ZU_2012_ ardio_5_finish.qxd 21.11.2012 17:07 Page 82

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Новітні мішені в лікуванні ревматоїдного і псоріатичного артритів та анкілозивного спондилоартриту: час нових можливостей

І.Ю. Головач

Проблемі ранньої діагностики та раннього початку лікування запальних ревматичних захворювань, таких як ревматоїдний артрит (РА), анкілозуючий спондиліт (АС), псоріатичний артрит (ПсА), присвячені численні дослідження і тисячі публікацій. Це абсолютно закономірно, оскільки висока частота цієї ревматичної патології поєднується з важким прогресуючим перебігом і складним імунопатогенезом. Так, є серйозні підстави вважати, що РА, який уражає 0,5-2% дорослого населення в найбільш працездатному віці 35-55 років, є найпоширенішим аутоімунним захворюванням.

За останні роки незаперечно доведено, що змінити віддалені наслідки РА, АС і ПсА можливо тільки на ранніх етапах захворювання. Проблема ранньої стадії захворювання не обмежується тільки РА. Усім запальним ревматичним хворобам властива наявність більш-менш тривалого початкового періоду, коли адекватна терапія має максимально виражений вплив на їх подальший перебіг («вікно можливості»). Водночас РА – найчастіша із хронічних запальних ревматичних недуг, тому рання стадія РА, що представляє велику загальномедичну і соціальну проблему, привертає до себе найбільшу увагу дослідників у всьому світі.

Ще у класичних публікаціях 60-х років минулого століття можна зустріти вказівки на необхідність раннього початку лікування ревматичних захворювань. Так, професор М.Г. Астапенко відзначала, що ремісія (одужання) при інфекційному неспецифічному поліартриті (синонім РА, що застосовувався в ті роки) можлива лише в ранній стадії захворювання і за умови своєчасного і правильного лікування. А.І. Нестеров і Я.А. Сигідин також підкреслювали можливості тривалого, стійкого й значного поліпшення зі збереженням працездатності у разі енергійного лікування, розпочатого на максимально ранніх етапах розвитку захворювання, а саме в період початкових ексудативних проявів артриту. Таким чином, ще 40 років тому клінічні спостереження основною умовою досягнення клінічної ремісії вважали активне лікування на ранній стадії хвороби.

Наприкінці XX століття бурхливий прогрес біології та медицини знайшов своє яскраве практичне відображення у розширенні можливостей фармакотерапії РА та інших запальних ревматичних захворювань. За допомогою методів біотехнології були створені принципово нові протизапальні препарати, що об'єднуються загальним терміном «біологічні агенти» або «генно-інженерні біологічні агенти», застосування яких завдяки розшифровці ключових механізмів імунопатогенезу низки ревматичних запальних захворювань добре обгрунтоване теоретично і дозволило суттєво підвищити ефективність фармакотерапії РА, АС і ПсА у цільовому досягненні ремісії. Впровадження біологічних агентів у лікування ревматичних захворювань часто порівнюється з переворотом і називається «другою революцією». Перша революція відбулася 15 вересня 1948 року, коли були відкриті і вперше застосовані в лікуванні РА глюкокортикоїди. Обидві ці революції в ревматології за значущістю можна порівняти з відкриттям структури ДНК 1953 року і першим польотом людини в космос 1961 року.

Молекула фактора некрозу пухлини α (ФНПα) стала першою мішенню створення моноклональних антитіл (мАТ), а запровадження цих препаратів не лише привело до безпрецедентного поліпшення ознак і симптомів РА, а й стримало рентгенологічну прогресію, сприяло суттєвому покращанню функцій суглобів і зменшенню смертності. Анти-ФНПα агенти відіграли також важливу роль у зміщенні пріоритетів лікування. Сьогодні досягнення ремісії (або низької активності захворювання) стало реалістичною ціллю терапії.

Термін «біологічні препарати» застосовується стосовно лікарських засобів, що синтезовані з використанням сучасних біотехнологій та здійснюють цілеспрямоване (точкове, таргетне) блокування ключових елементів запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також інших біологічно активних молекул. Їх характерна особливість – селективний вплив на найважливіші ланки імунопатогенезу запальних захворювань при мінімальній інтерференції з нормальними механізмами імунної відповіді.

В останні роки використання мАТ в ревматології збільшилося, і це пов'язано зі створенням повністю гуманізованих мАТ, що цілеспрямовано блокують певний цитокін або хемокін, не викликаючи при цьому підвищення імуногенності. Сьогодні існуючі мАТ за механізмом дії поділяються на блокатори цільового цитокіну (хемокіну) або його рецептора, блокатори молекул костимуляції, а також агенти, що викликають виснаження клітин-мішеней.

Біологічні агенти, які сьогодні використовуються в лікуванні артритів:

1. Інгібітори ФНПα:

– інфліксимаб – химерне мАТ до ФНПα;

– етанерцепт – рекомбінантний людський гібридний білок, розчинний рецептор ФНПα;

– адалімумаб – повністю людське мАТ до ФНПα;

– голімумаб – повністю людське мАТ до ФНПα;

– цертолізумаб – пегильоване рекомбінантне гуманізоване антиФНПα антитіло до Fab-фрагмента.

2. Анакінра – антагоніст рецептора ІЛ-1.

3. Тоцилізумаб – гуманізовані мАТ до рецепторів ІЛ-6.

4. Ритуксимаб – мАТ anti-CD20.

5. Абатацепт – розчинний гібридний білок, що складається з двох компонентів – позаклітинного домена CTLA4 людини і модифікованого (CH2 і CH3 ділянки) фрагмента IgG1.

Назви лікарських агентів, створених на основі мАТ, відображають структуру і головні властивості засобів. Препарати із закінченням «-омаб» – це перші повністю мишачі мАТ, які в наш час практично не використовуються в клінічній практиці через їх високу імуногенність. Утім, вони були першими препаратами такого типу. Препарати із закінченням «-ксимаб» – химерні мАТ, вони містять тваринні мАТ і, зв'язуючись з ФНПα або іншим цитокіном чи клітиною, блокують його (ритуксимаб, інфліксимаб); із закінченням «-зумаб» – гуманізовані мАТ (цертолізумаб); із закінченням «-умаб» – повністю людські мАТ з аналогічним механізмом дії (адалімумаб, голімумаб, белімумаб та ін.). Препарати із закінченням «-цепт» (етанерцепт, абатацепт, алефацепт ін.) – це фактично розчинні рецептори цитокінів, при взаємодії вони своїм заднім кінцем чіпляються до цитокіну, блокуючи його, і, відповідно, попереджуючи кооперацію клітин.

Ефективність біологічної терапії виявилася настільки високою, що вже 2001 року виявилося можливим говорити про досягнення 70% поліпшення за основними параметрами активності захворювання як про рутинну клінічну практику. Втім, на сьогодні відомо понад 100 цитокінів та хемокінів, залучених до запального каскаду, пов'язаного із запальними артритами. Підвищення рівня розуміння патофізіології РА та інших запальних артритів призвело до виявлення нових терапевтичних мішеней, у тому числі прозапальних цитокінів, Т- і В-клітин, молекул адгезії, хемокінів та внутрішньоклітинних і позаклітинних сигнальних шляхів. Саме ці напрями сьогодні активно досліджуються.

Нові молекули в лікуванні ревматоїдного артриту

А. Нові молекули проти «старих» цілей

1. Анти-ФНП: голімумаб, цертилузумаб пегол
2. Абатацепт (підшкірно)
3. Анти-CD20 (окрелізумаб, офатумумаб, велтузумаб)
4. Анти-ІЛ-6 (підшкірно)

В. Нові молекули проти «нових» цілей

1. Анти-ІЛ-15 (HuMaxIL-15)
2. Анти-ІЛ-17 (LY2439821; AIN457; AMG817)
3. Анти-M-CSF (PD-0360324)
4. Антионкостатин (GSK315234)
5. Інгібітори CD80-CD28 костимуляції (RhuDex)

С. Малі молекули

1. Антагоністи цитокінів та хемокінів

1) Анти-ІЛ-12/ІЛ-23 (апілімоду мезилат; STA-5326; устекінумаб)

а. Анти-CCR (маравірок)

б. Анти-CXCL-10 (MDX-1100)

2. Інгібітори внутрішньоклітинних сигнальних молекул

1) Інгібітори тирозинкінази

а) JAK-кінази (тофацитиніб)

б) SYK-кінази (фостаматиніб)

2) MAP-кінази (памапімод)

3) Інгібітори транскрипційних факторів (анти-AP-1).

Абатацепт для підшкірного введення

Абатацепт – це розчинний гібридний білок, що складається з двох компонентів – позаклітинного домена CTLA4 людини і модифікованого (CH2 і CH3 ділянки) фрагмента IgG1. Як і нативний CTLA4, цей білок зв'язується з більш високою авідністю з CD80/86, ніж з CD28, і блокує активацію Т-клітин. Це єдиний агент, що в наш час схвалений для лікування РА і призначений для костимулюючих сигналів, необхідних для повної активації Т-клітин. Результати застосування абатацепту для підшкірного введення були представлені на Конгресі EULAR 2010 року. ACR20 відповіді після 16 тиж лікування 125 мг абатацепту щотижнево в поєднанні з метотрексатом і монотерапії абатацептом досягли 55 і 44% пацієнтів відповідно. Ефективність і безпечність підшкірного введення абатацепту при РА узгоджується із досвідом довенного введення препарату.

Інгібітори Т-клітин

Зважаючи на провідну роль Т-клітин у патогенезі ревматичних захворювань, зусилля фармакологів були спрямовані на створення мАТ проти Т-клітин, здатних моделювати їх активність. Так, проведені клінічні дослідження алемтузумабу (анти-CD52), келіксимабу (химерне моноклональне анти-CD4 антитіло) та кленоліксимабу в лікуванні РА. Кленоліксимаб – мАТ, спрямоване проти молекули CD4. Відомо, що молекула CD4 експресується Т-хелперами, відіграє важливу роль у розвитку імунної відповіді на етапі розпізнавання Т-лімфоцитами інформації щодо антигену, яка згодом передається антигенпрезентуючими клітинами. Перші спроби отримати препарат на основі мАТ проти молекули CD4 і з його допомогою зменшити в циркуляції кількість CD4 робилися давно й неодноразово. Однак застосування антитіл, що різко зменшують кількість CD4, не було ефективним. Кленоліксимаб – один із перших мАТ, що не знижують кількість CD4 Т-лімфоцитів, але пригнічують їх функціональну активність. Алемтузумаб – це гуманізовані мАТ, спрямовані проти молекули CD52. Оскільки молекула CD52 експресується Т- і В-лімфоцитами, введення в організм алемтузумабу призводить до вираженого зниження пулу цих клітин у циркулюючій крові.

Однак при проведенні клінічних випробувань встановлено, що застосування цих мАТ супроводжується серйозними побічними ефектами у вигляді лихоманки, лімфоцитопенії, висипів на шкірі, тому подальше їх дослідження призупинено. Втім, досконале дослідження ролі Т-клітин у патогенезі РА дозволило створити й успішно вивести на ринок новий препарат абатацепт, дія якого спрямована саме на Т-клітини.

Анти-CD20

CD20 – клітинний мембранний антиген, експресія якого властива «раннім» і зрілим В-лімфоцитам. Анти-CD20 можуть впливати на функцію В-клітин різними шляхами:

- зв'язування позаклітинного домену антигену CD20, активізуючи комплемент і призводячи до лізису клітини;
- зв'язування за допомогою Fc-ділянки антигену з рецептором;
- порушення стабільності В-клітин, стимуляція апоптозу.

У даний час для лікування РА схвалений лише один анти-CD20 препарат – ритуксимаб. Утім, нові анти-CD20 препарати активно розробляються та проходять різні стадії клінічних випробувань. Такими препаратами є окрелізумаб, офатумумаб і велтузумаб.

Окрелізумаб – це повністю гуманізований анти-CD20 мАТ. Препарат володіє більш вираженою опосередкованою Т-клітинами антитілозалежною цитотоксичністю порівняно з ритуксимабом. Також йому властива менш виражена імуногенність. Дослідження III фази SCRIPT ефективності і безпечності двох доз окрелізумабу (2×200 мг та 2×500 мг) проти плацебо у пацієнтів з активним РА з неефективною відповіддю щонайменше на один анти-ФНП продемонстрували клінічну ефективність. Утім, тільки доза 500 мг стримувала рентгенологічну прогресію. ACR20 відповідь була досягнута у 22,0% пацієнтів групи плацебо, у 42,2% – при застосуванні 200 мг окрелізумабу і 47,9% – у групі 500 мг

ZU_2012_ ardio_5_finish.qxd 21.11.2012 17:07 Page 83

окрелізумабу через 24 тиж та 19,5, 48,7 та 50,7% відповідно через 48 тиж. Водночас була зареєстрована більша частота інфекційних ускладнень при використанні окрелізумабу (5,1 та 4,3%) порівняно із плацебо (2,5%). Цей препарат також продемонстрував ефективність у лікуванні розсіяного склерозу, результати досліджень щодо його дієвості при цьому захворюванні досить обнадійливі.

Офатумумаб – повністю людське антитіло класу IgG1, що зв'язується з епітопом CD20, який відрізняється від епітопа, з яким зв'язується ритуксимаб. На відміну від ритуксимабу він у 10 разів сильніше індукує комплементзалежну цитотоксичність і може викликати цю реакцію навіть на ритуксимабрезистентних лініях. Ефективність і безпечність офатумумабу були вивчені в дослідженнях I-II фази, в яких порівнювалися три дози препарату у пацієнтів з РА з неефективною відповіддю хоча б на один базисний протиревматичний препарат (DMARD). При використанні трьох доз офатумумабу (300, 70 і 1000 мг) було досягнуто значно кращих результатів за ACR20 (40, 49 і 44%, відповідно) порівняно із плацебо (11%) (p<0,001). Загалом задовільні та добрі відповіді було отримано у 70% пацієнтів, які приймали офатумумаб. Негативні реакції переважно легкої і середньої інтенсивності спостерігалися при проведенні першої інфузії. Нині тривають дослідження ефективності препарату. Водночас проводяться дослідження щодо дієвості офатумумабу при хронічній мієлоїдній лейкемії, лімфомі з малих лімфоцитів, при індолентних формах В-клітинних лімфом, резистентних до ритуксимабу. Крім того, розробляються форми для підшкірного введення.

Велтузумаб (Immu*106, ha20) – повністю гуманізоване мАТ до CD20. Передбачається, що ця молекула може бути менш токсичною, ніж ритуксимаб, зберігаючи при цьому подібну активність. Дослідження I-II фази показали, що велтузумаб добре переноситься хворими і здатний викликати об'єктивні відповіді при різних рівнях дози (від 80 до 750 мг/м^2) і різних шляхах введення препарату (внутрішньовенний, підшкірний). У нинішній час триває дослідження II фази VELVET (Dose Range Finding Trial of Veltuzumab in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis) щодо вивчення ефективності різних доз у пацієнтів з РА.

Анти-CD22. Епратузумаб (hLL2) – гуманізоване антитіло CD22, створене на основні мишачого антитіла mLL2. CD22 – рецептор CD45R0, що відіграє одну з ключових ролей у регуляції активності В-клітин, окрім того, він визначає передачу різних сигналів і регулює оборот антигенів на поверхні клітин. Нині продовжуються дослідження щодо ефективності й безпечності препарату при лікуванні пацієнтів із системним червоним вовчаком і люпус-нефритом.

Інгібітори ІЛ-15. Добре відома роль цього цитокіну в патогенезі запальних артритів. Так, ІЛ-15 індукує експресію ІЛ-17 у суглобі пацієнтів, які страждають на РА. Відомо також, що цей цитокін стимулює вивільнення синовіоцитами декількох запальних медіаторів, таких як ІЛ-6, ІЛ-8, GM-CSF і простагландин E_2, що дозволяє припустити важливу роль ІЛ-15 у патогенезі запальних артритів. Крім того, передбачається, що ІЛ-15 впливає на міграцію Т-клітин у синовіальну рідину. Блокування ІЛ-15 в експериментальній моделі артриту призводило до значного сповільнення кістково-хрящової деструкції. Перше відкрите плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження продемонструвало достатню ефективність гуманізованих мАТ до ІЛ-15 (HuMaxIL-15), однак II фаза досліджень повністю гуманізованих мАТ ІЛ-15 (AMG 714) не виявила достовірної ефективності порівняно з плацебо. Дослідження в цьому напрямі тривають.

Інгібітори ІЛ-17. Th17 клітини, підгрупа Т-клітин, які відіграють ключову роль в аутоімунному запаленні, і є основним джерелом ІЛ-17. Останній у свою чергу індукує продукцію таких цитокінів, як ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНПα, а також регулює остеокластогенез. Гальмування ІЛ-17 в експерименті продемонструвало численні позитивні наслідки, тому ІЛ-17 визнано привабливою терапевтичною мішенню. На сьогодні є принаймні три нових мАТ проти ІЛ-17: LY2439821 (гуманізовані, для внутрішньовенного застосування), AIN457 (повністю людські, для внутрішньовенного застосування) та AMG817 (повністю людські, для підшкірного застосування).

У нинішній час тривають клінічні випробування мАТ проти ІЛ-17 (AIN457) у пацієнтів з РА. Клінічні дослідження I-II фази безпечності, ефективності й переносимості внутрішньовенного введення трьох доз LY2439821 (0,2; 0,6 і 2,0 мг/кг) у пацієнтів з РА, що не відповіли хоча б на один DMARD, продемонстрували досягнення ACR20 у 74, 70 і 90% пацієнтів порівняно з плацебо (57%). Водночас препарат добре переносився.

Інгібітори ІЛ-12/ІЛ-23. ІЛ-12 є одним з ключових індукторів поляризації Th1 і продукції ІЛ-23, який у свою чергу відповідає за проліферацію і активацію Th17 і формування пам'яті Т-клітин. ІЛ-23 є членом родини ІЛ-12, продукується дендритними клітинами і тканиннонеспецифічними макрофагами. ІЛ-12 і ІЛ-23 мають спільний домен, спільну амінокислотну послідовність, що називають p40. Устекінумаб – повністю людське мАТ, зв'язується з цим доменом на молекулах ІЛ-12 і ІЛ-23, дієво нейтралізуючи їх дію та попереджаючи активацію Т-лімфоцитів. Устекінумаб зареєстрований і з успіхом використовується в лікуванні помірно важкої й важкої бляшкової форми псоріазу. У 2011 році препарат був удостоєний премії Галена (Prix Galien) в номінації «Кращий біотехнологічний продукт року». Утім, препарат не зареєстрований для лікування ПсА. Натомість позитивний ефект блокування ІЛ-23 описаний в експерименті при колаген-індукованому артриті, що може мати практичне значення при лікуванні ПсА і РА.

Ще одним блокатором ІЛ-12/ІЛ-23 є новий препарат апілімод, що представляє собою малу молекулу, яка інгібує ці цитокіни і перешкоджає таким чином ядерній транслокації c-Rel. Цей препарат апробований для лікування хвороби Крона, втім, в останні роки проведено низку досліджень щодо його ефективності при псоріазі і ПсА. Водночас триває II фаза досліджень щодо ефективності та безпечності апілімоду при РА.

Антионкостатин. Онкостатин М (OSM) – член сімейства цитокіну ІЛ-6, фізіологічна та патофізіологічна роль якого неоднозначна і продовжує вивчатися в експериментальних та клінічних дослідженнях. Онкостатин М присутній у запаленому синовіальному шарі й крові пацієнтів з РА, активізує ендотелій, стимулює вивільнення прозапальних медіаторів, проліферацію синовіальних клітин, неоангіогенез, хрящову деструкцію, остеокластогенез, узурування кісток. Розпочато дослідження безпечності та переносимості мАТ проти OSM – GSK315234, перші результати є обнадійливими.

Анти-M-CSF. Моноцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (M-CSF) є одним із ключових учасників природної імунної відповіді й запального каскаду; він також ідентифікований як прозапальний медіатор при деяких аутоімунних захворюваннях, таких як РА, АС. M-CSF продукується стромальними клітинами кісткового мозку й остеобластами, зв'язується з рецепторами тирозинкінази (c-fms) на поверхні клітин-попередників остеобластів та уможливлює їх подальше дозрівання. PD-0360324 – це нове повністю людське мАТ проти M-CSF, що проходить дослідження I-II фази.

Інгібітори хемокінів і ангіогенезу. На експериментальному рівні блокування деяких специфічних хемокінів або їх рецепторів було успішно протестоване. Втім, ранні фази клінічних випробувань у пацієнтів з активним РА не довели достатнього клінічного ефекту мАТ проти CCL-2/MCP-1 (ліганд хемокіну 2/моноцитарний хемоаттрактивний протеїн 1) і їх рецептора CCR-2 (рецептор хемокіну 2). Ангіогенез є невід'ємною частиною ранньої стадії РА, ПсА і АС та зумовлює хемотаксичну міграцію запальних клітин у синовіальну тканину. Поява мАТ проти судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) – бевацизумабу значно розширила терапевтичні можливості в онкології. Проте доклінічні дослідження демонструють профілактичний ефект мАТ проти VEGF при артриті у мишей, що може мати перспективи при лікуванні запальних артритів у людей.

Малі молекули. Більше половини клінічних досліджень щодо нових протизапальних препаратів, що нині тривають, стосуються випробування малих молекул, молекулярна маса яких не перевищує 1 кДа. Ці молекули можуть впливати на декілька рецепторів, блокуючи маршрути внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які відіграють важливу роль у патогенезі РА, АС та ПсА. Особливу зацікавленість викликають малі молекули, що гальмують процеси внутрішньоклітинної передачі сигналів, до ключових компонентів яких належать тирозинкінази: JAK (janus kinase), Syk (spleen tyrosine kinase) и MAPK (mitogen-activated protein kinase). Нині з'являються нові дані щодо значущості сигнальної системи JAK-STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription) у розвитку низки аутоімунних захворювань, зокрема РА.

JAK – невеликі молекули (молекулярна маса 120-130 кДа), асоційовані з цитоплазматичною ділянкою трансмембранних рецепторів, мають тирозинкіназний домен, відповідальний за їх ферментну активність. Родина Янус-кіназ у клітинах ссавців, на противагу решті родин кіназ, є нечисленною і представлена тільки чотирма JAK-білками: JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2, які були ідентифіковані на початку 90-х років. Незабаром після їх відкриття була встановлена їх функціональна роль у передачі сигналів від інтерферонів та цитокінів. За сучасними уявленнями, саме сигнальна система JAK/STAT є ключовим компонентом регуляції імунітету і гемопоезу. Саме через неї опосередковуються ефекти численних цитокінів. JAK3 здійснює трансдукції внутрішньоклітинного сигналу від рецепторів цитокінів: ІЛ-2Р, ІЛ-4Р, ІЛ-7Р, ІЛ-9Р, ІЛ-13Р, ІЛ-15Р і ІЛ-21Р. Таким чином, саме JAK3 може слугувати корисною мішенню при РА.

У травні 2012 року FDA дозволило клінічне використання нового препарату тофацитинібу (CP-690, 550), який інгібує (IC50) JAK3. У нинішній час до програми клінічних досліджень **тофацитинібу** включено понад 5 тис. пацієнтів (близько 5700 пацієнто-років). Зараз опубліковані дані 5 РПКД, в яких порівнювалася ефективність монотерапії тофацитинібом, комбінованої терапії тофацитинібом і метотрексатом у пацієнтів, резистентних до метотрексату, DMARD та інгібіторів ФНПα. Лікування тофацитинібом у дозі ≥3 мг два рази на день призвело до швидкого реагування зі значною ефективністю порівняно з плацебо; при оцінці первинної кінцевої точки (ACR20 відповідь на 12 тиж) відповіді досягнуто в 39,2% (3 мг; p≤0, 05), 59,2% (5 мг, p<0,0001), 70,5% (10 мг, p<0,0001) і 71,9% (15 мг, p<0,0001) у групі тофацитинібу та 35,9% пацієнтів у групі адалімумабу (p=0,105) порівняно з 22,0% пацієнтів, які отримували плацебо. Поліпшення були зареєстровані на 24-му тижні відповідно до ACR20, ACR50 і ACR70, а також класифікації ремісії. Найбільш поширеними небажаними реакціями у пацієнтів усіх груп лікування тофацитинібом (n=272) були інфекції сечовивідних шляхів (7,7%), діарея (4,8%), головний біль (4,8%) і бронхіт (4,8 %). Таким чином, монотерапія тофацитинібом у дозі ≥3 мг двічі на день була ефективна при лікуванні пацієнтів з активним РА протягом 24 тиж і продемонструвала прийнятний профіль безпеки.

Ще однією потенційною мішенню є селезінкова тирозинкіназа (Syk). Вона експресується переважно В-клітинами і меншою мірою тучними клітинами, макрофагами, нейтрофілами і синовіальними фібробластами. Syk залучена до процесів внутрішньоклітинної сигналізації за допомогою багатокомпонентних імунних рецепторів. Інгібітор Syk швидше за все послабить ефекторну фазу, блокуючи В-клітинну рецепторну сигналізацію і FcgR сигналізацію через нейтрофіли, присутні в синовіальній оболонці. Крім того, інгібування Syk має додаткову перевагу в запобіганні дозріванню остеокластів, ослабленню узурація, руйнуванню суглобів і остеопенії, асоційованої з РА.

Фостаматиніб (FosD) є проліками, після перорального прийому він швидко перетворюється на R406, який є потужним селективним інгібітором Syk кінази. У нинішній час ефективність і безпека фостаматинібу вивчаються в рамках трьох рандомізованих проспективних клінічних досліджень III фази: OSKIRA-1 (недостатня ефективність метотрексату), OSKIRA-2 (недостатня ефективність DMARD), OSKIRA-3 (лікування метотрексатом і недостатній ефект одного з інгібіторів ФНПα).

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження встановило ефективність і безпеку фостаматинібу у хворих з активним РА, незважаючи на терапію метотрексатом. На 12-му тижні терапії було отримано відповідь за ACR20 – 65 і 72% при прийомі 100 і 150 мг фостаматинібу відповідно порівняно з 38% у групі плацебо (p<0,01). Найбільш частими побічними ефектами були діарея і нейтропенія.

***

Мабуть, у жодному напрямі медицини не відбулися такі стрімкі й значущі зміни за останнє десятиліття, як у лікуванні запальних захворювань суглобів. Це відбулося в основному завдяки впровадженню і широкому застосуванню біологічної терапії, насамперед анти-ФНП засобів, з якими ревматологи мають найбільший досвід роботи. Використання анти-ФНП засобів надало можливість змінити природний плин захворювання, що здавалося недосяжним ще 10 років тому. Розкриття патофізіологічних механізмів розвитку аутоімунних захворювань та накопичення знань щодо патогенезу РА, АС і ПсА суттєво розширило спектр нових молекул, і деякі з них можуть стати терапевтичними цілями при цих захворюваннях. Сучасні терапевтичні стратегії розширені новими мАТ проти деяких прозапальних цитокінів, хемокінів, факторів росту, їх рецепторів. Найбільш обнадійливі терапевтичні підходи пов'язані в останні роки з малими молекулами – інгібіторами внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Насамперед вони мають перевагу при пероральному застосуванні. Дослідження довгострокової безпеки, ефективності і плейотропних властивостей є одним з основних напрямів подальшого вивчення малих молекул. Водночас уже сьогодні дискутуються потенційні терапевтичні мішені, вплив на які є корисним і перспективним – регуляція функції Т-клітин, вплив на Toll-подібні рецептори, блокування C5a шляхів активації комплементу, вплив на адипокіни, наприклад вісфатин/PBEF. «Терапія майбутнього» міцно пов'язана з науковими досягненнями в галузі генної інженерії. Обговорюються можливості впливу на транскрипцію генів за допомогою РНК інтерференції з малими інтерферуючими РНК і мікроРНК, а також епігенетичні зміни (метилування ДНК і модифікація пістонів), що може вплинути на аутоімунні й запальні процеси. Утім, дослідження тривають, що дозволить не тільки запровадити нові препарати з новими унікальними механізмами дії, а й розробити оптимальну стратегію лікування РА у досягненні довгострокової ремісії. Подальше широке використання цих препаратів у ревматологічній практиці не викликає сумнівів.

Список літератури знаходиться в редакції.