИЛ15                                      | JAK1/JAK3   |
| ИЛ21                                      | JAK1/JAK3   |
| ИЛ6                                       | JAK1/JAK2/Тук2  |
| ИФН $\alpha$ /ИФН $\beta$                 | JAK1/Тук2   |
| ИЛ10                                      | JAK1/Тук2   |
| ИЛ12                                      | JAK2/Тук2   |
| ИЛ23                                      | JAK2/Тук2   |
| ИЛ1<br>ИЛ17<br>ИЛ18<br>ТФР $\beta$<br>ФНО | JAK-независимые   |

терапии разрешались нестероидные противовоспалительные препараты, низкие дозы глюкокортикоидов и аминоксинолиновые препараты в стабильной дозе, если они были назначены ранее. Всего обследовано 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; МТ 10 мг/нед с повышением дозы до 20 мг/нед. Лечение продолжалось 12 мес, из которых первые 6 мес занимала двойная слепая фаза, а следующие 6 мес – наблюдение на прежней терапии. Группы состояли в основном из пациентов с развернутой стадией РА, сопоставимых по основным параметрам. К концу исследования по индексу DAS28 в группах ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и МТ 20 мг/нед низкая активность РА достигнута у 33,8; 41 и 18,7% больных соответственно ( $p < 0,0001$  по сравнению с группой МТ), ремиссия – у 19,5; 22,6 и 12,9% соответственно ( $p < 0,05$  по сравнению с группой МТ). Клиническое улучшение на фоне терапии ТОФА сопровождалось выраженным улучшением функции и стабилизацией рентгенологических изменений в кистях и стопах. Таким образом, при лечении МТ-«наивных» больных ТОФА продемонстрировал превосходство над МТ при монотерапии. Это принципиально важный результат, показывающий потенциальные терапевтические возможности нового препарата. Известно, что ингибиторы ФНО $\alpha$ , существенно превосходя МТ по эффективности при комбинированной терапии, при монотерапии не показали достоверного преимущества. Наличие более выраженного, чем у МТ, противовоспалительного эффекта фактически продемонстрировано только для одного ГИБП – ТЦЗ – в исследовании AMBITION [17]. Теперь и препарат новой группы – ТОФА – показал аналогичный результат.

В исследовании ORAL SOLO [18] участвовали пациенты с активным РА и неудачным лечением (недостаточный ответ или непереносимость) как минимум одним синтетическим или биологическим БПВП. В этом исследовании ТОФА применяли также в качестве монотерапии, однако группа сравнения получала плацебо с последующим пере-

ходом 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 одну из четырех схем: ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день в течение 6 мес; плацебо в течение 3 мес, после чего переходили на 5 мг ТОФА 2 раза в день в течение 3 мес; плацебо в течение 3 мес с последующим переходом на 10 мг ТОФА 2 раза в день в течение 3 мес. Сравнение с активным препаратом в первые 3 мес проводили с комбинированием данных из двух групп плацебо. К 3-му месяцу большее число пациентов в группах ТОФА, чем в группах плацебо, соответствовали критериям ответа ACR 20 (59,8% в группе 5 мг ТОФА и 65,7% в группе 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 группах плацебо (-0,50 и -0,57 балла соответственно против -0,19 балла,  $p < 0,001$ ). У пациентов, которые были переведены с плацебо на ТОФА после 3-го месяца терапии, частота ответа по критериям ACR и оценка снижения индекса HAQ к 6-му месяцу были сопоставимы с этими показателями у больных, получавших ТОФА в первые 3 мес. Таким образом, в клиническом испытании ORAL SOLO – рандомизированном исследовании активного препарата по сравнению с плацебо, с двумя дозами исследуемого препарата и элементами перекрестного (crossover) дизайна – показана достоверная эффективность монотерапии ТОФА в обеих дозах в отношении активности болезни и функциональной недостаточности у больных с низким ответом на БПВП.

Применение ТОФА в комбинации с синтетическими БПВП изучали в исследованиях ORAL STANDARD и ORAL SYNC. Протокол исследования ORAL STANDARD [19] подразумевал: назначение ТОФА в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день больным РА с недостаточным ответом на МТ; 2 группы сравнения – плацебо-контроль (МТ и плацебо) и группа активного контроля (МТ и ингибитор ФНО $\alpha$  АДА). К 6-му месяцу наблюдения ответ на лечение по критериям ACR20 достоверно более часто развивался у пациентов, получавших ТОФА в обеих дозах либо АДА (51,5; 52,6 и 47,2% соответственно), чем в группе плацебо (28,3%;  $p < 0,001$  для всех сравнений). Функциональный индекс HAQ снизился в среднем на 0,55; 0,61 и 0,49 балла соответственно в группах, получавших активное лечение (ТОФА 5 мг 2 раза в день; ТОФА 10 мг 2 раза в день и АДА), по сравнению со снижением на 0,24 балла в группе плацебо ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Результаты в группах, получавших ТОФА и АДА, достоверно не различались. Данное исследование показало, что у больных, резистентных к МТ, добавление к терапии ТОФА дает клинический эффект, аналогичный таковому при добавлении ингибитора ФНО $\alpha$ , что подчеркивает сопоставимость терапевтических свойств ингибитора JAK и ГИБП.

В исследовании ORAL SYNC препарат назначали в комбинации с различными синтетическими БПВП (МТ, лефлуномидом, сульфасалазином и др.) больным РА с недостаточным ответом на стандартную базисную терапию. В этом исследовании также была продемонстрирована высокая эффективность ТОФА в комбинированной терапии и доказано, что препарат можно успешно сочетать не только с МТ, но и с другими синтетическими БПВП.

## ОБЗОРЫ

Таблица 2. Рандомизированные клинические исследования ТОФА 3-й фазы

| Показатель                             | ORAL START Study 1069: МТ-«наивные» пациенты | ORAL SOLO Study 1045: неэффективность БПВП | ORAL SYNC Study 1046: неэффективность БПВП | ORAL STANDARD Study 1064: неэффективность МТ | ORAL SCAN Study 1044: неэффективность МТ | ORAL STEP Study 1032: неэффективность ингибиторов ФНО $\alpha$ |
|--|--|--|--|--|--|--|
| Число больных, длительность наблюдения | 952<br>2 года                                | 610<br>6 мес                               | 792<br>1 год                               | 717<br>1 год                                 | 797<br>2 года                            | 399<br>6 мес   |
| Комбинированная терапия                | Нет  | Нет  | Синтетические БПВП                         | МТ   | МТ                                       | МТ   |
| Цель                                   | Сравнение с МТ                               | Монотерапия                                | Комбинация с синтетическими БПВП           | Активный контроль (АДА)                      | Рентгенологический контроль              | Неэффективность ингибиторов ФНО $\alpha$                       |

Исследование ORAL SCAN [20] по протоколу близко к рассмотренным выше исследованиям, но посвящено изучению влияния ТОФА на рентгенологическое прогрессирование суставной деструкции при РА. В исследование также включали пациентов с недостаточным ответом на МТ. Пациенты получали на фоне продолжавшейся терапии МТ 2 стандартные дозы ТОФА, кроме того, 2 группы пациентов получали МТ и плацебо (соответственно 2 дозам ТОФА). У 10–20% больных в каждой группе имелся также опыт применения ГИБП (большой частью ингибиторов ФНО $\alpha$ ). От 58,2 до 67,3% больных во всех группах также получали системные ГК в низких дозах. В исследовании ORAL SCAN, как и во всех предыдущих исследованиях, была показана существенно более высокая частота ответа на терапию при добавлении ТОФА в обеих дозах по сравнению с группами, получавшими плацебо и МТ. Через 6 мес прирост выраженности деструктивных изменений в кистях и стопах по общему счету Sharp (оценка выраженности эрозивного процесса и сужения суставных щелей) составил в группах плацебо, ТОФА 5 мг 2 раза в день и ТОФА 10 мг 2 раза в день 0,47; 0,12 и 0,06 балла соответственно ( $p < 0,05$  при сравнении плацебо и ТОФА 10 мг 2 раза в день). Через 12 мес прирост общего счета Sharp составил в группах плацебо, ТОФА 5 мг 2 раза в день и ТОФА 10 мг 2 раза в день 0,92; 0,29 и 0,05 балла соответственно ( $p < 0,01$  при сравнении плацебо и ТОФА 10 мг 2 раза в день). Таким образом, было доказано торможение рентгенологического прогрессирования для ТОФА по крайней мере в дозе 10 мг 2 раза в день. Кроме того, следует обратить внимание на то, что уровень повышения общего счета Sharp менее чем на 0,5 балла в год принято считать признаком отсутствия достоверного прогрессирования, поэтому у пациентов, получавших обе дозы ТОФА, на фоне терапии рентгенологического прогрессирования фактически не зарегистрировано.

Возможность применения ТОФА в группе больных РА с недостаточным ответом на ГИБП изучали в исследовании ORAL STEP [21]. Критерии включения пациентов в исследование в отношении показателей активности и неблагоприятного прогноза были аналогичны критериям в исследовании ORAL START, но к ним добавилась неэффективность или непереносимость как минимум одного из ингибиторов ФНО $\alpha$ , который применялся согласно инструкции. В исследование было включено 399 больных, которых рандомизировали на 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 ТОФА или плацебо комбинировали с МТ. Период двойного слепого лечения составлял всего 3 мес, по истечении которых всех больных из групп плацебо переводили на активный препарат – ТОФА 5 мг 2 раза в день или ТОФА 10 мг 2 раза в день. В первые 3 мес исследования активный препарат показал существенное превосходство над плацебо. К концу 3-го месяца частота ответа ACR20 была 41,7% (по сравнению с плацебо;  $p = 0,0024$ ) для ТОФА 5 мг 2 раза в день и 48,1% ( $p < 0,0001$ ) для ТОФА 10 мг 2 раза в день по сравнению с 24,4% в группе плацебо. Улучшение функционального состояния по сравнению с исходными значениями по индексу HAQ составило -0,43 ( $p < 0,0001$ ) для ТОФА 5 мг 2 раза в день и -0,46 ( $p < 0,0001$ ) для ТОФА 10 мг 2 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 2 раза в день и 8,8% ( $p = 0,0105$ ) в группе ТОФА 10 мг 2 раза в день против 1,7% (2 из 120 пациентов) в группе плацебо. Через 3 мес после добавления, согласно протоколу, в группы плацебо активного препарата у этих пациентов наблюдалось быстрое улучшение, они «догоняли» больных, получавших лечение ТОФА с самого начала, и к концу 6-го месяца исследования достоверные различия между группами по ответу на терапию исчезали. Это наблюдение дополнительно подтверждает эффективность ТОФА и указывает на то, что отсроченная, но своевременная коррекция терапии также позволяет добиться хороших результатов.

Все исследования ТОФА достигли своих первичных конечных точек, продемонстрировали хороший клинический эффект препарата в сочетании с удовлетворительной безопасностью [15]. Было показано, что ТОФА достоверно эффективнее МТ (как при монотерапии, так и при комбинации с БПВП) и достоверно эффективнее плацебо у больных РА с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО $\alpha$  в отношении ответа на лечение, индивидуальных показателей активности болезни, достижения низкой активности и ремиссии, функциональных нарушений. Кроме того, отмечено, что ТОФА способен тормозить развитие суставной деструкции.

Получен большой объем данных о безопасности терапии ТОФА: к апрелю 2013 г. имелись результаты наблюдения 5674 больных (суммарно 12 669 пациенто-лет применения), из них наблюдение в продленных фазах исследований прошли: >2 лет 3166 больных, >3 лет 2153 больных, >4 лет

567 больных. При этом по основным показателям (развитие инфекций, кардиоваскулярных событий и злокачественных опухолей) результаты терапии ТОФА были сопоставимы с известной статистикой в отношении ГИБП. В то же время данные клинических испытаний показывают увеличение числа пациентов с серьезными инфекциями, особенно *herpes zoster*, по сравнению с контролем. Зарегистрировано также несколько случаев туберкулеза и других оппортунистических инфекций; имеется вероятность развития лимфопении и анемии.

ТОФА — первый препарат, модулирующий внутриклеточные сигнальные пути, одобрен для применения в клинической практике в США, России, Японии, Швейцарии, Мексике и ряде других стран\*. Препарат пока не получил официального одобрения на использование в Европейском Союзе (затребованы дополнительные данные).

ТОФА зарегистрирован для применения при активном РА в случае недостаточного ответа на предшествующую терапию, т. е. потенциально может применяться в качестве препарата второго ряда при неэффективности МТ (что хорошо доказано клиническими исследованиями). В клинических рекомендациях EULAR по лечению РА дана следующая формулировка [22]: «Тофацитиниб может быть рассмотрен после неудачи терапии биологическими препаратами», т. е. в качестве препарата третьего ряда. Основанием для такого осторожного подхода служит то, что в настоящее время мало известно о безопасности ТОФА в долгосрочной перспективе.

В 2013 г. ТОФА в качестве первого препарата из группы таргетных синтетических БПВП для лечения РА был рассмотрен на заседании экспертного совета Ассоциации ревматологов России и рекомендован к применению у пациентов с неадекватным ответом на БПВП или ингибиторы ФНО $\alpha$  [23].

\*В России ТОФА доступен под торговым наименованием «Яквинус».

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Smolen JS, Aletaha D. What should be our treatment goal in rheumatoid arthritis today? *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(6 Suppl 43):S-7-13.
- Tak PP. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):600-9. DOI: 10.1093/rheumatology/ker300. Epub 2011 Sep 2.
- 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes217>.
- Kytтарыs V. Kinase inhibitors: a new class of antirheumatic drugs. *Drug Design, Development and Therapy.* 2012;6:245-50. DOI: 10.2147/DDDT.S25426. Epub 2012 Sep 21.
- Riccaboni M, Bianchi I, Petrillo P. Spleen tyrosine kinases: biology, therapeutic targets and drugs. *Drug Discov Today.* 2010;15(13-14):517-30. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.05.001. Epub 2010 May 27.
- 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(4):981-90. DOI: 10.1007/s00280-013-2091-3. Epub 2013 Feb 13.
- Nijjar JS, Tindell A, McInnes IB, Siebert S. Inhibition of spleen tyrosine kinase in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(9):1556-62. DOI: 10.1093/rheumatology/ket225. Epub 2013 Jul 16.
- 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(2):337-45. DOI: 10.1002/art.30114.
- Becker S, Groner B, Muller CW. Three-dimensional structure of the STAT 3 beta homodimer bound to DNA. *Nature.* 1998;394(6689):145-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/28101>.
- 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(7):1421-9.
- O'Shea J, Laurence A, McInnes I. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):173-82. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.7. Epub 2013 Feb 19.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005;434(7037):1144-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature03546>.
- Минеев ВН, Сорокина ЛН. Современные представления о JAK-STAT системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии. Часть 1. Аллергология. 2005;(4):38-44. [Mineev VN, Sorokina LN. Sovremennye predstavleniya o JAK-STAT sisteme kak novoi signal'noi sisteme i ee narusheniyakh pri immunnou patologii. Chast' 1. Allergologiya. 2005;(4):38-44.]
- Okuyama N, Furumoto Y, Villarroel VA, et al. Reversal of CD8 T cell-Mediated Mucocutaneous Graft-Versus-Host-Like Disease by the JAK Inhibitor, Tofacitinib. *J Invest Dermatol.* 2013 Nov 8. DOI: 10.1038/jid.2013.476. [Epub ahead of print]
- Feist E, Burmester G. Small molecules targeting JAKs — a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(8):1352-7. DOI: 10.1093/rheumatology/kes417. Epub 2013 Feb 1.
- Strand V, Fleischmann R, Alten RE, et al. Oral start: effects of the oral jak inhibitor tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the phase 3 oral start trial of active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):252. EULAR Congress abstr. THU0258
- Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88-96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):495-507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
- Van Vollenhoven R, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112072. Epub 2012 Jul 27.
- Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559-70. DOI 10.1002/art.37816.
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoerman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
- Smolen JS, Landewo R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Яквинус®: новые возможности терапии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2013;(4):101-2. [Yakvinus®: novye vozmozhnosti terapii revmatoidnogo artrita. Sovremennaya revmatologiya. 2013;(4):101-2.]