

Ингибиторы янус-киназ в лечении ревматоидного артрита

П.И. Новиков¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹Клиника ревматологии, Университетская клиническая больница №3, ²Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб и др.) оказывают селективное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует действие многих цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита (РА). В отличие от генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибиторы янус-киназ представляют собой низкомолекулярные синтетические средства, предназначенные для приема внутрь, и получили название базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) таргетного действия. Тофацитиниб рекомендуют назначать пациентам с тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на метотрексат или другие стандартные БПВП, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как высокие СОЭ и концентрация С-реактивного белка, высокий счет опухших суставов, наличие ревматоидного фактора и/или антител к цитруллинированному пептиду, особенно в высоких титрах, ранние эрозии. Монотерапия ингибиторами янус-киназ имела определенные преимущества перед монотерапией ГИБП, хотя в клинической практике следует по возможности избегать монотерапии тофацитинибом и назначать его в комбинации с метотрексатом или другими БПВП (но не ГИБП).

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 26-32.

К числу самых крупных достижений в ревматологии в XXI веке можно отнести разработку новой группы лекарственных средств, ингибирующих янус-киназы и получивших название таргетных (от англ. *target* – мишень) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Ингибиторы янус-киназ оказывают селективное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, включающую в себя янус-киназы и белок-трансдуктор и активатор транскрипции (STAT – *signal transducer and activator of transcription*). JAK – это тирозинкиназы, связанные с рецепторами цитокинов и включающие в себя JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу (ТЮК) 2. При взаимодействии цитокина с рецептором JAK фосфорилируют STAT молекулы, которые проникают в ядро клеток и индуцируют транскрипцию генов, опосредующих действие соответствующих цитокинов (рис. 1) [1]. Система JAK/STAT используется для передачи внутриклеточных

сигналов многими цитокинами, участвующими в патогенезе различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника и др. Соответственно, ингибиторы янус-киназ могут найти применение в лечении не только ревматоидного артрита, но и других заболеваний. В частности, в настоящее время проводятся клинические исследования препаратов этой группы у пациентов с псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника.

Избирательное действие на определенные внутриклеточные мишени сближает ингибиторы янус-киназ с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Однако в отличие от последних, ингибиторы янус-киназы не являются белками (моноклональными антителами или циркулирующими рецепторами), а представляют собой низкомолекулярные вещества, как и стандартные БПВП, такие как метотрексат или лефлуномид, поэтому их и называют таргетными БПВП. Благодаря низкомолекулярному строению ингибиторы янус-киназ предназначены для приема внутрь и не обладают иммуногенностью, т.е. не вызывают образование нейтрализующих антител, которые могут снижать эффективность ГИБП и ассоциируются с развитием инфузионных реакций. Таким образом, ингибиторы янус-киназ сочетают в себе определенные достоинства как ГИБП, так и стандартных БПВП и одновременно лишены некоторых их недостатков.

Первым ингибитором янус-киназ стал тофацитиниб (Яквинус), который остается единственным препаратом этой группы, зарегистрированным в Российской Федерации для лечения РА [2-4]. Тофацитиниб ингибирует JAK3 и JAK1 и в меньшей степени JAK2 и обладает ограниченной аффинностью к ТЮК2 [5]. В настоящее время разрабатывается еще целый ряд ингибиторов янус-киназ, в том числе барицитиниб, упадацитиниб, филготиниб, пефицитиниб и децернотиниб, что отражает интерес исследователей и производителей к новой группе лекарственных средств.

Когда назначать тофацитиниб пациентам с ревматоидным артритом?

Современная стратегия лечения РА подробно рассматривается в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR), которые были пересмотрены в

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Внеклеточное пространство

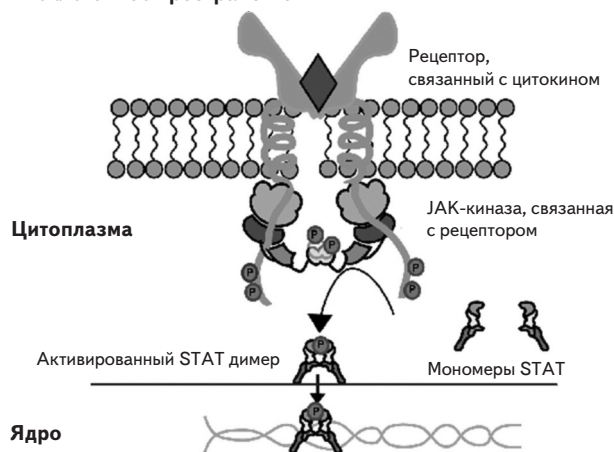


Рис. 1. Сигнальная система JAK–STAT. Связывание цитокина с рецептором вызывает активацию и фосфорилирование JAK и фосфорилирование рецептора, что приводит к димеризации STAT. Активированный STAT димер проникает в ядро и взаимодействует со специфическими сайтами, регулирующими транскрипцию генов, что приводит к изменению функции клетки [1]

2016 году и опубликованы в начале 2017 года [6]. По мнению европейских экспертов, назначение ГИБП или таргетных БПВП обосновано, если первоначальная терапия стандартными БПВП (метотрексат ± глюкокортикостероиды коротким курсом или лефлуномид или сульфасалазин при наличии противопоказаний к применению метотрексата или плохой его переносимости) не позволила достичь цели, т.е. ремиссии или низкой активности РА, и имеются неблагоприятные прогностические факторы. Последние включают в себя следующие:

- умеренная или высокая активность РА;
- высокие СОЭ и концентрация С-реактивного белка;
- высокий счет опухших суставов;
- наличие ревматоидного фактора и/или антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), особенно в высоких титрах;
- ранние эрозии;
- неэффективность двух стандартных БПВП.

Сложным остается вопрос о том, что делать при недостаточной эффективности монотерапии БПВП в адекватной дозе (например, метотрексат 25-30 мг/нед). Следует ли в этом случае перейти на комбинированную терапию 2-3 стандартными БПВП или лучше добавить ГИБП или ингибитор янус-киназ? В некоторых исследованиях была показана более высокая эффективность комбинированной терапии стандартными БПВП по сравнению с монотерапией и ее сопоставимая эффективность с терапией ГИБП [7-9]. Однако преимущество комбинированной терапии стандартными БПВП перед монотерапией было установлено не во всех исследованиях [10,11]. Более того, имеются и другие доводы против комбинированной терапии стандартными БПВП,

которые включают в себя недостатки дизайна некоторых исследований, продемонстрировавших ее более высокую эффективность, увеличение риска токсических эффектов, более высокую частоту ответа на комбинированную терапию ГИБП и стандартными БПВП [7]. Тем не менее, в рекомендациях EULAR не исключается возможность комбинированной терапии стандартными БПВП, особенно если она предусмотрена национальными рекомендациями. При выборе тактики ведения пациента следует учитывать и доступность ГИБП и ингибиторов янус-киназ. С другой стороны, применение как ГИБП, так и таргетных БПВП уже на первом этапе лечения РА необосновано, хотя эта рекомендация может быть в будущем пересмотрена, если будет доказано преимущество индукционной терапии, предполагающей последующую отмену ГИБП и продолжение терапии стандартным БПВП.

Важную роль в лечении РА играют глюкокортикостероиды, которые сегодня рекомендуют назначать коротким курсом и полностью отменять, когда будет достигнут максимальный эффект стандартных БПВП. Следует отметить, что невозможность отмены глюкокортикостероидов в течение 3 мес (не более 6 мес) необходимо считать критерием неэффективности выбранной стратегии лечения и основанием для перехода на следующую ступень терапии. Соответственно, длительный прием глюкокортикостероидов, даже в низких дозах (5-7,5 мг/сут), сегодня не рекомендуется [7]. В отличие от стандартных БПВП, тофацитиниб и ГИБП оказывают быстрое действие, поэтому сочетать их с глюкокортикостероидами не имеет смысла. Более того, такая комбинация может ассоциироваться с увеличением риска инфекционных осложнений.

В рекомендациях EULAR указано, что при выборе между ГИБП и тофацитинибом в клинической практике предпочтение обычно отдается первым, что отражает несколько меньший опыт изучения ингибиторов янус-киназ в обычной клинической практике, в частности в длительных регистрах, особенно по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)- α . Однако в последние годы опубликованы данные, которые позволяют судить не только о сравнительной эффективности и безопасности тофацитиниба и ГИБП, но и результатах длительной терапии ингибитором янус-киназ. J. Wollenhaupt и соавт. проанализировали результаты двух длительных открытых исследований, в которые включали пациентов, принимавших участие в контролируемых исследованиях тофацитиниба [12]. В целом 4102 пациента с активным РА получали лечение тофацитинибом в дозах 5 или 10 мг два раза в день в течение 5963 пациенто-лет. Средняя длительность терапии составила 531 день, а максимальная достигла 1844 дней (около 6 лет). Эффективность анализировали через 48 месяцев, т.е. в течение 4 лет. Через 1 месяц частота ответа по АКР20, АКР50 и АКР70 на терапию тофацитинибом в обеих дозах составила 72,5, 48,0 и 27,4%, соответственно, а через 48 месяцев – 74,4, 49,6 и 34,1% (рис. 2). Средний счет DAS через 48 месяцев снизился с

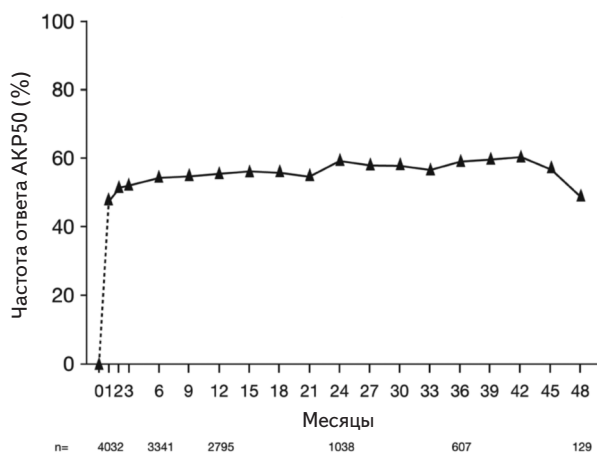


Рис. 2. Частота ответа по критериям АКР50 (%) при длительном лечении тофацитинибом (n=4102) [12]

6,3 до 3,6, а средний счет HAQ – с 1,4 до 0,8. Средняя частота ремиссии РА у пациентов, продолжавших терапию, также оставалась стабильной. Таким образом, результаты этого анализа показали, что эффективность тофацитиниба не снижается в течение 4 лет после начала приема этого препарата.

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного, прямого сравнительного исследования ORAL Strategy, в котором у 1146 больных активным РА, не ответивших на метотрексат, были сопоставлены результаты комбинированной терапии тофацитинибом/метотрексатом или адалимумабом/метотрексатом, а также монотерапии тофацитинибом (см. ниже) [13]. Дизайн исследования предполагал подтверждение сопоставимости (*non-inferiority*) различных схем терапии. Доля пациентов, достигших ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 50), через 6 мес составила 46% при лечении тофацитинибом и метотрексатом и 44% при применении адалимумаба и метотрексата. При статистическом анализе была подтверждена сходная эффективность двух схем комбинированной терапии. По безопасности они также существенно не отличались. Результаты этого исследования имеют важное значение, учитывая немногочисленность прямых сравнительных исследований различных базисных препаратов у пациентов с РА.

Высокая эффективность тофацитиниба подтверждается и результатами сетевых мета-анализов, позволяющих сопоставить результаты лечения разными лекарственными средствами при отсутствии прямых сравнительных исследований. Е. Bergarth и соавт. провели мета-анализ 45 рандомизированных клинических исследований, в которых изучали ГИБП и ингибиторы янус-киназ у больных РА при недостаточной эффективности стандартных БПВП [14]. Тофацитиниб в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки в сочетании с метотрексатом или другими стандартными БПВП по эффективности и безопасности превосходил плацебо + метотрексат и в

целом по крайней мере не уступал другим схемам комбинированной терапии. Сходные данные были получены при сетевом мета-анализе исследований, в которых изучалась эффективность лечения тофацитинибом или ГИБП у пациентов с РА, не ответивших на предыдущую терапию биологическими агентами [15].

Таким образом, тофацитиниб по эффективности по крайней мере не уступает ГИБП и может служить альтернативой этим препаратам, особенно в тех случаях, когда пациенты предпочитают парентеральному введению прием противоревматических средств внутрь.

Безопасность длительной терапии тофацитинибом

S. Cohen и соавт. недавно обобщили опыт изучения безопасности тофацитиниба в клинических исследованиях, в том числе длительных [16]. В целом 6194 пациентов получали препарат в течение 19406 пациенто-лет (медиана экспозиции – 3,4 пациенто-года). Максимальная длительность лечения достигала 8,5 лет. Подавляющее большинство пациентов одновременно принимали другие БПВП, а также нестероидные противовоспалительные препараты и/или глюкокортикостероиды, что могло отразиться на результатах оценки безопасности. Основными нежелательными эффектами любых иммуносупрессивных препаратов, которые применяются для лечения РА, являются инфекции, в том числе оппортунистические. Частота серьезных инфекционных осложнений при лечении ГИБП в клинических исследованиях у больных РА составила 3,0-5,5 на 100 пациенто-лет [17] и была сопоставимой с таковой при применении ингибиторов ФНО- α по данным регистров, т.е. в обычной клинической практике (3,2-4,6 на 100 пациенто-лет) [18-20]. Сходные результаты были получены при анализе исследований тофацитиниба, в которых частота серьезных инфекций равнялась 2,7 на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал 2,5-3,0). Частота туберкулеза и других оппортунистических инфекций при лечении тофацитинибом была низкой – 0,2 (95% ДИ 0,1-0,3) и 0,3 (95% ДИ 0,2-0,4) на 100 пациенто-лет, соответственно. Ранее было показано, что лечение тофацитинибом ассоциируется с увеличением риска опоясывающего герпеса по сравнению с плацебо, особенно у людей пожилого возраста и представителей монголоидной расы [21,22], хотя анализ причинно-следственной связи затруднен тем, что РА сам по себе повышает риск герпетической инфекции. По данным мета-анализа, частота опоясывающего герпеса во всех клинических исследованиях тофацитиниба составила в целом 3,9 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 3,6-4,2). Однако диссеминированный или распространенный опоясывающий герпес наблюдался только у 8% пациентов с герпетической инфекцией, а частота его (0,3 на 100 пациенто-лет) существенно не отличалась от таковой при лечении ингибиторами ФНО- α и стандартными БПВП [23]. Увеличения риска злокачественных опухолей, сердечно-сосудистых исходов или перфорации желудочно-кишечного тракта при лечении тофацитинибом выявлено не было.

В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что при лечении тофацитинибом, как и ГИБП или стандартными БПВП, а также глюкокортикостероидами увеличивается частота инфекционных осложнений, хотя риск развития туберкулеза или других оппортунистических инфекций остается низким. Терапия тофацитинибом, по-видимому, повышает риск развития опоясывающего герпеса, особенно у людей пожилого возраста, однако диссеминированный или распространенный герпес встречается редко. Тофацитиниб не является белком и предназначен для приема внутрь, поэтому при его применении отсутствует угроза развития инъекционных/инфузионных реакций, которые встречаются при введении ГИБП и могут быть причиной их отмены. По данным крупного исследования, проведенного в США, вероятность развития реакций гиперчувствительности была выше всего при введении ритуксимаба, инфликсимаба, абатацепта и тоцилизумаба [24].

Монотерапия ингибиторами янус-киназ при ревматоидном артрите

Монотерапия ГИБП или таргетными БПВП пациентам с РА не рекомендуется [7]. Соответственно, если терапия стандартными БПВП оказывается недостаточно эффективной, то больному РА следует добавить препарат второй линии и продолжить лечение метотрексатом или другим стандартным БПВП. Тем не менее, монотерапия иногда оказывается вынужденной мерой, если пациент не переносит метотрексат или другие стандартные БПВП или имеет противопоказания к их назначению. В рекомендациях EULAR 2016 года указано, что в таких случаях ингибиторы янус-киназ и тоцилизумаб могут иметь преимущество перед другими ГИБП [7]. В 24-месячном рандомизированном исследовании ORAL Start у 958 больных РА, не получавших ранее метотрексат или не принимавших его в терапевтических дозах, была сопоставлена эффективность метотрексата и тофацитиниба [25]. Средняя частота ответа по критериям АКР 70 через 6 месяцев в группах тофацитиниба 5 и 10 мг (25,5% и 37,7%) была достоверно выше, чем в группе метотрексата (12,0%; $p < 0,001$ в обоих случаях), а достигнутое преимущество сохранялось в течение 2 лет. Сходные различия были выявлены и при анализе частоты ремиссии и низкой активности РА, которые оценивали с помощью счета DAS28. Оба препарата задерживали прогрессирование деструктивных изменений суставов, однако доля больных, у которых отсутствовало прогрессирование структурных изменений (увеличение общего счета Шарпа $\leq 0,5$), при лечении тофацитинибом была достоверно выше (79,9% и 83,7%), чем при применении метотрексата (64,9%). Таким образом, в этом исследовании монотерапия тофацитинибом у больных РА превосходила терапию метотрексатом по клинической эффективности и влиянию на прогрессирование структурных изменений суставов, в то время как в сравнительных клинических исследованиях монотерапия большинством ГИБП, в

частности ингибиторами ФНО- α , по эффективности не отличалась от монотерапии метотрексатом [7].

Как указано выше, в исследовании ORAL Strategy была сопоставлена эффективность монотерапии тофацитинибом и комбинированной терапии тофацитинибом или адалимумабом с метотрексатом у больных активным РА, не ответивших на метотрексат [13]. В этом исследовании частота ответа по критериям АКР 50 через 6 мес в группе тофацитиниба была несколько ниже (38%), чем в двух группах пациентов, получавших комбинированную терапию (44-46%), а при статистическом анализе не удалось подтвердить, что монотерапия не уступает лечению двумя препаратами. Следует отметить, что эффективность монотерапии тофацитинибом в исследовании ORAL Strategy фактически была близкой к эффективности комбинированной терапии и сопоставимой с таковой монотерапии тофацитинибом в исследовании ORAL Start. Соответственно, результаты нового исследования свидетельствуют о том, что пациентам с РА, не ответившим на лечение стандартными БПВП, целесообразно проводить комбинированную терапию тофацитинибом и метотрексатом. Такой же тактики лечения необходимо придерживаться и при лечении любыми ГИБП. Тем не менее, монотерапия тофацитинибом возможна, если пациент не переносит метотрексат или имеет противопоказания к его применению. Необходимо также подчеркнуть, что хотя тофацитиниб является низкомолекулярным препаратом, как и стандартные БПВП, тем не менее, опыта его применения в сочетании с ГИБП нет, а подобную комбинацию использовать не следует.

Можно ли отменить тофацитиниб в случае стойкой ремиссии ревматоидного артрита?

Если при лечении ГИБП в комбинации с БПВП достигнута стойкая ремиссия РА, то можно попытаться уменьшить дозу (или увеличить интервал дозирования между инъекциями) или отменить ГИБП [7]. Вероятность сохранения ответа в этом случае зависит от длительности заболевания (она выше у пациентов с ранним РА), «глубины» и длительности ремиссии, наличия лабораторных маркеров РА [26]. Среди сыровоточных биомаркеров лучше всего изученным предиктором рецидива РА являются АЦПП. Необходимым условием для модификации дозы ГИБП или таргетного БПВП является отмена глюкокортикостероида. Как указано выше, продолжение приема глюкокортикостероида свидетельствует о недостаточной эффективности выбранной стратегии лечения, поэтому уменьшать ее интенсивность в таком случае не имеет смысла.

Возможность отмены тофацитиниба изучалась только в одном многоцентровом исследовании у 64 пациентов с РА, завершивших участие в рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы и длительном исследовании [27]. У всех пациентов перед отменой тофацитиниба определялась низкая активность заболевания. Решение о прекращении приема препарата принимали совместно врач и пациент. Тофацитиниб был отменен у

54 больных. В течение 52 недель у 20 (37%) из них отсутствовали обострения РА. В этой подгруппе исходный титр ревматоидного фактора был ниже, чем у пациентов, у которых после отмены ингибитора янус-киназы развивалось обострение заболевания (40 и 113 ед/мл, соответственно). Возобновление терапии тофацитинибом или назначение ГИБП позволяло восстановить контроль над заболеванием. Таким образом, примерно у трети пациентов с низкой активностью РА (особенно с низким титром ревматоидного фактора) отмена тофацитиниба не сопровождалась развитием обострения РА в течение одного года. Очевидным ограничением этого исследования является небольшое число включенных в него пациентов, хотя нет оснований ожидать, что в более крупных исследованиях будут получены принципиально иные результаты.

Практические аспекты применения тофацитиниба при ревматоидном артрите

Выбор дозы. В клинических исследованиях тофацитиниб изучался в двух дозах — 5 мг и 10 мг два раза в день. Полученные данные подтвердили эффективность и безопасность препарата в дозе 5 мг два раза в день у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным РА, не отвечающих на лечение стандартными БПВП и/или ГИБП, т.е. в качестве препарата второй или третьей линии. Увеличение дозы до 10 мг два раза в день в целом не приводило к значительному улучшению результатов терапии. В связи с этим лечение тофацитинибом рекомендуется проводить в дозе 5 мг два раза в день, хотя в отдельных случаях доза может быть увеличена до 10 мг два раза в день с учетом достигнутого ответа [28].

Снижение дозы тофацитиниба до 5 мг один раз в день рекомендуется при сочетанном применении сильных ингибиторов цитохрома СYP 3A4 (например, кетоконазола) и препаратов, являющихся умеренными ингибиторами СYP 3A4 и сильными ингибиторами СYP 2C19 (например, флуконазола), а также у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью или умеренным нарушением функции печени. У больных с тяжелым нарушением функции печени тофацитиниб не изучался, поэтому его применение в таких случаях не рекомендуется.

Скрининг перед назначением тофацитиниба. Как и любые другие препараты базисного действия, тофацитиниб оказывает модулирующее действие на иммунную систему, что определяет профиль основных его побочных эффектов. При лечении тофацитинибом были описаны случаи туберкулеза, поэтому перед назначением препарата, как и ГИБП, необходимо исключить латентную или активную туберкулезную инфекцию (рентгенография грудной клетки, туберкулиновая проба). Пациентам с туберкулезом, в том числе латентным, перед лечением тофацитинибом следует провести курс противотуберкулезной терапии.

Из клинических исследований исключали пациентов, инфицированных вирусами гепатита В (HBV) или

С (HCV), поэтому судить о возможности реактивации HBV- или HCV-инфекции при лечении тофацитинибом сложно. Тем не менее, многие противоревматические препараты могут усиливать репликацию HBV и HCV. Соответственно, пациентам, инфицированным HBV или HCV, целесообразно назначать препараты, безопасность которых лучше изучена в такой ситуации. Например, применение этанерцепта оказалось безопасным у пациентов с хроническим гепатитом С и ассоциировалось со средним риском (1-10%) реактивации HBV-инфекции у пациентов, у которых определялись HBsAg и антитела к HBcAg или только антитела к HbcAg [29]. У пациентов с латентной HBV-инфекцией предложено проводить профилактику противовирусными средствами (энтекавиром или тенофовиром) во время иммуносупрессивной терапии и в течение 6 месяцев после ее прекращения [30].

Применения тофацитиниба следует избегать у пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями, особенно опоясывающим герпесом, оппортунистическими инфекциями в анамнезе, а также у больных, посещавших страны или регионы, эндемичные по туберкулезу или микозам. Следует отметить, что эта рекомендация является общей для любых иммуносупрессивных препаратов, а сам по себе повышенный риск инфекционных осложнений у больного среднетяжелым или тяжелым РА не исключает возможность назначения ингибиторов янус-киназы или ГИБП.

Тофацитиниб не рекомендуется назначать пациентам с абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 в мкл и/или с концентрацией гемоглобина менее 90 г/л [31].

Наблюдение за пациентами, получающими тофацитиниб. В клинических исследованиях основными нежелательными явлениями при лечении тофацитинибом, встречавшимися чаще, чем в контрольной группе, были инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, диарея, назофарингит [31], а основными причинами прекращения лечения — инфекционные осложнения, прежде всего назофарингит, инфекции верхних дыхательных и мочевых путей, опоясывающий герпес [32]. В связи с этим во время терапии тофацитинибом необходимо тщательно контролировать симптомы возможной инфекции, особенно у людей пожилого возраста, у которых выше риск развития инфекционных осложнений при применении иммуносупрессивных препаратов. В случае развития серьезной инфекции необходимо на время отменить тофацитиниб и возобновить лечение только после ее излечения.

Тофацитиниб может вызвать обратимое увеличение сывороточной концентрации креатинина, хотя она обычно остается в пределах нормальных значений, а изменения лабораторного показателя не ассоциировались с развитием острого повреждения почек или прогрессирующим ухудшением почечной функции. Механизм возможного влияния препарата на функцию почек остается неясным. В то же время тофацитиниб не оказывал существенного влияния на функцию печени. В длительных исследованиях увеличение активности

АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы отмечалось всего у 1,2% больных. У большинства из них она нормализовалась спонтанно или после отмены исследуемого препарата.

Кроме того, лечение тофацитинибом сопровождалось небольшим увеличением концентрации холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности. Эти изменения отмечались в течение 1-3 месяцев после начала лечения, после чего показатели липидного профиля оставались стабильными. Изменения уровней липидов, скорее всего, не имеют клинического значения. По данным анализа клинических исследований тофацитиниба, частота основных нежелательных сердечно-сосудистых событий и хронической сердечной недостаточности при лечении этим препаратом была очень низкой, сопоставимой с таковой при приеме плацебо и не увеличивалась со временем [33]. Тем не менее, при применении тофацитиниба следует контролировать показатели липидного обмена. При увеличении концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности, особенно при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо рекомендовать соблюдение более строгой гиполипидемической диеты и обсудить целесообразность назначения статинов.

Применение при беременности. Тофацитиниб не рекомендуется применять во время беременности. В клинических исследованиях у пациентов с РА или псориазом зарегистрировано 46 случаев беременности на фоне монотерапии тофацитинибом (n=33) или комбинированной терапии с метотрексатом (n=13) [34]. В целом исходы беременности у этих пациенток были сходными с таковыми в общей популяции или у женщин с воспалительными заболеваниями, получавших ГИБП. Однако по мнению авторов, полученные данные не позволяют сделать окончательные выводы о безопасности тофацитиниба у беременных женщин.

Вакцинация. Больным РА, получающим ГИБП, рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа и гепатита В, показания к которой определяют с учетом возраста и риска развития соответствующих инфекций. Такой же рекомендации следует придерживаться и при лечении тофацитинибом. К. Winthrop и соавт. в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы изучили безопасность и иммуногенность живой аттенуированной варицелло-зостерной вакцины у 112 больных РА, которым планировалось назначение тофацитиниба [35]. Пациентам в возрасте ≥ 50 лет с активным РА, получавшим метотрексат, проводили иммунизацию, а через 2-3 недели после вакцинации назначали тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки или плацебо. Через 6 недель после вакцинации гуморальный и клеточный иммунитет на вирус ветряной оспы (VZV) был сопоставимым в группах тофацитиниба и плацебо. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 3 (5,5%) и 0 больных двух групп, соответственно. У одного пациента, у которого исходно отсутствовал иммунитет против VZV, раз-

вилась диссеминированная кожная сыпь через 2 дня после назначения тофацитиниба (через 16 дней после вакцинации), которая прошла после отмены препарата и противовирусной терапии. Таким образом, тофацитиниб не снижал гуморальный и клеточный ответ на иммунизацию вакциной против VZV-инфекции. Вакцинация была безопасной у всех пациентов за исключением одного больного, у которого исходно отсутствовал иммунитет против VZV. Учитывая обнадеживающие результаты этого исследования, можно ожидать проведения более крупного исследования 3 фазы, которое позволит уточнить целесообразность вакцинации и показания к иммунизации живой аттенуированной варицелло-зостерной вакциной перед лечением тофацитинибом.

Заключение

Тофацитиниб, ингибирующий янус-киназы, стал первым представителем таргетных БПВП, которые, как и ГИБП, оказывают избирательное действие на определенные мишени, но одновременно являются низкомолекулярными синтетическими средствами и, соответственно, не обладают иммуногенностью и предназначены для приема внутрь. За последние годы позиции ингибиторов янус-киназы в лечении РА значительно укрепились, что отражено в последних рекомендациях EULAR, опубликованных в 2017 году. По мнению экспертов, ингибиторы янус-киназы могут быть использованы у больных тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на метотрексат или другие стандартные БПВП, наравне с ГИБП. Более того, в рекомендациях указано, что у пациентов, которые не переносят стандартные БПВП или имеют противопоказания к их назначению, монотерапия ингибиторами янус-киназ имеет определенные преимущества перед монотерапией ГИБП, хотя в клинической практике следует по возможности избегать монотерапии тофацитинибом и назначать его в комбинации с метотрексатом или другими БПВП (но не ГИБП). Лечение тофацитинибом, как и другими иммуносупрессивными средствами, может сопровождаться развитием инфекций, в том числе туберкулеза и опоясывающего герпеса, симптомы которых необходимо тщательно контролировать во время терапии.

1. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs* 2017; 77(5):521-46.
2. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб. *Современная ревматология* 2014;1:39-44.
3. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология* 2014;52(2):209-21.
4. Новиков П.И., Моисеев С.В. Тофацитиниб – первый пероральный ингибитор янус-киназ в лечении ревматоидного артрита. *Клин фармакол тер* 2015; 24(5):29-37.
5. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol* 2011;186(7):4234-43.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715.
7. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
8. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis

- after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369:307–18.
9. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712–20.
 10. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1331–9.
 11. Verschuere P, De Cock D, Corlyu L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:27–34.
 12. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee ED, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. *J Rheumatol* 2014;41:837–52.
 13. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390(10093):457–68.
 14. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to nonbiologic DMARDs: systematic literature review and network meta-analysis. *Int J Rheumatol* 2017;2017:8417249.
 15. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD012591.
 16. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253–62.
 17. Strand V, Ahadih S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:362.
 18. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012;12:225–9.
 19. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:124–31.
 20. van Darter SA, Fransen J, Kievit W, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1052–7.
 21. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;66:2675–84.
 22. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(10):1843–7.
 23. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737–44.
 24. Yun H, Xie F, Beyl RN, et al. The risk of hypersensitivity associated with biologic use among medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016 Nov 3. [Epub ahead of print].
 25. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;370(25):2377–86.
 26. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1428–37.
 27. Kubo S, Yamaoka K, Amano K, et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(8):1293–301.
 28. Яквиус®: новые возможности терапии ревматоидного артрита. Современная ревматология 2013;4:101–2.
 29. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: безопасность при HCV- и HBV-инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинации (часть 2). *Клин. фармакол. тер.*, 2016, 25 (2).
 30. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215–9.
 31. Pfizer Inc. XELJANZ (tofacitinib) tablets for oral administration: US prescribing information. 2012. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959>.
 32. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee ED, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. *J Rheumatol* 2014;41:837–52.
 33. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MD, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:261–71.
 34. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf* 2016;39(8):755–62.
 35. Winthrop KL, Wouters A, Choy E, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in rheumatoid arthritis patients before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. *Arthritis Rheumatol* 2017 Aug 28. doi: 10.1002/art.40187. [Epub ahead of print].

Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Janus kinase inhibitors (i.e. tofacitinib) selectively suppress Janus kinase/signal transduction and activator of transcription (JAK–STAT) signaling pathway that is implicated in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Unlike biologic agents, JAK inhibitors are oral, nonimmunogenic, small molecules and represent a new family of targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The institution of tofacitinib is recommended in patients with moderately severe to severe RA who do not achieve an adequate response with conventional synthetic DMARDs, particularly in those who have unfavorable prognostic factors (i.e. high ESR and C-reactive protein, high swollen joints count, rheumatoid factor and/or ACCP, early erosions). Monotherapy with JAK-inhibitors had certain advantages over monotherapy with biologic DMARDs. However, in clinical practice is recommended to use tofacitinib in combination with methotrexated or other conventional synthetic DMARDs.

Key words. *Rheumatoid arthritis, JAK-inhibitors, tofacitinib.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 26–32.