

Клиническая значимость ингибиторов Янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы

Мазуров В.И., Беляева И.Б.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В лечении ревматоидного артрита (РА) достигнуты значительные успехи, связанные с применением генно-инженерных биологических препаратов, тем не менее примерно у 36% пациентов не удается получить ответ на терапию или не достичь ожидаемого эффекта. Новым направлением в лечении РА является использование ингибиторов Янус-киназ (ЯК) — таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (химических молекул с молекулярной массой < 1 кДа для перорального приема), которые подавляют деятельность внутриклеточных сигнальных систем. Рассмотрены клинические достижения и перспективы, которые открывает применение ингибиторов ЯК в лечении РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; таргетная терапия; ингибиторы Янус-киназ; тофацитиниб; барицитиниб; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Вадим Иванович Мазуров; maz.nwgm@yandex.ru

Для ссылки: Мазуров В.И., Беляева И.Б. Клиническая значимость ингибиторов Янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы. Современная ревматология. 2019;13(4):116–123.

Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of rheumatoid arthritis: achievements and prospects

Mazurov V.I., Belyaeva I.B.

*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya Saint Petersburg 191015*

Significant successes in the use of biological agents (BA) have been achieved in the treatment of rheumatoid arthritis (RA); nonetheless, about 36% of patients cannot respond to therapy or achieve the expected effect. A new area in the treatment of RA is the use of Janus kinase (JAK) inhibitors, targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (chemical molecules with a molecular weight < 1 kDa for oral administration) that inhibit the activity of intracellular signaling systems. The authors consider the clinical achievements and prospects, which open the use of JAK inhibitors in the treatment of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; targeted therapy; Janus kinase inhibitors; tofacitinib; baricitinib; biological agents.

Contact: Vadim Ivanovich Mazurov; maz.nwgm@yandex.ru

For reference: Mazurov VI, Belyaeva IB. Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of rheumatoid arthritis: achievements and prospects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):116–123.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-116–123

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое воспалительное заболевание суставов, характеризующееся эрозивным симметричным полиартритом в сочетании с системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов. Распространенность РА среди взрослого населения находится на уровне 0,5–2% (у женщин 65 лет — около 5%). Соотношение женщин и мужчин составляет 2–3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста, наиболее часто заболевают люди трудоспособного возраста. Пик начала заболевания приходится на 40–55 лет. Ежегодная частота возникновения новых случаев — около 0,02%. Примерно в 70% наблюдений эрозивно-деструктивные изменения суставов появляются в первые 3–6 мес после дебюта заболевания, что указывает на неблагоприятный прогноз [1]. Патогенетические механизмы развития РА определяются сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности,

ведущих к нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [2]. Ранняя фаза РА характеризуется сосудистой и клеточной активацией, развернутая — нарушением ангиогенеза, активацией эндотелия, клеточной миграцией, инфильтрацией активированными CD4+ лимфоцитами синовиальной оболочки суставов, образованием ревматоидного фактора (РФ) и иммунных комплексов, синтезом провоспалительных цитокинов, простагландинов, коллагеназы, металлопротеиназы, а поздняя стадия — развитием апоптоза синовиальных клеток с формированием паннуса [3]. В основе возникновения ранней стадии РА лежит антиген-специфическая активация CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу, проявляющаяся избыточным синтезом интерлейкина (ИЛ) 2, интерферона (ИФН) γ , ИЛ12, ИЛ17, фактора некроза опухоли (ФНО) α . Прогрессирование заболевания определяется нарушением

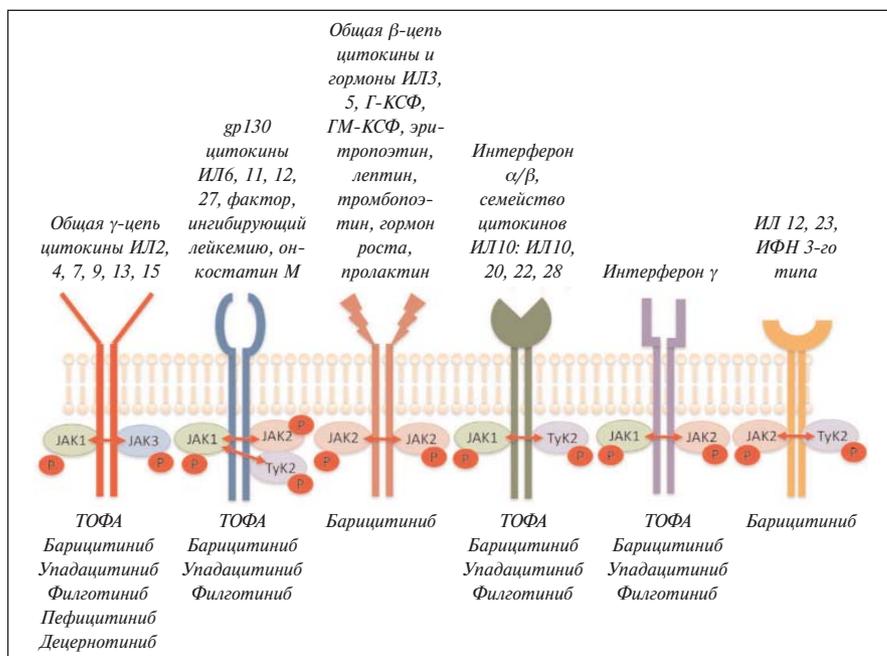
О Б З О Р Ы

равновесия между синтезом провоспалительных цитокинов, преимущественно макрофагальной природы, таких как ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8 и др., и противовоспалительных цитокинов – ИЛ4, ИЛ10, растворимый антагонист ИЛ1 β и др. с преобладанием продукции первых над вторыми [3].

Современная стратегия лечения РА базируется на его ранней диагностике и возможно более раннем («окно возможности») начале активной терапии. Ее целью является максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели»). Эта концепция была сформулирована EULAR (European League Against Rheumatism) в 2010 г. и дополнена в 2016 г. с учетом научных достижений и клинического опыта последних лет [4]. Она предусматривает использование традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также таргетных синтетических БПВП, таких как ингибиторы Янус-киназы (janus kinases, JAK). К ГИБП, официально зарегистрированным в России для лечения РА, относят ингибиторы ФНО α – этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаба пэгол, ингибитор рецепторов ИЛ6 – тоцилизумаб, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, а также блокатор активации Т-лимфоцитов – абатацепт [3]. Показанием для назначения ГИБП является сохранение средней и высокой активности иммуновоспалительного процесса в течение 6 мес у больных РА, несмотря на терапию БПВП. Показана высокая эффективность ГИБП в лечении РА. Они позволяют предотвращать структурные повреждения, существенно повышать трудоспособность и качество жизни пациентов [2, 5]. Однако примерно у 36% пациентов ГИБП не дают ожидаемого эффекта. Для них (в первую очередь для моноклональных антител) также характерен феномен «ускользания эффекта» [5], обусловленный выработкой антител против препарата, что ведет к развитию вторичной резистентности [2, 6]. Кроме того, ГИБП вводятся парентерально (подкожно или внутривенно), и это создает риск развития постинфузионных реакций, а также удорожает и усложняет лечение.

Новым направлением в лечении РА является применение синтетических таргетных БПВП – химических молекул с молекулярной массой <1кДа для перорального приема, которые подавляют деятельность внутриклеточных сигнальных систем [7]. Внутриклеточный сигнальный путь опосредует ответ клетки на стимулы окружающей среды путем проведения и усиления сигналов, инициированных при связывании лигандов с рецепторами клеточной мембраны. Блокирование «сигнальной сети» может приводить к значимому снижению продукции цитокинов и других воспалительных медиаторов. Среди таких терапевтических агентов особое место занимают ингибиторы JAK, которые получили свое название в честь мифического римского божества Яну-

са двуликого, так как содержат два киназных домена, но лишь С-терминальный проявляет тирозинкиназную активность. Кроме того, JAK ассоциированы с рецепторами других цитокинов: ИЛ6, ИФН 1-го типа, ИЛ12 и др. Ряд цитокинов воздействует на различные типы клеток, вовлеченных в патогенез РА: клетки, происходящие из моноцитов (макрофаги, дендритные клетки, остеокласты) и из мезенхимы (остеобласты, хондроциты, синовиоциты). При назначении ингибиторов JAK сочетанное подавление активности JAK1 и JAK3 (в меньшей степени JAK2 и тирозинкиназы 2, TYK2) сопровождается противовоспалительным и антидеструктивным эффектами [8]. Семейство JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2), а также семейство факторов транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription) играют ключевую роль в цитокин-опосредованном преобра-



Цитокиновая сигнализация, зависящая от различных изоформ JAK, и их ингибиторы [8]. Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

зовании внутриклеточных сигналов (см. рисунок) [9]. JAK1, JAK2 и TYK2 экспрессируются всеми клеточными структурами организма, в то время как JAK3 содержится преимущественно в гематопоэтических клетках, регулируя их развитие и активацию. Взаимодействие с определенными лигандами приводит к аутофосфорилированию JAK с активацией фосфорилирования каскада белков (семейство STAT, фосфатидилинозитол-3-киназа АКТ, MAP-киназа), которые передают сигналы, направленные на активацию пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников в ядре. Функция JAK заключается в передаче сигналов от ряда биологически активных молекул (ИФН, эритропоэтинов и цитокинов, в частности ИЛ6) и обеспечении ответа на эти сигналы клеток-мишеней [10, 11]. Избирательное действие на определенные внутриклеточные мишени сближает ингибиторы JAK с ГИБП. Однако в отличие от последних, ингибиторы JAK не являются белками (моноклональными антителами или циркулирующими рецепторами), а представляют собой низкомолекулярные вещества, как и традицион-

ные синтетические БПВП, такие как метотрексат (МТ) или лефлуномид, поэтому их и называют таргетными синтетическими БПВП. Благодаря своей химической структуре ингибиторы JAK используются в таблетированной форме и не обладают иммуногенностью, т. е. не вызывают образования нейтрализующих антител, которые могут снижать эффективность ГИБП и ассоциируются с развитием инфузионных реакций [12].

В настоящее время прошли регистрацию и используются в клинической практике три ингибитора JAK: руксолитиниб (Джакави) — ингибитор JAK1 и JAK2 для лечения первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии; тофациитиниб (ТОФА, Яквинус) — ингибитор JAK1, JAK3 и в меньшей степени JAK2 для лечения РА, псориатического артрита (ПсА), бляшечного псориаза и язвенного колита (ЯК); барицитиниб — ингибитор JAK1 и JAK2 для лечения РА [13].

ТОФА — низкомолекулярное соединение, обратимый конкурент АТФ-связывающего домена JAK, структурный аналог АТФ. ТОФА ингибирует JAK3 и JAK1 и в меньшей степени JAK2 и обладает ограниченной аффинностью к TYK2 [5]. Он прерывает JAK-STAT-сигнальный путь и, следовательно, предотвращает реализацию биологических эффектов ряда цитокинов. Ингибируя JAK 1 и JAK 3, ТОФА блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих γ -цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ2, 4, 7, 9, 15 и 21, участвующих в регуляции иммунного ответа. Кроме того, ингибирование JAK1 ослабляет передачу сигнала других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ6 и ИФН γ . ТОФА — первый ингибитор JAK, включенный в международные и российские клинические рекомендации по лечению РА, который следует назначать при недостаточной эффективности терапии БПВП, в первую очередь МТ [14, 15].

Барицитиниб преимущественно блокирует JAK1 и JAK2 и, в отличие от ТОФА, метаболизируется в почках без участия цитохрома P450 [16, 17]. Эффективность обоих препаратов для лечения РА была изучена в III и IV фазах длительных контролируемых исследований у пациентов с неадекватным ответом на терапию МТ и другими БПВП (Oral-StandartTofacininib 5 мг/сут; Oral-StandartTofacininib 10 мг/сут; RA-BEAMBaricitinib 4 мг/сут; Oral-SyncTofacininib 5 мг/сут; Oral-SyncTofacininib 10 мг/сут; RA-BUILDBaricitinib 2 мг/сут; RA-BUILDBaricitinib 4 мг/сут), у больных, не получавших МТ (Oral-STARTTofacininib 5 мг/сут; Oral-STARTTofacininib 10 мг/сут; RA-BEGINBaricitinib 4 мг/сут + МТ), у пациентов с неадекватным ответом на ГИБП (ORAL-STEPTofacinib 5 мг/сут; ORAL-STEPTofacinib 10 мг/сут; RA-BEACONBaricitinib 2 мг/сут; RA-BEACONBaricitinib 4 мг/сут), а также в виде монотерапии (ORAL-SOLOTofacinib 5 мг/сут; ORAL-SOLOTofacinib 10 мг/сут; RA-BEGINBaricitinib 4 мг/сут) [18, 19]. Следует отметить, что клиническое улучшение при назначении ингибиторов JAK развивается довольно быстро — уже через 2 нед после начала лечения, а полный ответ — через 3 мес терапии [20].

У больных РА при неадекватном ответе на терапию МТ ТОФА (5 и 10 мг/сут, Oral-Standart) и барицитиниб (4 мг/сут, RA-BEAM) в комбинации с МТ продемонстрировали одинаково высокую эффективность по критериям ACR (American College of Rheumatology) по сравнению с плацебо.

Клиническая эффективность ТОФА при неадекватном ответе на МТ была сравнима с таковой адалимумаба по частоте 20% улучшения по критериям ACR, в то время как барицитиниб (RA-BEAM) был достоверно более эффективен (соответственно 61 и 70%). При отсутствии эффекта от ГИБП ТОФА (5 и 10 мг/сут, ORAL-STEP) и барицитиниб (2 и 4 мг/сут) в комбинации с МТ были эффективнее плацебо по критериям ACR [20].

Динамика рентгенологических изменений на фоне терапии ТОФА или барицитинибом у больных РА

Терапия ТОФА 10 мг/сут (ORAL-Standart) и барицитинибом 2 и 4 мг/сут (RA-BUILD) в комбинации с МТ у больных РА способствовала статистически значимому снижению скорости рентгенологического прогрессирования по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + МТ. В исследовании ORAL Start ТОФА и МТ задерживали прогрессирование деструктивных изменений суставов, однако доля больных, у которых оно отсутствовало (увеличение общего счета Шарпа $\leq 0,5$), при лечении ТОФА была достоверно выше (79,9 и 83,7%), чем при назначении и МТ (64,9%) [18, 21].

Монотерапия барицитинибом в дозе 4 мг/сут (RA-BEGIN) также способствовала замедлению рентгенологического прогрессирования, однако значимых различий в сравнении с плацебо + МТ не наблюдалось [22]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки и барицитиниб в дозах 2 и 4 мг/сут в сочетании с МТ или другими традиционными БПВП по эффективности и безопасности превосходили комбинацию плацебо + МТ и не уступали другим схемам комбинированной терапии.

Клиническая эффективность монотерапии ТОФА или барицитинибом по сравнению с комбинированной терапией с МТ

Монотерапия ТОФА в дозах 5 и 10 мг/сут (ORAL-SOLO, Oral-START) и барицитинибом в дозе 4 мг/сут (RA-BEGIN) у пациентов с РА оказалась эффективнее монотерапии МТ [22]. В 24-месячном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ORAL Start у 958 больных РА, не получавших ранее МТ или не принимавших его в терапевтических дозах, сравнивалась эффективность МТ и ТОФА. Средняя частота 70% улучшения по ACR через 6 мес в группах ТОФА 5 и 10 мг (25,5 и 37,7%) была достоверно выше, чем в группе МТ (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 по DAS28 [20].

Эффективность монотерапии ТОФА и комбинированной терапии ТОФА + МТ сравнивалась в 12-месячном двойном слепом РКИ в следующих группах (ORAL-STRATEGY): монотерапия ТОФА 5 мг/сут, ТОФА 5 мг/сут в комбинации с МТ, адалимумаб (40 мг подкожно) в комбинации с МТ у пациентов с неадекватным ответом на МТ. Частота 50% улучшения по критериям ACR через 6 мес для пациентов этих групп составила 38; 46 и 44% соответственно [23]. Важно отметить, что в исследовании RA-BEGIN монотерапия барицитинибом 4 мг/сут была столь же эффективна, как и назначение его в комбинации с МТ. Установлена возможность снижения дозы барицитиниба в 2 раза с 4 до 2 мг/сут у больных РА после достижения ремиссии или низкой активности заболевания [22]. Полученные данные про-

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Степень селективности различных ингибиторов JAK по критерию 50% снижения максимальной концентрации JAK (IC50), нМ [9]

Ингибиторы JAK	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	JAK2:JAK1	JAK3: JAK1	TYK2: JAK1
ТОФА	15,1	77,4	55,0	489	5,1	3,6	32,4
Барicitиниб	4,0	6,6	787	61	1,5	196,8	15,3
Филготиниб	363	2400	>10 000	2600	6,6	>27,5	7,2
Упадациниб	8	600	139	Нет данных	75	17,4	Нет данных
Пецитиниб	3,9	5,0	0,7	4,8	1,3	0,2	1,2
Децемотиниб	112	619	74,4	>10 000	5,5	0,67	>89

Таблица 2. Перспективы применения новых ингибиторов JAK в лечении РА, других ревматических и неревматических заболеваний [26]

Новые ингибиторы JAK	Селективность JAK	Исследуемые заболевания
Упадациниб (ABT 494)	JAK1	РА (фаза IIb), атопический дерматит, ЯК, БК, гигантоклеточный артериит, ювенильный артрит, ПсА, АС
Децернотиниб (VX-509)	JAK3	РА (фаза IIb)
Пефицитиниб (ASPO 15 K)	JAK1, 2, 3, TYK2	РА (фаза III), ЯК, псориаз
Филготиниб (GLPG 0634)	JAK1	РА (фаза III), ПсА (фаза III), БК
Итацитиниб (INCBO39110)	JAK1	РА, миелофиброз, псориаз
Момелитиниб (CYT 387)	JAK1, 2	Первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия
Парцитиниб (SBI 518)	JAK2, FLT3	Миелофиброз (фаза III), профилактика реакции отторжения «трансплантант против хозяина» (фаза II)
Гардотиниб (LY-2784544)	JAK2	Миелопролиферативные заболевания
Лестауртиниб (CER-701)	JAK2	Миелопролиферативные заболевания, псориаз

Примечание. БК – болезнь Крона. АС – анкилозирующий спондилит.

демонстрировали, что монотерапия барицитинибом может быть более эффективна, чем назначение адалимумаба, а комбинация ТОФА с МТ была сравнима по эффективности с комбинацией адалимумаба с МТ. Таким образом, ТОФА и барицитиниб продемонстрировали позитивные результаты у пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на МТ или другие традиционные БПВП, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как высокие СОЭ и концентрация СРБ, большое число припухших суставов, наличие РФ и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду, особенно в высоких титрах, ранние эрозии. ТОФА по эффективности не уступает ГИБП, а барицитиниб может быть более эффективен, чем адалимумаб. Применение ТОФА и барицитиниба позволяет существенно улучшить результаты лечения РА [24].

Результаты РКИ эффективности ингибиторов JAK, селективных в отношении определенных изоформ JAK у больных РА

В настоящее время зарегистрировано более 150 клинических исследований, в которых оценивалась эффективность ингибиторов JAK при более чем 20 аутоиммунных заболеваниях [25]. Степень селективности различных инги-

биторов JAK, установленная *in vitro*, представлена в табл. 1. Низкая концентрация ингибиторов, необходимая для 50% снижения активности (IC50) различных изоформ JAK, оценивается как высокая селективность, однако не абсолютна и имеет дозозависимый эффект [9].

Перспективы применения ингибиторов JAK при РА, а также других ревматических и неревматических заболеваниях представлены в табл. 2.

В РКИ II фазы селективные ингибиторы JAK1 – упадацитиниб и филготиниб [27, 28], селективный ингибитор JAK1 и JAK2 – пефицитиниб [29] и селективный ингибитор JAK3 – децернотиниб [30] при РА превосходили по эффективности плацебо. В III фазе РКИ подтверждена эффективность упадацитиниба у больных РА с неадекватным ответом на БПВП (SELECTNext) [31] и ГИБП (SELECTBeyond) [32]. Установлено, что селективные ингибиторы JAK1 могут вызывать более выраженную блокаду ИЛ6, который является основным провоспалительным цитокином, инициирующим развитие и прогрессирование РА, и в то же время не сопровождается гематологическими неблагоприятными реакциями (НР), ассоциирующимися с ингибированием JAK2 (цитопения) [33]. В настоящее время не представляется возможным однозначно оценить баланс пользы и риска инги-

бирования JAK2, JAK3 и TYK2 у больных РА, что обуславливает необходимость дальнейших исследований [9]. Преимущество в отношении эффективности и безопасности этих препаратов по сравнению с неселективными ингибиторами JAK в настоящее время не доказано [9].

Профиль безопасности ингибиторов JAK у больных РА

НР, возникающие на фоне терапии ингибиторами JAK, представлены в табл. 3 [9]. Частота серьезных инфекционных осложнений была сопоставима для ТОФА и барицитиниба и равнялась соответственно 2,7 и 2,9 на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал, ДИ 2,5–3,9 и 2,5–3,4) [34, 35]. Лечение ТОФА и барицитинибом ассоциируется с увеличением риска опоясывающего герпеса (3–4 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 3,6–4,2) по сравнению с плацебо, а также ГИБП, особенно у людей пожилого возраста и жителей Кореи и Японии [36]. Отмечено, что применение глюкокортикоидов у данной категории больных являлось дополнительным фактором риска развития этого осложнения. Можно полагать, что реактивация герпетической инфекции является класс-специфическим осложнением ингибиторов JAK и связана со снижением противовирусных эффектов ИФН и ИЛ15, активность которых регулируется JAK1. Учитывая высокий риск герпетической инфекции, пациентам старше 50 лет до назначения ингибиторов JAK рекомендуется вакцинация против вируса герпеса [37].

Частота туберкулеза и других оппортунистических инфекций при лечении ТОФА и барицитинибом была одинаково низкой – 0,2 (95% ДИ 0,1–0,3) и 0,3 (95% ДИ 0,2–0,4) на 100 пациенто-лет соответственно [9].

На фоне терапии барицитинибом в наблюдательных исследованиях определялось развитие венозных тромбозов и тромбэмболических осложнений (0,5 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 0,3–0,7), однако причины этих осложнений до конца неясны. На фоне терапии ТОФА формирование тромбозов и тромбэмболических осложнений практически не регистрировалось [38].

К другим НР относят развитие гастроинтестинальных перфораций при терапии ТОФА (0,11 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 0,07–0,17) и барицитинибом (0,05 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 0,01–0,13), ассоциированных с ингибированием ИЛ6, за счет блокады активности регуляторных JAK1, JAK2 и TYK2. Важно отметить, что частота этих осложнений на фоне терапии ингибиторами JAK оказалась существенно ниже, чем при лечении ингибиторами ФНОα [39].

Увеличения риска злокачественных опухолей при лечении ТОФА и барицитинибом не выявлено [40].

При назначении ТОФА и барицитиниба могут отмечаться следующие гематологические нарушения: анемия, нейтропения, лимфопения. Кроме того, при использовании барицитиниба описано развитие тромбоцитоза. Гематологические изменения в большей степени определялись на фоне терапии барицитинибом и были связаны с ингибированием активности JAK2, которая регулирует активность гемоэтических цитокинов (в том числе эритропоэтина), поддерживающих пролиферацию и выживаемость гемоэтических клеток, а также активность тромбоцитов [41, 42].

Как селективные, так и неселективные ингибиторы JAK у больных РА вызывают снижение уровня нейтрофилов и лимфоцитов, что является класс-специфическим эффек-

том этих препаратов. В то же время отмечены различия во влиянии селективных ингибиторов JAK на уровень гемоглобина и количество тромбоцитов. Так, филготиниб, децемотиниб и ТОФА индуцируют повышение уровня гемоглобина и снижение числа тромбоцитов. В то же время на фоне терапии пефцитинибом, упадацинибом и барицитинибом, особенно в высоких дозах, определялись снижение уровня гемоглобина и развитие тромбоцитоза. Влияние упадациниба и децемотиниба на количество тромбоцитов не описано. Эти расхождения объясняются разной степенью ингибирования JAK2, которое наиболее значимо у барицитиниба и пефцитиниба [9].

К другим НР относятся увеличение концентрации трансаминаз, повышение уровня креатинина, креатинфосфокиназы и липопротеинов высокой и низкой плотности без увеличения индекса атерогенности, что связывают с блокированием эффектов ИЛ6 за счет ингибирования JAK1 [43–45].

Заключение

Таким образом, в настоящее время в рамках совершенствования стратегии лечения РА «до достижения цели» появились новые возможности применения синтетических таргетных БПВП – ингибиторов JAK (ТОФА и барицитиниб), которые, как и ГИБП, оказывают избирательное действие на определенные мишени, но одновременно являются низкомолекулярными синтетическими средствами и, следовательно, не обладают иммуногенностью. Важное достоинство ингибиторов JAK – пероральная форма применения, что гораздо более удобно, чем парентеральное введение ГИБП. Применение таблетированных лекарственных средств может способствовать лучшей приверженности пациентов лечению и существенно снижать его стоимость. Согласно рекомендациям EULAR, опубликованным в 2017 г., ингибиторы JAK могут быть использованы наравне с ГИБП у больных тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на терапию МТ или другими БПВП. В настоящее время продолжают активно разрабатываться селективные в отношении отдельных изоформ ингибиторы JAK, применение которых потенциально может способствовать снижению риска НР. Однако их селективность в отношении различных изоформ JAK является дозозависимой, а преимущество по эффективности и безопасности в сравнении с ТОФА и барицитинибом пока не доказано. Требуется дальнейшее накопление клинического опыта для уточнения места этих препаратов в лечении РА. Несмотря на высокую эффективность ингибиторов JAK, их применение сопряжено с риском возникновения инфекционных процессов, в частности простого герпеса; с нарушением липидного обмена и связанной с ним вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний; повышением уровня печеночных ферментов и креатинина, что требует мониторингования. Безопасность ингибиторов JAK может быть повышена с помощью использования биомаркеров для выявления лиц, генетически предрасположенных к развитию тяжелых НР на фоне терапии этими препаратами.

Следует констатировать, что ингибиторы сигнальных молекул могут стать следующим краеугольным камнем в терапии РА. Полученные за последние годы фундаментальные знания об этих препаратах дают основания для изучения их эффективности при ряде аутоиммунных (включая

ОБЗОРЫ

Таблица 3. НР на фоне терапии различными ингибиторами JAK [9]

Ингибиторы JAK (мишени)	ТОФА (JAK1, JAK3)	Барicitиниб (JAK1, JAK2)	Пемфитиниб (JAK1, JAK2)	Филготиниб (JAK1)	Упадациниб (JAK1)	Делемомтиниб (JAK3)
НР						
Серьезные инфекции на 100 пациенто-лет, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,7 [2,5; 2,9]	2,9 [2,5; 3,4]				
<i>Herpes zoster</i> на 100 пациенто-лет, медиана	3–4	3–4				
Злокачественные опухоли, на 100 пациенто-лет Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,8; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]				
Лимфомы на 100 пациенто-лет, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1; 0,2]	0,09 [0,03; 0,19]				
Немеланомный рак кожи на 100 пациенто-лет, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,5; 0,7]	0,84 [0,2; 0,5]				
Гастроинтестинальные перфорации на 100 пациенто-лет, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,11 [0,07; 0,17]	0,05 [0,01; 0,13]				
Вензные тромбозы/ТЭЛА на 100 пациенто-лет, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,2 [0; 0,4]	0,5 [0,3; 0,7]				
Лабораторные изменения						
Гемоглобин, г/дл (M±β)	+0,47±0,05 (5 мг/сут) +0,28±0,05 (10 мг/сут)	-0,17	Снижение	Повышение	Снижение на высоких дозах	Повышение
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /мм ³ (M±β)	-1,09±01 (5 мг/сут) -1,49±0,1 (10 мг/сут)	-1,08±0,07	Снижение	Снижение	Снижение	Снижение на высоких дозах
Лимфоциты, ·10 ⁹ /мм ³ (M±β)	-0,24±0,03 (5 мг/сут) -0,36±0,03 (10 мг/сут)	-0,01 (2 мг/сут) -0,05 (4 мг/сут)	Снижение	Без изменений (у некоторых пациентов развивается лимфопения)	Снижение	Снижение
Тромбоциты	-30%	Повышение	Снижение	Снижение	Нет данных	Нет данных
Печеночные трансаминазы	Повышение	Повышение	Повышение на высоких дозах	Повышение	Повышение	Повышение
Холестерин	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение
Креатинин	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение
Креатинфосфокиназа	Повышение	Повышение	Повышение	Нет данных	Повышение	Повышение
Примечание. ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии.						

О Б З О Р Ы

псориаз, ПсА, ЯК, БК, системную красную волчанку, ювенильный артрит, гигантоклеточный артериит, atopический дерматит) и миелолиферативных заболеваний, а также состоянии после трансплантации.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают

точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мазуров ВИ, Лила АМ, Зоткин ЕГ, редакторы. Клиническая ревматология. Москва: ФОЛИАНТ; 2005. 515 с. [Mazurov VI, Lila AM, Zotkin EG, editors. *Klinicheskaya revmatologiya* [Clinical rheumatology]. Moscow: FOLIANT; 2005. 515 p.]
2. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: Руководство для врачей. Москва: Е-нот; 2017. 528 с. [Mazurov VI, Trofimov EA. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok: Rukovodstvo dlya vrachei* [Rheumatology. Pharmacotherapy without mistakes: A guide for doctors]. Moscow: E-noto; 2017. 528 p.]
3. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимова ТН, Трофимов ЕА. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. Санкт-Петербург: Медфорум; 2017. 138 с. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimova TN, Trofimov EA. *Rannii revmatoidnyi artrit: sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya* [Early rheumatoid arthritis: modern possibilities of diagnosis and treatment]. Saint-Petersburg: Medforum; 2017. 138 p.]
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
5. Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.]
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6.
7. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178. Epub 2015 Aug 14.
8. Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019 Jan;18(1):93-106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003. Epub 2018 Nov 5.
9. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):953-962. doi: 10.1093/rheumatology/key339.
10. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. 10.1038/nrd.2017.201
11. 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 Apr;77(5):521-546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
12. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol*. 2018 Sep;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.SRI0218-084R. Epub 2018 Jul 12.
13. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
14. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
15. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178. Epub 2015 Aug 14.
16. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2611-2620. doi: 10.1007/s10067-018-4199-7. Epub 2018 Jul 13.
17. Shi JG, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014 Dec;54(12):1354-61. doi: 10.1002/jcph.354.
18. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
19. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178. Epub 2015 Aug 14.
20. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr;13(4):234-243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23. Epub 2017 Mar 2.
21. Strand V, Kavanaugh A, Kivitz AJ, et al. Long-Term Radiographic and Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan Post-hoc Analyses. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):341-353. doi: 10.1007/s40744-018-0113-7. Epub 2018 May 14.
22. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
23. 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 Jul 29;390(10093):457-468. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5. Epub 2017 Jun 16.

ОБЗОРЫ

24. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib inpatients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
25. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1; 58(Supplement_1):i17-i26. doi: 10.1093/rheumatology/key225.
26. Roman Muller. Jak inhibitors in 2019, synthetic review in 10 points. *Eur J Intern Med*. 2019 Aug;66:9-17. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.022. Epub 2019 Jun 6.
27. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in a phase IIb study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec;68(12):2857-2866. doi: 10.1002/art.39808.
28. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is ineffective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomized, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):998-1008. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210104. Epub 2016 Dec 19.
29. Genovese MC, Greenwald M, Coddling C, et al. Peficitinib, a JAK inhibitor, in combination with limited conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):932-942. doi: 10.1002/art.40054.
30. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):334-43. doi: 10.1002/art.38949.
31. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2. Epub 2018 Jun 18.
32. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2513-2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4. Epub 2018 Jun 18.
33. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55(6):590-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
34. 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 Jul; 76(7):1253-1262. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457. Epub 2017 Jan 31.
35. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis. ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego: 38 November 2017. Abstr. 511.
36. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib. Clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Oct;69(10):1960-1968. doi: 10.1002/art.40189. Epub 2017 Sep 6.
37. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Oct;69(10):1969-1977. doi: 10.1002/art.40187. Epub 2017 Sep 6.
38. Weinblatt M, Taylor PC, Burmester G, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego: 38 November 2017. Abstr. 499
39. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2612-2617. doi: 10.1002/art.39761.
40. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: an integrated analysis. European League Against Rheumatism (EULAR). London; 8–11 June 2016. Poster THU0166.
41. Schulze-Koops H, Strand V, Nduka C, et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan;56(1):46-57. doi: 10.1093/rheumatology/kew329. Epub 2016 Oct 22.
42. Kremer JM, Checn L, Saifan CG, et al. Analysis of neutrophils, lymphocytes, and platelets in pooled phase 2 and phase 3 studies of baricitinib for rheumatoid arthritis. European League Against Rheumatism (EULAR). Madrid; 14–17 June 2017. Poster 1325.
43. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):71-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.004. Epub 2016 Mar 9.
44. Isaacs JD, Zuckerman A, Krishnaswami S, et al. Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 25;16(4):R158. doi: 10.1186/ar4673.
45. McInnes IB, Kremer J, Emery P, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase 2 and phase 3 baricitinib studies. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract No. 3023.

Поступила 12.09.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Пфайзер Инновации».