

# Оглавление

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	5
<b>ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ</b>	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	7
<b>ГЛАВА 1. Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита</b>	12
<b>ГЛАВА 2. Основные направления биологической терапии в ревматологии</b>	29
2.1. Нейтрализация фактора некроза опухоли $\alpha$	29
2.1.1. Нейтрализация фактора некроза опухоли $\alpha$ моноклональными антителами	31
2.1.1.1. Инфликсимаб	31
2.1.1.2. Адалimumаб	59
2.1.1.3. Голимумаб	73
2.1.1.4. Цертолизумаб пегол	77
2.1.2. Нейтрализация фактора некроза опухоли $\alpha$ растворимыми рецепторами: препарат этанерцепт	80
2.1.3. Обобщенная характеристика ингибиторов фактора некроза опухоли $\alpha$	92
2.2. Нейтрализация активности интерлейкина-1	135
2.2.1. Анакинра	136
2.2.2. Рилонацепт	141
2.2.3. Канакинумаб	141
2.2.4. Гевокизумаб	142
2.3. Анти-В-клеточная терапия: препарат ритуксимаб	143
2.3.1. Новые анти-В-клеточные биологические препараты	177
2.4. Торможение взаимодействия иммунокомпетентных клеток	180
2.4.1. Абатацепт	181
2.4.2. Алефацепт	190
2.4.3. Эфализумаб	191
2.5. Блокирование интерлейкина-6	191
2.5.1. Тоцилизумаб	192
2.5.2. Клазакизумаб	205
2.6. Нейтрализация интерферонов	206
2.6.1. Нейтрализация интерферона- $\gamma$	207
2.6.2. Нейтрализация интерферона- $\alpha$	213

2.7. Генная терапия	213
2.8. Другие принципы и методы биологической терапии	215
2.8.1. Блокирование рецептора интерлейкина-2	216
2.8.2. Торможение активности интерлейкина-5: препарат меполизумаб	217
2.8.3. Нейтрализация интерлейкина-15	217
2.8.4. Блокирование интерлейкина-17: препарат секукинумаб	218
2.8.5. Нейтрализация интерлейкинов-12 и 23: препарат устекинумаб	219
2.8.6. Блокирование хемокинов	219
2.8.7. Блокирование молекул адгезии	220
2.8.8. Торможение ангиогенеза	221
2.8.9. Нейтрализация нервного фактора роста: препарат танезумаб	222
2.8.10. Нейтрализация иммуноглобулина E: препарат омализумаб	223
2.8.11. Биологические препараты, влияющие на костный метаболизм	224
2.8.11.1. Нейтрализация лиганда рецептора RANK: препарат деносумаб	224
2.8.11.2. Блокирование склеростина: препарат ромосозумаб	225
2.8.12. Торможение функции CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов	225
2.8.13. Низкомолекулярные препараты — блокаторы фундаментальных биологических процессов	227
2.8.13.1. Ингибиторы тирозинкиназ тофацитиниб и фостаматиниб	227
2.8.13.2. Ингибитор фосфодиэстеразы препарат апремиласт	233
2.8.14. Биологические методы и препараты с сомнительной или неподтвержденной эффективностью	233
<b>ГЛАВА 3. Место биологической терапии в современной ревматологии</b>	<b>236</b>
3.1. Некоторые теоретические выводы из анализа результатов биологической терапии ревматических заболеваний	254
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>264</b>

## Основные направления биологической терапии в ревматологии

Как уже указывалось, биологическая терапия в ревматологии для торможения аутоиммунного и воспалительного процессов использует и отчасти имитирует механизмы функционирования основных физиологических систем организма. Ниже анализируются ее конкретные направления и методы.

### 2.1. Нейтрализация фактора некроза опухоли $\alpha$

Идея С.В. Скурковича о целесообразности блокирования цитокинов (в том числе ФНО- $\alpha$ ) в терапевтических целях с течением времени получила широкое подтверждение. В синовиальной мембране больных РА независимо от стадии болезни и проводимого лечения были обнаружены (хотя и в разных количествах) практически все известные цитокины [256]. Такой результат свидетельствовал о том, что, в отличие от экспериментальных условий с однократным воздействием антигена или митогена, при данном заболевании продукция цитокинов происходит постоянно и тем самым может быть одной из ключевых причин хронического воспаления. Это положение было подтверждено опытами *ex vivo*, в которых культивируемая ревматоидная синовиальная ткань обнаруживала спонтанную длительную выработку цитокинов без какой-либо внешней стимуляции [135]. На этой экспериментальной модели M. Feldmann и соавт. изучали особенности продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1), в значительной степени ответственного за деструкцию хряща и кости при РА. Было известно, что его продукция испытывает определенное влияние целого ряда других цитокинов — ИФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ГМ-КСФ и др. Большой неожиданностью для исследователей явился тот факт, что биологическая активность ИЛ-1



была значительно снижена после применения антитела лишь к одному из указанных цитокинов — ФНО- $\alpha$  [121]. Более того, введение в тканевую культуру антител к ФНО- $\alpha$  тормозило выработку также других провоспалительных цитокинов — ИЛ-6, ИЛ-8 и ГМ-КСФ. Эти результаты привели к предположению, что выработка провоспалительных цитокинов происходит в значительной степени координированно и среди них существует определенная иерархия, в которой ключевую роль могут играть ФНО- $\alpha$  и в меньшей степени ИЛ-1. Последние два цитокина становились тем самым очевидной терапевтической мишенью, что намечало новые практические подходы к лечению РА. Эта концепция по сравнению с прежними представлениями была прогрессивной, т. к. ранее считалось, что провоспалительные цитокины оказывают тождественный эффект и действуют в основном независимо, повторяя и «перекрывая» эффекты друг друга. С такой точки зрения использование антицитокиновой терапии казалось проблематичным, поскольку одновременная нейтрализация всех провоспалительных цитокинов по отдельности представлялась нереальной. В настоящее время можно считать, что обе эти точки зрения недостаточно соответствуют действительности. Более вероятно, что даже при одном и том же заболевании иммуновоспалительный процесс у конкретного пациента в наибольшей степени определяется активностью какого-либо одного цитокина, причем у разных больных или на разных этапах болезни речь может идти о различных цитокинах.

Выделение главных провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО- $\alpha$ ) поставило вопрос о перспективности их блокирования в терапевтических целях, что вначале подтвердилось в экспериментальных условиях. На одной из экспериментальных моделей РА — коллагеновом артрите — было показано, что применение антител к ФНО- $\alpha$  уменьшает проявления артрита и суставную деструкцию, в том числе при назначении этих антител на фоне уже полностью развившегося заболевания [827, 904]. Полученные результаты послужили основанием для применения моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  в клинической практике у больных РА. В дальнейшем такие антитела стали одним из главных инструментов биологической терапии. Первое из них было только химерным, т. е. состояло приблизительно на  $\frac{3}{4}$  из человеческого белка и на  $\frac{1}{4}$  из чужеродного (мышинного). В дальнейшем удалось создать гуманизированные (состоящие из человеческого белка более чем на 90 %) и полностью человеческие моноклональные антитела. Такие различия имеют практическое значение, поскольку организм пациента может вы-

рабатывать нейтрализующие антитела против указанных препаратов и вероятность этого тем выше, чем больше чужеродного белка во вводимом препарате. Одновременно с применением первого моноклонального антитела к ФНО- $\alpha$  для нейтрализации этого цитокина были использованы также его растворимые рецепторы.

## 2.1.1. Нейтрализация фактора некроза опухоли $\alpha$ моноклональными антителами

### 2.1.1.1. Инфликсимаб

Одним из первых биологических препаратов, блокирующих эффекты ФНО- $\alpha$ , был инфликсимаб (ремикейд), который в настоящее время широко используется в ревматологии. Он представляет собой химерное моноклональное антитело к ФНО- $\alpha$ , состоящее на 75 % из человеческого белка и на 25 % — из мышинного. Варибельная часть молекулы, включающая область связывания с антигеном (т. е. с ФНО- $\alpha$ ), состоит именно из мышинного белка. Инфликсимаб с высокой специфичностью связывается как с растворимым, так и с мембраносвязанным ФНО- $\alpha$  (но не с ФНО- $\beta$ , известным также как лимфотоксин- $\alpha$  и имеющим, по-видимому, меньшее биологическое значение).

Препарат выпускается в виде таблеток из лиофилизированного порошка в флаконах 20 мл. Одна таблетка содержит 100 мг инфликсимаба. Перед введением препарат растворяется в 10 мл стерильной воды для инъекций с помощью шприца, снабженного иглой (вода вводится во флакон через резиновую крышку). Лиофилизированная таблетка полностью растворяется в течение 5 мин, ее растворению способствуют осторожные вращения флакона. После этого инфликсимаб вводится обычно по 200–400 мг (из ориентировочного расчета 3–5 мг/кг) в 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 2 ч. Некоторые авторы считают, что при хорошей переносимости первых трех инфузий последующие введения инфликсимаба могут проводиться в течение 1 ч [862]. При развитии нетяжелых побочных эффектов длительность введения рекомендуют удлинять до 3–4 ч, что рассматривается ниже, в разделе, посвященном переносимости препарата.

Конкретные эффекторные пути лечебного действия инфликсимаба активно изучаются, но уточнены не до конца. Благодаря блокированию ФНО- $\alpha$  происходит уменьшение продукции медиаторов воспаления (простагландинов, кислородных радикалов и др.) и сни-



жение активности металлопротеиназ (в частности, коллагеназы), участвующих в деструкции суставных тканей. У больных РА происходит также снижение активности комплемента [249].

Изучению механизма действия инфликсимаба в клинических условиях, т. е. не в эксперименте, а на «человеческом уровне», пока уделялось явно недостаточное внимание. Мы проанализировали влияние этого препарата на субпопуляции лимфоцитов, играющие существенную роль в иммунных и воспалительных реакциях, и на уровень фактора множественной лекарственной устойчивости — гликопротеина P (Pgp170) [9].

Оказалось, что под влиянием анти-ФНО- $\alpha$ -терапии не изменилось содержание в крови таких основных субпопуляций лимфоцитов, как CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и ряд других. В то же время содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии ICAM-1 (CD54), достоверно снизилось, что может способствовать уменьшению воспалительных реакций. Прямого влияния на другие молекулы адгезии не было выявлено, но корреляционный анализ позволил установить обратную связь между эффектом терапии и экспрессией молекулы адгезии CD11b, так же как между эффектом лечения и экспрессией CD56, участвующей в адгезии естественных киллеров. Таким образом, есть основания полагать, что торможение экспрессии молекул адгезии может быть одним из механизмов противовоспалительного действия инфликсимаба.

В то же время было отмечено значительное уменьшение экспрессии лимфоцитарных активационных антигенов CD25, CD26 и HLA-DR, что может свидетельствовать об определенном торможении влияния также на собственно иммунный процесс.

Содержание фактора множественной лекарственной устойчивости Pgp170 достоверно не изменилось, хотя обнаружило явную тенденцию к снижению. Последнее обстоятельство заслуживает внимания, т. к. уменьшение уровня Pgp170 могло бы свидетельствовать о возможности повышения эффективности обычных методов терапии после лечения инфликсимабом.

Гистологическое исследование биопсированных синовиальных мембран у больных РА, леченных инфликсимабом, позволило установить, что уже через 48 ч после назначения этого препарата клеточная инфильтрация синовию существенно уменьшается. Работа C. Wijbrandts и соавт. показала, что этот эффект не является результатом апоптоза — признаков его индукции не было отмечено ни в моноцитах и лимфоцитах периферической крови, ни в клетках воспаленной синовию. В связи с этим можно предположить, что умень-

шение клеточной инфильтрации ревматоидной синовиальной оболочки под влиянием инфликсимаба является следствием прямого противовоспалительного действия за счет снижения продукции или функции хемокинов, в результате чего уменьшается миграция клеток в зоны воспаления. Этому предположению соответствует достоверное нарастание уровня лимфоцитов в циркулирующей крови уже через час после инфузии инфликсимаба [902].

Интересную особенность эффекта инфликсимаба отметили M. Gonzalez-Gay и соавт. Они нашли, что этот препарат повышает в крови больных РА концентрацию грелина — вещества, которое вырабатывается эпителиальными клетками желудка. Грелин усиливает аппетит и стимулирует продукцию гормона роста гипофизом; он обладает также противовоспалительными свойствами. Авторы данной работы обнаружили, что нарастание в крови больных содержания грелина сочеталось с уменьшением эндотелиальной активации (снижение уровня P-селектина). Этот феномен может свидетельствовать об уменьшении риска сердечно-сосудистой патологии, т. к. именно эндотелиальная дисфункция предрасполагает к ускоренному развитию атеросклероза при РА [332].

Первое же назначение инфликсимаба больным РА в виде единственной внутривенной инфузии обнаружило его заметное лечебное действие и дозовую зависимость. Доза 10 мг/кг обладала существенно более высоким эффектом, чем 1 мг/кг. Помимо заметного клинического улучшения отмечалось быстрое падение уровня СРБ в течение 3 дней [227, 229].

Проведенное позже двойное слепое многоцентровое исследование сравнило эффект разных доз инфликсимаба (1, 3 и 10 мг/кг), назначавшегося в сроки 0, 2, 6, 10 и 14 нед. в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом (7,5 мг/нед.); контролем служила группа больных РА, получавших метотрексат в сочетании с плацебо. Исследование длилось 6 мес. Дозы 3 и 10 мг/кг обнаружили у большинства больных высокий лечебный эффект как при монотерапии, так и при комбинировании с метотрексатом. Степень улучшения на фоне комбинированной терапии была немного выше, и это улучшение сохранялось несколько дольше [544].

После этой работы инфликсимаб рекомендуют применять только в комбинации с метотрексатом. Основанием для этого послужило не столько умеренное нарастание лечебного эффекта в результате данной комбинации, сколько представление о том, что метотрексат тормозит образование антител к инфликсимабу. В ранних исследованиях инфликсимаба было отмечено, что при его назначе-



нии больным РА в дозе 3 мг/кг антитела к нему обнаруживались у 21 % пациентов, а в дозе 10 мг/кг — у 7 %. При комбинировании инфликсимаба с небольшими дозами метотрексата эти показатели существенно снизились, составив 7 и 0 % соответственно [544]. Позже сообщалось, что антитела к инфликсимабу при его комбинировании с метотрексатом обнаруживались у 11–29 % больных РА [519, 909]. Хотя обоснование рассматриваемой схемы кажется логичным, оно тем не менее не представляется исчерпывающим. Прежде всего, тормозящее влияние метотрексата на синтез антител к инфликсимабу требует уточнения и детализации. Еще более важно, что требование обязательного назначения инфликсимаба совместно с метотрексатом лишает врача возможности использовать лечебный потенциал инфликсимаба у больных, которым назначение метотрексата противопоказано.

Одновременно с доказательством лечебного эффекта инфликсимаба при РА было установлено яркое лечебное действие этого антицитокина у пациентов с болезнью Крона, в том числе с наиболее серьезными ее проявлениями [659]. При этом одновременное назначение метотрексата не требуется.

Наиболее крупным испытанием инфликсимаба при РА было длительное многоцентровое двойное слепое исследование, получившее название ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy). Оно включало 428 больных активным и плохо поддающимся стандартной терапии РА, которые лечились метотрексатом без удовлетворительного эффекта [547]. На фоне продолжающегося приема метотрексата им были назначены внутривенные введения инфликсимаба 3 или 10 мг/кг либо плацебо в сроки 0, 2 и 6 нед., а затем каждые 4 или 8 нед. в течение года. Это исследование не только подтвердило высокий лечебный эффект инфликсимаба, но и продемонстрировало значительное торможение им суставной деструкции по рентгенологическим данным. Определенным недостатком данного испытания может считаться назначение инфликсимаба только в сочетании с метотрексатом, в связи с чем затрудняется оценка истинного удельного лечебного эффекта инфликсимаба.

Присоединение инфликсимаба к недостаточно эффективному метотрексату привело к нарастанию частоты положительных результатов в 3 раза. Очевидное уменьшение признаков активности РА при назначении комбинации инфликсимаба и метотрексата произошло у 51,8 % больных, а при продолжении монотерапии метотрексатом — лишь у 17 %. Прогрессирование суставной деструкции

отмечалось только среди получавших метотрексат. При лечении инфликсимабом в сочетании с метотрексатом оно полностью отсутствовало независимо от клинического эффекта терапии [519].

259 больных, вошедших в ATTRACT, продолжали лечение в течение 2 лет. Пациенты, получавшие инфликсимаб, в течение этого срока сохраняли достигнутый ранее положительный эффект. Через 102 нед. лечения 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР20) среди получавших инфликсимаб в сочетании с метотрексатом установлено у 40–48 % больных, а среди лечившихся только метотрексатом — у 16 %. По-прежнему при одновременном назначении инфликсимаба с метотрексатом отмечалось выраженное торможение суставной деструкции по сравнению с монотерапией метотрексатом. Увеличение показателя деструкции по методу Шарпа — ван дер Хейде по сравнению с исходным уровнем составило в этих группах больных соответственно 0,5 и 4,25 [546].

Результаты нашего собственного исследования эффективности и переносимости инфликсимаба показали, что данный препарат существенно расширил возможности лечения пациентов с тяжелой РА, резистентным к лечению классическими базисными препаратами, включая метотрексат [9]. Это проявилось в быстрой и выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспалительного процесса (число воспаленных и болезненных суставов, СОЭ, СРБ) у большинства больных. Отчетливое улучшение часто регистрировалось уже после первой инфузии.

При заключительной оценке терапии очевидный терапевтический эффект был отмечен у 52 % пациентов, закончивших полный 12-месячный курс лечения, и у 60 % при учете больных с преждевременной отменой лечения (вследствие побочных эффектов) на фоне уже развившегося клинического улучшения. У 16 % пациентов была зарегистрирована клиническая ремиссия. Такой результат заслуживает весьма высокой оценки, учитывая, что данные больные ранее длительно лечились метотрексатом без существенного положительного эффекта.

При суммарной оценке результатов у пациентов, завершивших годичный курс комбинированного лечения инфликсимабом и метотрексатом, рентгенологического прогрессирования суставных поражений не отмечалось. Таким образом, присоединение инфликсимаба к ранее недостаточно эффективному метотрексату привело не только к очевидному клиническому улучшению и значительному увеличению функциональных способностей больных РА, но и к торможе-



## 2.8.11. Биологические препараты, влияющие на костный метаболизм

### 2.8.11.1. Нейтрализация лиганда рецептора RANK: препарат деносумаб

Рецептор RANK расположен на поверхности остеокластов. Его лиганд RANKL, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами, синовиальными фибробластами и макрофагами, при взаимодействии с этим рецептором вызывает усиление костной резорбции. Выработка RANKL усиливается под влиянием провоспалительных цитокинов. В соответствии с этими фактами для лечения остеопороза оказалось возможным создать препарат деносумаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело к RANKL, блокирующее его контакт с RANK. Препарат был с успехом применен в 24-месячном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании для противодействия остеопорозу у 412 женщин в менопаузе. Он назначался подкожно в различных дозах: от 6–30 мг 1 раз в 3 мес. до 14–210 мг 1 раз в 6 мес. Лечение деносумабом вызвало снижение показателей повышенного костного обмена. Все дозы привели к увеличению минеральной плотности костей в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и нижней трети лучевой кости. В ряде случаев результаты оказывались лучше, чем при назначении алендроната [513].

J. Brown и соавт. сравнили эффект деносумаба (60 мг каждые 6 мес.) и алендроната (70 мг внутрь 1 раз в неделю) в двойном слепом рандомизированном исследовании у 1189 женщин в менопаузе, имевших выраженную остеопению. Оценивались результаты годичной терапии. Деносумаб оказал существенно более выраженное тормозящее влияние на костный метаболизм. Он достоверно увеличил минеральную плотность костной ткани во всех анализируемых областях, превосходя в этом отношении алендронат [127].

A. Deodhar и соавт. показали, что подкожное введение деносумаба по 60 или 180 мг каждые 6 мес. больным активным эрозивным РА на фоне стабильной дозы метотрексата уже через полгода привело к заметному нарастанию минеральной плотности костей кисти. У получивших 60 мг деносумаба она в среднем увеличилась на 0,81 %, а 180 мг — на 1,97 %, тогда как в группе плацебо уменьшилась на 1,17 %. Увеличение минеральной плотности сохранялось и после 12 мес. лечения. К этому сроку было отмечено также замедление прогрессирования эрозий, особенно выраженное при боль-

шей дозе препарата [208]. На активность РА деносумаб не оказал влияния [175].

Вполне вероятно, что деносумаб окажется полезным для лечения остеопороза при воспалительных ревматических заболеваниях. Планируется его многоцентровое исследование у больных РА с возможным завершением в 2018 г.

### 2.8.11.2. Блокирование склеростина: препарат ромосозумаб

Биологический препарат для лечения остеопороза ромосозумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к склеростину. Этот гликопротеин, вырабатываемый остеоцитами, тормозит функцию остеобластов и поэтому может способствовать развитию остеопороза. Ромосозумаб применяется подкожно 1 раз в месяц в дозах 70, 140 или 210 мг либо 1 раз в 3 мес. по 140 или 210 мг. В 12-месячном двойном слепом рандомизированном исследовании он существенно увеличил минеральную плотность кости в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра у женщин в периоде менопаузы. При ревматических заболеваниях препарат пока не применялся [567].

## 2.8.12. Торможение функции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов

Ключевая роль CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в развитии иммунных и аутоиммунных реакций явилась основанием для ряда попыток заблокировать функцию этих клеток с целью прервать или замедлить аутоиммунный ревматоидный процесс. При взаимодействии антигенпредставляющей клетки с рецептором Т-лимфоцита молекула CD4 выступает как корецептор и способствует активации Т-лимфоцита. В связи с этим были основания полагать, что блокирование молекулы CD4 может привести к торможению аутоиммунного процесса, лежащего в основе РА.

Результаты применения анти-CD4 моноклональных антител на экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, в том числе у обезьян, оказались весьма обнадряющими. Первые открытые испытания химерных моноклональных антител к молекулам CD4 у больных РА также дали положительные результаты [376], но последующие проверочные двойные слепые исследования не подтвердили эти данные [597, 855]. Тем не менее теоретическое



обоснование указанного метода биологической терапии представилось настолько убедительным, что его разработка продолжалась. Это привело к созданию новых моноклональных антител, которые в отличие от прежних химерных стали высокогуманизированными (содержание мышинового белка составляет только 4 %) и направлены против иных эпитопов молекулы CD4. Данные антитела, получившие название «B-F5», взаимодействуют с эпитопом второго домена молекулы CD4, который расположен между 37-й и 105-й аминокислотами. Использование этих антител у единичных пациентов с РА и псориазом вызвало умеренное клиническое улучшение [685].

Применение нами антител B-F5 (внутривенно капельно по 5 мг через день в течение 3 нед.) привело к отчетливым, но в основном умеренно выраженным положительным результатам у небольшой группы больных с тяжелым РА [901]. Полученные материалы в сопоставлении с опытом других авторов указывают на очевидную неоднородность и различную эффективность существующих моноклональных антител к данным молекулам. Как уже указывалось, антитела, применявшиеся при РА L. Moreland [596] и P. van der Lubbe [855], не вызвали достоверного клинического улучшения. Антитела, использованные M. Luggen и соавт. [533], были эффективны, но назначались внутривенно в разовых дозах 350 мг, что превышает дозы наших пациентов в десятки раз. По-видимому, лечебное действие и переносимость моноклональных антител к CD4 (как и антител вообще) во многом зависят от того, к какому эпитопу антигенной молекулы они направлены. Можно полагать, что взаимодействие антител B-F5 с соответствующим эпитопом CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов приводит к снижению функции данных клеток, но не сопровождается их массовой гибелью. Этому соответствует отсутствие существенных изменений лейкограммы на фоне терапии и, что очень важно с клинических позиций, отсутствие лихорадочной реакции, развивающейся при гибели больших количеств лейкоцитов в результате назначения других типов антител к CD4, а также антител к CD3.

При выборе наиболее адекватных доз антител B-F5 мы обнаружили интересный факт закономерного снижения терапевтического эффекта использованных антител при увеличении их дозы. Так, разовое введение 10 мг этих антител вызывало меньшее лечебное действие, чем 5 мг, а назначение 20 мг вообще не обнаруживало какого-либо эффекта. Этот кажущийся парадоксальным феномен связан, наиболее вероятно, с тем, что при повышении дозы введенных антител к CD4 снижается функция не только большинства CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, но также их особой субпопуляции — CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>

Т-лимфоцитов, которые оказывались нечувствительными к меньшей дозе антител. Регулирующая функция данной субпопуляции лимфоцитов, составляющей 5–10 % всех CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, заключается в торможении аутоиммунных реакций, и поэтому при ее ослаблении ревматоидный процесс может активироваться [797]. Таким образом, данное наблюдение свидетельствует, что с клинической точки зрения неэффективной может быть не только слишком низкая, но и слишком высокая доза биологического препарата. С позиций классической фармакологии такую «обратную» дозовую зависимость было бы трудно объяснить.

Реального применения в ревматологии антитела к CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам в настоящее время не нашли, несмотря на создание двух соответствующих моноклональных препаратов — келиксимаба и кленоликсимаба. Причиной этого является, по-видимому, их значительно более скромный эффект по сравнению с другими современными биологическими препаратами.

### 2.8.13. Низкомолекулярные препараты —

#### блокаторы фундаментальных биологических процессов

После введения в широкую практику белковых биологических препаратов, применяемых только парентерально, создание низкомолекулярных синтетических лекарств аналогичного действия для приема внутрь представлялось чрезвычайно важной, но трудноосуществимой задачей. В настоящее время появились первые препараты такого типа, которые рассматриваются ниже.

#### 2.8.13.1. Ингибиторы тирозинкиназ тофацитиниб и фостагиниб

Ингибиторы тирозинкиназ явились первыми назначаемыми внутрь синтетическими низкомолекулярными препаратами, которые по своему тормозящему эффекту на иммуновоспалительные процессы оказались сопоставимыми с лучшими генно-инженерными биологическими препаратами. Успех их применения может серьезно усовершенствовать современную терапию ревматических заболеваний.

Тирозинкиназы представляют собой ферменты, которые фосфорилируют белковые молекулы посредством переноса фосфорной



группы на аминокислоту тирозин. Фосфорилирование белков, как и их блокирование, существенно влияет на основные функции ответствующих белковых молекул. Тирозинкиназа JAK, или Янус-киназа (Janus kinase), участвует в передаче сигнала от рецепторов ряда провоспалительных цитокинов к ядру клетки и тем самым в реализации эффектов данных цитокинов. В связи с этим идея блокирования JAK с целью предотвращения патогенного действия таких цитокинов представлялась вполне обоснованной и оказалась плодотворной. Основным современным представителем препаратов такой направленности является синтетический ингибитор тирозинкиназы JAK-3 **тофацитиниб**.

В экспериментах на мышах тофацитиниб обнаружил иммунодепрессивный эффект. Он вызывал торможение клеточных иммунных реакций, подавляя проявления гиперчувствительности замедленного типа и удлиняя период «выживания» сердечного трансплантата. При его назначении снижалось количество естественных киллеров и клеток памяти.

В рекомендациях EULAR 2013 г. тофацитиниб рассматривается как первый представитель нового типа синтетических базисных средств — «целенаправленный синтетический базисный препарат» (targeted synthetic DMARD, или tsDMARD), названный так благодаря установлению точного молекулярного механизма его действия.

J. Coombs и соавт., используя разные суточные дозы этого препарата (внутри в суточных дозах 10, 30 и 60 мг), в двойном слепом исследовании показали его отчетливый и дозозависимый лечебный эффект у больных РА, у которых ранее оказались недостаточно эффективными не только метотрексат, но и ингибиторы ФНО- $\alpha$  [181].

При сравнении результатов монотерапии тофацитинибом и метотрексатом 409 больных ранним РА (длительность болезни 6 мес. и менее) выяснилось, что тофацитиниб к 3-му месяцу терапии достоверно превосходил метотрексат по клиническим показателям, а к 6-му и далее к 12-му месяцам — также по торможению суставной деструкции [393].

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

E. Keystone и соавт. провели сравнительный метаанализ исследований, где тофацитиниб назначался при РА в качестве монотерапии и в комбинации с традиционными базисными препаратами, которые ранее оказались недостаточно эффективными. Его переносимость, как и эффективность, при указанных вариантах назначения не различалась [451].

M.C. Vieira и соавт. провели метаанализ пяти рандомизированных клинических исследований, в которых у 1946 больных активным РА с предшествующей вынужденной отменой антагонистов ФНО- $\alpha$  эффективность и переносимость тофацитиниба в сочетании с метотрексатом сравнивались с эффективностью и переносимостью нескольких биологических препаратов в сочетании с различными традиционными базисными средствами. Через 12 нед. терапии тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг 2 раза в день по результатам лечения (критерии АКР) был сопоставим с абатацептом, голимумабом, ритуксимабом и тоцилизумабом. По показателю НAQ тофацитиниб превосходил голимумаб и был сопоставим с ритуксимабом. Частота отмен в связи с побочными эффектами существенно не различалась [867].

Значительный терапевтический потенциал тофацитиниба в настоящее время не вызывает сомнения. Он может рассматриваться как самостоятельный базисный препарат, эффективность которого в полной мере проявляется и при монотерапии. В то же время внедрение в практику тофацитиниба, как и любого препарата с принципиально новым механизмом действия, побуждает обратить особое внимание на его возможные побочные эффекты. Основным методом его назначения в настоящее время является применение внутрь по 5 мг 2 раза в день.

В исследовании K. Kanik и соавт. было показано, что при назначении больным активным РА тофацитиниба в различных дозах (внутри по 5, 10 и 15 мг 2 раза в день) в течение 12 нед. наиболее частыми побочными эффектами были инфекции мочевых путей, диарея, бронхит и головная боль (частота каждого из них от 3,7 до 4,4 %) [430].

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

Наиболее частыми нежелательными явлениями (более чем в 10 % случаев) были диарея, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль.

У 21 больного (4,1 %) наблюдались серьезные побочные эффекты. Серьезные инфекции встретились у 5 (1 %) пациентов. У 3 из них была пневмония, которая в одном случае привела к летальному исходу.



У отдельных пациентов имели место повышение содержания трансаминаз, креатинина, а также снижение уровней нейтрофилов и гемоглобина. Отмечалось частое и дозозависимое повышение уровня липопротеидов низкой плотности [485].

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

Нежелательные явления были в основном нетяжелые — инфекции, снижение уровня нейтрофилов, небольшое повышение уровня креатинина. Однако у четырех пациентов развились оппортунистические инфекции и зарегистрировано четыре смерти, две из которых (от острой сердечной недостаточности и дыхательной недостаточности), наиболее вероятно, связаны с приемом тофацитиниба [482].

Очень важные материалы были получены J. Wollenhaupt и соавт., которые обобщили результаты терапии тофацитинибом 4102 больных РА; эффективность оценивалась через 48 мес. после начала лечения, переносимость — через 60 мес. Препарат продемонстрировал стойкое клиническое улучшение по показателям АКР, DAS28 и HAQ.

У 3152 (76,8 %) больных было отмечено 13 932 нежелательных явления. Серьезные побочные явления встретились у 15,4 % больных, серьезные инфекции — у 4,5 %. Наиболее частыми побочными эффектами были назофарингит (12,7 %), инфекции верхних дыхательных путей (10,5 %) и мочевых путей (6,6 %). Туберкулез в процессе терапии развился у 0,3 %, оппортунистические инфекции, включая туберкулез, — у 0,6 % больных.

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

С течением времени частота нежелательных явлений существенно не нарастала. Обращает внимание, что выраженная лимфопения (менее 500 в 1 мм<sup>3</sup>) оказалась фактором риска для

последующего развития инфекций. В ряде случаев наблюдалось снижение уровня гемоглобина (иногда очень значительное), нейтрофилов и тромбоцитов.

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

Тофацитиниб был отменен у 852 (20,8 %) пациентов, в том числе в связи с нежелательными явлениями у 437 (10,7 %). Наиболее частыми среди причин отмены были инфекции, глистные инвазии, доброкачественные и злокачественные опухоли, повышение уровней креатинина и трансаминаз. Летальный исход был зарегистрирован в 31 случае. По показателям смертности, частоте развития инфекций (в том числе туберкулеза) и злокачественных новообразований результаты назначения тофацитиниба не отличались от таковых при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  и другими биологическими препаратами [914].

В исследовании E. Lee и соавт. 956 больных РА, не получавших ранее терапевтические дозы метотрексата, были рандомизированно разделены на две группы. 770 пациентам был назначен тофацитиниб, 186 — метотрексат. После 6 мес. лечения оказалось, что результат АКР70 был достигнут у 37,7 % получавших тофацитиниб по 20 мг в день, у 25,5 % — тофацитиниб по 10 мг и только у 12 % — метотрексат. При этом тофацитиниб тормозил суставную деструкцию достоверно более выражено, чем метотрексат. Обращало внимание, что среди лечившихся тофацитинибом значительно чаще развивались herpes zoster (4,7 vs 1,7 %) и повышение в крови уровня креатинина и холестерина [501].

K. Winthrop и соавт. специально исследовали частоту herpes zoster при назначении тофацитиниба. Среди 4789 пациентов это заболевание развилось у 239, т. е. у 5 %. Мультидерматомное поражение встретилось в одном случае; патологии внутренних органов и летальных исходов не было. У 24 больных препарат был отменен, госпитализация или внутривенное назначение противовирусных препаратов потребовались в 16 случаях. Общая частота herpes zoster среди лечившихся тоцилизумабом составила 4,4 на 100 пациен-