



Клинические профили ингибиторов JAK в терапии ревматоидного артрита

На сегодняшний день поиск новых методов лечения ревматоидного артрита продолжается.

Одним из наиболее перспективных направлений считается модуляция внутриклеточных сигнальных путей. К препаратам, воздействующим на таковую, относятся ингибиторы JAK. Возможностям применения препаратов с новым механизмом действия в терапии ревматоидного артрита был посвящен симпозиум компании AbbVie в рамках Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra» (24 октября 2019 г.). Ведущие мировые и российские эксперты в области ревматологии обсудили современные методы лечения ревматоидного артрита, обменялись опытом применения ингибиторов JAK у таких пациентов. В ходе симпозиума развернулась оживленная интерактивная дискуссия с участием спикеров и аудитории.



Д.м.н., профессор
А.М. Лиля

Как отметил директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), д.м.н., профессор Александр Михайлович ЛИЛЯ, еще тридцать лет назад воспаление при ревматоидном артрите было

Ремиссия при ревматоидном артрите: ожидания и реальность

сложно контролировать. В последние годы ситуация значительно изменилась, что прежде всего связано с пересмотром парадигмы лечения, появлением новых препаратов, надежных инструментов для ранней диагностики и оценки эффективности терапии. В частности, внедрена стратегия «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target), спектр лекарственных средств пополнили генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП). Сегодня удается не только контролировать воспаление, предотвращать деструкцию суставов, но и достигать ремиссии уже в первые три месяца лечения^{1,2}.

Безусловно, достижение ремиссии обуславливает улучшение функционального статуса и качества жизни пациентов с ревматоидным артритом³. Быстрое достижение ремиссии ассоциируется с длительным сохранением трудоспособности и снижением количества случаев выхода на пенсию по инвалидности⁴. Кроме того, это важно для улучшения отдаленных исходов. Так, наименьшая кумулятивная частота ортопедических операций наблюдается среди пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания⁵.

В настоящее время для оценки активности заболевания наряду с DAS (Disease Activity Index) и DAS 28 применяются SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity

¹ 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. Vol. 75. № 8. P. 1428–1437.

² Smolen J.S., Aletaha D., Barton A. et al. Rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Dis. Primers. 2018. Vol. 4. ID 18001.

³ Radner H., Smolen J.S., Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16. № 1. ID R56.

⁴ Puolakka K., Kautiainen H., Möttönen T. et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 1. P. 36–41.

⁵ Nikiphorou E., Norton S., Young A. et al. Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 12. P. 2080–2086.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

Index). CDAI в отличие от SDAI не предполагает определения уровня С-реактивного белка (СРБ)⁶. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR), для оценки ремиссии также следует использовать критерии Boolean. Boolean-ремиссия – самый строгий вариант ремиссии: в любой момент времени число

болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1 , число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1 , общая оценка заболевания пациентом ≤ 1 балла, уровень СРБ ≤ 1 мг/дл⁶.

Согласно данным шведского регистра, более половины пациентов не достигают стойкой ремиссии, несмотря на внедрение современных методов терапии⁷.

В рекомендациях EULAR по лечению ревматоидного артрита отмечена необходимость применения ГИБП в комбинации с БПВП.

Однако в реальной клинической практике до 30% пациентов с ревматоидным артритом получают ГИБП в виде монотерапии⁸. Среди причин этого можно выделить плохую переносимость терапии, желание снизить лекарственную нагрузку.

В заключение профессор А.М. Лиля подчеркнул, что в связи с внедрением в клиническую практику новых методов терапии достижение стойкой ремиссии становится реальной задачей.

Какие пациенты получают наибольшую пользу от назначения JAK-ингибиторов

В рамках дискуссии ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н. Елена Андреевна ГАЛУШКО отметила, что ведение больных ревматоидным артритом предполагает комплексный подход с учетом особенностей течения болезни, факторов риска, сопутствующих заболеваний и личностных особенностей, и привела несколько примеров из клинической практики. *Клинический случай 1.* Пациентка И., 56 лет.

Из анамнеза: дебют заболевания в ноябре 2016 г. с поражением коленных суставов и мелких суставов кистей. Усиление симптомов в феврале 2017 г. – выраженная клиническая активность заболевания, припухлость и болезненность суставов. Общее состояние по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм. По DAS 28 – 5,74 балла. В соответствии с рекомендациями по лечению ревматоидного артрита инициирована терапия метотрексатом 25 мг/нед подкожно и метилпреднизолоном 4 мг/сут. На фоне терапии достаточно быстро достигнута ремиссия: в июне

2017 г. DAS 28 – 2,37 балла. Поэтому дозу метилпреднизолона сначала снизили, затем его прием отменили. В марте 2018 г. пациентка была госпитализирована в отделение областной клинической больницы с обострением. Общее состояние здоровья – 80 мм по ВАШ. DAS 28 – 6,75 балла.

Назначена терапия этанерцептом в комбинации с метотрексатом 20 мг/нед и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

В сентябре 2018 г. при динамическом наблюдении отмечены умеренная активность ревматоидного артрита, выраженное уменьшение болезненности суставов, снижение острофазовых показателей. Общее состояние здоровья – 18 мм по ВАШ. DAS 28 – 3,44 балла.

В марте 2019 г. пациентка поступила в клинику НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Больная жаловалась на ухудшение состояния за период лечения этанерцептом и метотрексатом, в частности боль в четырех суставах (коленный и мелкие суставы кистей), припухлость одного сустава. Общее состояние здоровья – 30 мм по ВАШ, DAS 28 – 4,05 балла. Скорость оседания эрит-



Д.м.н.
Е.А. Галушко

роцитов (СОЭ) – 22 мм/ч, уровень СРБ – 12 г/л.

Клинический диагноз на момент госпитализации: ревматоидный артрит, позитивный по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), развернутая клиническая стадия, умеренная активность заболевания, неэрозивный (рентгенологическая стадия 2а), функциональный класс 2. По мнению докладчика и большинства слушателей, в данном клиническом случае наиболее оптимальной тактикой является назначение ингибитора янус-киназы (Janus Kinases – JAK), поскольку ведущий клинический симптом – боль. Ингибиторы JAK доказали эффективность в отношении снижения

⁶ Felton D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 3. P. 573–586.

⁷ Einarsson J.T., Willim M., Ernestam S. et al. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden // Rheumatology. 2019. Vol. 58. № 2. P. 227–236.

⁸ Detert J., Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis // Biologics. 2015. Vol. 9. P. 35–43.



Научно-практическая конференция «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra»

активности ревматоидного артрита и быстрого купирования болевого синдрома у таких больных.

Клинический случай 2. Пациентка А., 38 лет.

Из анамнеза: острый дебют заболевания в октябре 2018 г. Поражены практически все мелкие суставы кистей и стоп, коленные суставы. ЧБС – 13, ЧПС – 9. СОЭ – 56 мм/ч, уровень СРБ – 26 мг/л. DAS 28 – 6,94 балла.

В лечебном учреждении по месту жительства назначена терапия: преднизолон 10 мг/сут, метотрексат 20 мг/нед, фолиевая кислота 7 мг/нед, гидроксихлорохин 400 мг/сут, нестероидный противовоспалительный препарат.

Через шесть месяцев терапии активность заболевания сохранялась: боль, скованность и припухлость суставов. Кроме того, на фоне приема метотрексата развилась диффузная алопеция, нейтропения. Отмечено также изменение лабораторных показателей, в частности снижение уровня лейкоцитов.

Пациентка поступила в клинику НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой через девять месяцев от начала заболевания.

На момент госпитализации наблюдалась болезненность и припухлость суставов. Общее состояние здоровья – 60 мм по ВАШ. DAS 28 – 5,75 балла. Повышенные СОЭ, уровень СРБ.

Проведена рентгенография суставов кистей и стоп. Поставлен диагноз: ревматоидный артрит, позитивный по ревматоидному фактору и АЦЦП, развернутая клиническая стадия, высокая активность болезни, эрозивный (рентгенологическая стадия 2б), функциональный класс 2.

В связи с тяжестью воспалительного процесса и развитием нежелательных явлений метотрексат был отменен и назначен ингибитор JAK. Таким образом, использование современных таргетных препаратов в ряде случаев может иметь преимущества перед традиционными схемами лечения, констатировала Е.А. Галушко.



Д.м.н., профессор
А.В. Гордеев

В продолжение темы заведующий лабораторией ранних артритов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Андрей Викторович ГОРДЕЕВ напомнил слушателям, что семейство JAK включает четыре представителя: JAK-1, JAK-2, JAK-3 и тирозинкиназу 2 (Tyrosine Kinase 2 – TYK-2). JAK-1, JAK-2, JAK-3 и TYK-2 участвуют в передаче сигналов от цитокинов и факторов роста. Каждый рецептор цитокина или фактора роста связан с несколькими представителями семейства JAK. Известно, что такие цитокины и факторы роста, как интерлейкин

Селективное ингибирование JAK-1 при ревматоидном артрите: оптимальное соотношение эффективности и безопасности

(ИЛ) 6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон, задействованы в патогенезе ревматоидного артрита⁹.

Зависимое от аденозинтрифосфорной кислоты ингибирование молекул JAK прерывает внутриклеточные процессы, необходимые для передачи сигналов от целого ряда цитокинов. Ингибирование JAK-1 способствует уменьшению воспаления и защите суставов, JAK-2 может уменьшить воспаление посредством ингибирования ГМ-КСФ, но усилить анемию. В свою очередь ингибирование JAK-3 позволяет снизить число естественных киллеров и других иммунных клеток, что приводит к уменьшению защитных функций организма. TYK-2 может влиять на созревание клеток, участвующих во врожденном и адаптивном иммунитете, и уменьшать аутоиммунные факторы.

Благодаря открытиям в области биологической терапии, которыми ознаменовался XXI в., появилась

возможность таргетного воздействия на цитокины и их рецепторы (ГИБП), на медиаторы или ферменты трансдукции (ингибиторы JAK или ингибиторы фосфодиэстеразы 4).

Ингибиторы JAK – таргетные селективные малые молекулы. Селективность ингибирования зависит от относительной активности, дозы и экспозиции. При увеличении экспозиции профиль ингибирования может расширяться.

В основу разработки селективности по отношению к JAK-1 легла гипотеза, что таковая потенциально позволит расширить терапевтическое окно. Последнее определяется соотношением пользы и риска препарата. Селективность JAK-1 – идентификация терапевтической дозы, при которой будет селективно ингибироваться JAK-1 при оптимальном соотношении «польза/риск». Потенциально при адекватной дозе терапевтическое окно будет находиться на плато эффективности при минимальном воздей-

⁹ Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., O'Shea J.J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases // Nat. Rev. Rheumatol. 2016. Vol. 12. № 1. P. 25–36.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

ствии на сигналы, опосредуемые JAK-2 и -3¹⁰.

По сравнению с неселективными ингибиторами JAK селективные характеризуются максимальным терапевтическим эффектом без превышения допустимой токсичности. Препарат упадацитиниб – ингибитор JAK-1. Упадацитиниб отличают четыре уникальные характеристики, обеспечивающие высокую аф-

финность и селективность в отношении JAK-1.

Согласно результатам клинического исследования SELECT-COMPARE, комбинированная терапия упадацитинибом и метотрексатом характеризовалась достоверно более высоким уровнем ремиссии по сравнению с адалимумабом и метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом по

всем основным индексам оценки активности заболевания (DAS 28, SDAI, CDAI, Boolean)¹¹.

Завершая выступление, профессор А.В. Гордеев отметил, что клинические данные подтверждают возможности упадацитиниба в поддержании контроля заболевания у пациентов с ревматоидным артритом, а также лучшее соотношение «польза/риск».

Возможности таргетной терапии в достижении ремиссии ревматоидного артрита: обзор клинических профилей JAK-ингибиторов

С заключительным докладом о таргетной терапии ревматоидного артрита выступил специалист лаборатории ревматологии отдела внутренней медицины Медицинского университета Вены (Австрия), д.м.н. Даниэль АЛЕТАХА. Он заявил, что достижение стойкой ремиссии является основной целью терапии ревматоидного артрита. Современная концепция достижения ремиссии предполагает раннее начало активной терапии для предотвращения дальнейшего повреждения и функционального нарушения суставов. Как уже упоминалось, для установления ремиссии разработаны специальные шкалы и индексы. В 2010 г. в рекомендациях ACR/EULAR приняты единые критерии для клинических исследований и клинической практики. В клинических исследованиях рекомендовано использовать Boolean-критерии и SDAI, в клинической практике – Boolean-критерии и CDAI¹².

Почему DAS 28 потерял свою актуальность? Группа пациентов с ревматоидным артритом неоднородна. В ряде случаев при использовании данного индекса подсчет ЧПС и ЧБС затруднен, он недостаточно объективен и не позволяет выявить воспаление суставов. В частности, больные, достигшие ремиссии по DAS 28, могут иметь более высокую остаточную воспалительную активность¹³. У 30–40% пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, сохраняются болезненность и припухлость суставов. «При оценке активности ревматоидного артрита по SDAI или CDAI такой проблемы не существует», – уточнил Д. Алетаха. Кроме того, значения DAS зависят от острофазовых показателей – СОЭ, уровня СРБ. Последние могут снижать активность заболевания¹⁴.

Согласно данным ряда исследований, наступление ремиссии по DAS 28 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне таргетной



Д.м.н.
Д. Алетаха

терапии наступает быстрее, чем при использовании стандартной терапии ГИБП.

Ремиссия ревматоидного артрита, согласно строгим критериям, предполагает не только низкую активность заболевания, но и улучшение общей оценки состояния здоровья, то есть таких показателей, как физическая функциональность, физическое и психическое состояние, отсутствие боли, энергичность, социальное функционирование, эмоциональное состояние. Кроме того, учитывается наличие коморбидности. Установлено, что показатели сер-

¹⁰ Parmentier J.M., Voss J., Graff C. et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494) // BMC Rheumatol. 2018. Vol. 2. ID 23.

¹¹ Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V. et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. № 11. P. 1454–1462.

¹² Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 3. P. 404–413.

¹³ Schoels M., Alasti F., Smolen J.S., Almeta D. Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition // Arthritis Res. Ther. 2017. Vol. 19. № 1. P. 155.

¹⁴ Fleischmann R.M., van der Heijde D., Gardiner P.V. et al. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable // RMD Open. 2017. Vol. 3. № 1. P. e000382.



Научно-практическая конференция «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra»

Применение тсБПВП – новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита. Такие препараты оказывают селективное воздействие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT. Внутриклеточный сигнальный путь JAK/STAT относится к провоспалительным сигнальным путям, опосредующим действие цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита. В отличие от ГИБП ингибиторы JAK представляют собой низкомолекулярные вещества. Они избирательно воздействуют на внутриклеточные мишени и не обладают иммуногенностью

речно-сосудистого риска, например повышенное артериальное давление, снижаются у пациентов, достигших состояния ремиссии. По мнению исследователей, ремиссия влияет на сердечно-сосудистые риски у пациентов с ревматоидным артритом. Следовательно, лечение до достижения цели имеет преимущества в контроле заболевания в частности и сохранении здоровья в целом¹⁵.

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита включает назначение болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов – синтетических и биологических БПВП. К синтетическим БПВП относят традиционные препараты (метотрексат и др.) и таргетные – ингибиторы JAK.

Применение тсБПВП – новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита. Такие препараты оказывают селективное воздействие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Внутриклеточный сигнальный путь JAK/STAT относится к провоспалительным сигнальным путям, опосредующим

действие цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита. В отличие от ГИБП ингибиторы JAK представляют собой низкомолекулярные вещества. Они избирательно воздействуют на внутриклеточные мишени и не обладают иммуногенностью. Ингибиторы JAK снижают активность ряда цитокинов, поэтому демонстрируют лучший эффект при лечении гетерогенных заболеваний.

Согласно результатам исследования SELECT-COMPARE, у пациентов, получавших упадацитиниб один раз в сутки в дозе 15 мг в комбинации с метотрексатом, через 48 недель положительная динамика в отношении симптомов ревматоидного артрита по ACR 20/50/70 и SDAI сохранялась¹¹. Таким образом, было доказано превосходство упадацитиниба в сочетании с метотрексатом над терапией плацебо с метотрексатом, адалимумабом и метотрексатом. Кроме того, терапия упадацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом умеренной и высокой активности характеризовалась благоприятным профилем безопасности.

О возможности применения малых молекул в лечении ревматоидного артрита в рекомендациях EULAR указывалось на протяжении нескольких лет. В 2013 г. для лечения ревматоидного артрита рекомендованы традиционные синтетические БПВП, глюкокортикостероиды, ГИБП, тсБПВП. При этом только в третьей линии терапии, как минимум после одного биологического препарата, были показаны ингибиторы JAK (тофацитиниб). В рекомендациях EULAR 2016 г. отмечено, что в отсутствие ответа на метотрексат, при наличии прогностически неблагоприятных факторов необходимо добавить ГИБП или тсБПВП (ингибитор JAK) уже во второй фазе терапии. На сегодняшний день группа экспертов работает над новой версией рекомендаций. В обновленных рекомендациях метотрексат останется первым болезнь-модифицирующим препаратом. Однако значительно изменится роль тсБПВП. Прежде всего биологические препараты утратят превосходство над таргетными БПВП. Пациентам с ревматоидным артритом в отсутствие эффекта от предыдущей терапии можно будет назначать ГИБП или таргетные синтетические БПВП. По мнению экспертов, любые варианты таргетной терапии можно сочетать с традиционным лечением. Исключение может быть сделано для пациентов, ранее не получавших традиционных синтетических БПВП или имеющих противопоказания для применения метотрексата. В такой ситуации могут быть назначены ингибиторы JAK в виде монотерапии.

В заключение Д. Алетаха еще раз подчеркнул, что ремиссия является основной целью лечения ревматоидного артрита, так как ее достижение способно улучшить течение и исходы не только основного заболевания, но и сопутствующих. Перспективными опциями в этом отношении являются ингибиторы JAK. ☼

¹⁵ Provan S.A., Semb A.G., Hisdal J. et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 5. P. 812–817.