

Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул

Е.Л. Насонов, Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Евгений Львович Насонов
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Lvovich Nasonov
sokrat@irramn.ru

Поступила 23.04.2012

В основе патогенеза ревматоидного артрита (РА) лежит aberrантная активация клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты), приводящая к гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов и протеолитических ферментов, индуцирующих деструкцию хряща и костной ткани [1]. Функция этих клеток регулируется специфическими сигнальными путями, в реализации которых принимают участие множество внутриклеточных молекул [2]. Предполагается, что модуляция активности этих сигнальных молекул, занимающих центральное место в регуляции цитокиновой сети, открывает новые возможности фармакотерапии РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (псориаз, системная красная волчанка, синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, нейровоспалительные заболевания) [3–6] (рис. 1).

Серьезные теоретические предпосылки, а также насущная необходимость совершенствования терапии РА, даже несмотря на высокую эффективность современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), послужили мощным стимулом для разработки противовоспалительных препаратов нового поколения. Эти препараты представляют собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества, получившие название малых молекул (small molecules) и предназначенные для перорального приема.

Особый интерес вызывают малые молекулы, ингибирующие процессы внутриклеточной сигнализации, к ключевым компонентам которой относятся тирозин-киназы: JAK (junus kinase) и Syk (spleen tyrosine kinase), MAPK (mitogen-activated protein kinase) [4], а также ингибиторы синтеза цитокинов с другими механизмами действия.

Ингибиторы JAK

В последние годы в развитии иммунного воспаления особенно активно изучается роль сигнального пути JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) [5–14] (см. рис. 1). Напомним, что путь JAK-STAT передает сигналы от внеклеточных молекул (цитокины, факторы роста) через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. В настоящее время хорошо

охарактеризовано четыре типа ассоциированных с рецепторами JAK: JAK 1, JAK 2, JAK 3 и TYK 2, — а также около 40 рецепторов цитокинов (как провоспалительных, так и противовоспалительных), которые используют для внутриклеточной сигнализации путь JAK-STAT. JAK — небольшие молекулы (молекулярная масса 120–130 кДа), ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов, имеют тирозин-киназный домен, ответственный за их ферментную активность. Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к изменению конформации рецептора, активации и транс- и/или аутофосфорилированию двух молекул JAK, которые в свою очередь индуцируют фосфорилирование рецепторов и связанного с ними STAT. Фосфорилированный STAT подвергается диссоциации и димеризации (посредством SH2-домена) и транслоцируется в ядро клеток, где инициирует транскрипцию генов-мишеней. По современным представлениям, именно сигнальная система JAK/STAT является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза (рис. 2). JAK 1 широко представлена в клетках млекопитающих, опосредует сигнализацию, индуцируемую цитокиновыми рецепторами типа II (ИЛ 10R, ИЛ 19R, ИЛ 20R, ИЛ 22R), типа I, имеющими общую γ -цепь (ИЛ 2R, ИЛ 4R, ИЛ 7R, ИЛ 9R, ИЛ 15R и ИЛ 21R), а также gp130-субъединицей ИЛ 6R и ИЛ 11R. Кроме того, JAK 1 участвует в сигнализации рецепторов суперсемейства ИЛ 6 (ИЛ 11R, рецепторы лейкоэмического ингибиторного фактора, онкостатина М, кардиотрофина 1, нейтрофина 1 и лептина) и интерферона (ИФ) типов I и II.

JAK 2 опосредует сигнализацию рецепторов цитокиноподобных гормонов (гормон роста, пролактин, эритропоэтин, тромбопоэтин), ИЛ 3, гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующего фактора, и рассматривается как один из ключевых регуляторов гемопоэза. Как и JAK 1, JAK 2 участвует в передаче сигнала с нескольких цитокиновых рецепторов типа II (ИЛ 10, ИЛ 19, ИЛ 20, ИЛ 22) и семейства gp130 R (ИЛ 6 и ИЛ 11).

Особое значение в иммунопатологии РА придают JAK 3, которая экспрессируется в первую очередь в клетках иммунной системы (В- и Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки, моноциты). JAK 3 осуществляет трансдукцию внутриклеточного сигнала

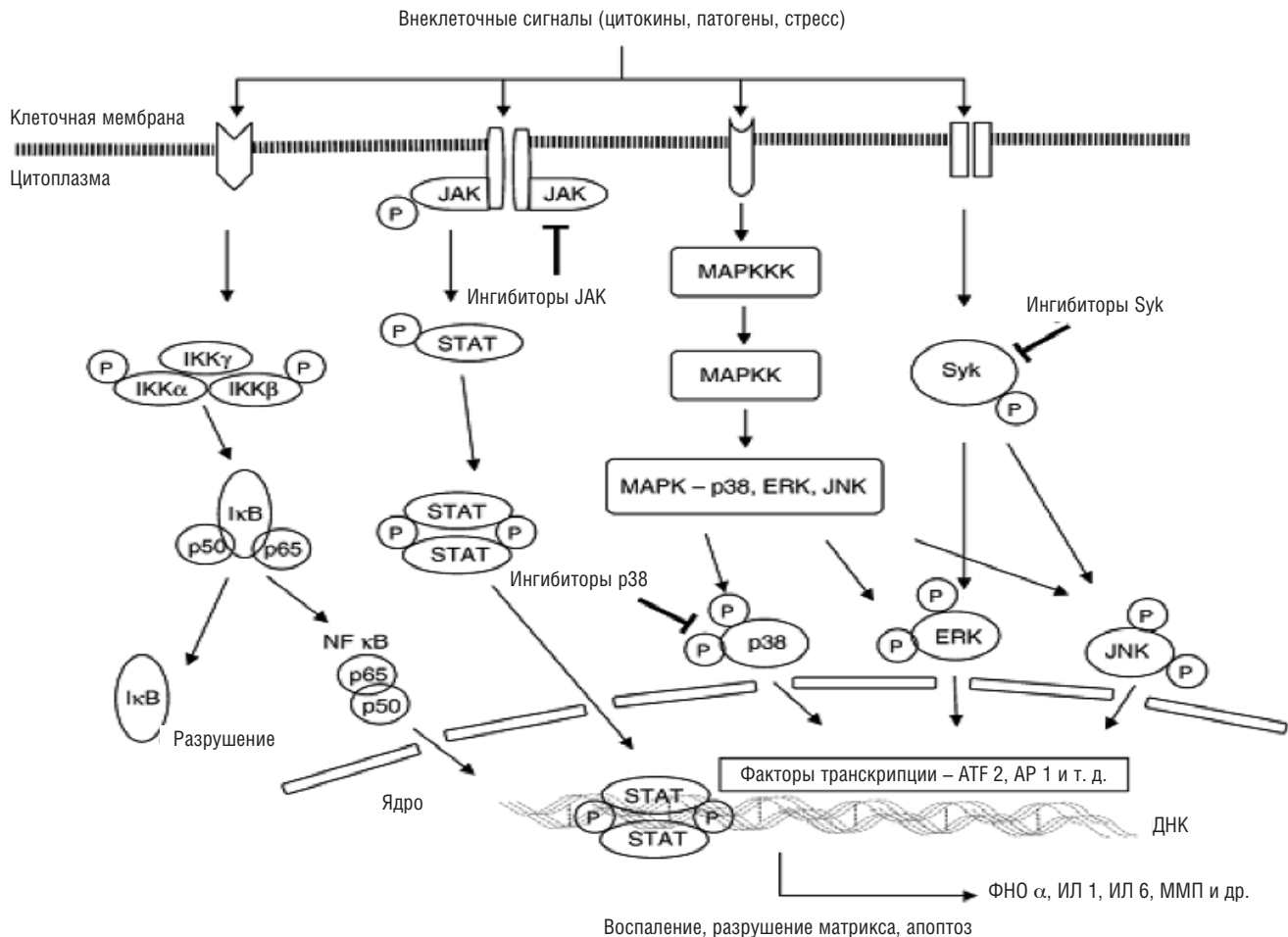


Рис. 1. Основные сигнальные пути и мишени для малых молекул

от рецепторов цитокинов типа I (ИЛ 2Р, ИЛ 4Р, ИЛ 7Р, ИЛ 9Р, ИЛ 13Р, ИЛ 15Р и ИЛ 21Р). Эти цитокины играют важную роль в активации, пролиферации и активации иммунокомпетентных клеток. Примечательно, что мутация JAK 3 ассоциируется с развитием тяжелого комбинированного иммунодефицита (наследуется по аутосомно-рецессивному типу), который проявляется отсутствием Т-клеток и естественных киллерных клеток [14].

В настоящее время разработано несколько препаратов, ингибирующих JAK, которые находятся на разных стадиях клинических испытаний при РА.

Тофаситиниб (ТОФА, Tofacitinib; CP-690,550; Pfizer) — препарат, ингибирующий активность (IC_{50}) которого в отношении JAK 3 (1 нМ) значительно выше, чем для JAK 1 (26–63 нМ) и JAK 2 (129–401 нМ) [15–18]. При коллагеновом и адьювантном артрите у лабораторных животных ТОФА эффективно (на 90%) подавляет клинические и морфологические признаки воспаления суставов [19]. Другим обоснованием для применения ТОФА при РА являются данные о более выраженной экспрессии JAK 3, STAT 1, STAT 4 и STAT 6 в синовиальной ткани пациентов с РА, чем у пациентов с остеоартрозом (ОА) и спондилоартритом [20]. Имеются данные о том, что *in vitro* ТОФА подавляет синтез фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИФ γ , ИЛ 6, ИЛ 8, матриксной металлопротеиназы 3 (ММП 3) и пролиферацию активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов [21, 22], ИЛ 17 Th17-клетками и ИФ γ Th1-клетками [23]. Кроме того, *in vitro* ТОФА отменяет индуцированный онкостатином М синтез

ИЛ 6 и активацию JAK/STAT MAPK в культуре фибробластов, выделенных из синовиальной ткани пациентов с РА [24]. По данным других авторов, в культуре синовиальных фибробластов *in vitro* ТОФА ингибирует ФНО-индуцированную экспрессию нескольких хемокинов (IP 10, RANTES и VCP 1), раннюю экспрессию ИФ β и фосфорилирование STAT [25], индуцируемую ИЛ 6 активацию JAK 2/STAT 3 [26].

По данным фазы I при РА, фармакокинетический профиль препарата носит линейный характер, $T_{1/2}$ составляет около 3 ч. Установлено отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий и изменение фармакокинетических параметров ТОФА при сочетанном приеме с метотрексатом (МТ) в дозе 15–25 мг/нед [27].

В настоящее время в программу клинических исследований ТОФА включено более 5000 пациентов (около 5700 пациенто-лет; табл. 1).

Исследования фазы II. Завершены четыре исследования фазы Ib–II [28–31], в которых подбиралась эффективная и безопасная доза препарата. В исследование J.M. Kremer и соавт. [28] включено 264 пациента с активным РА с недостаточной эффективностью (или плохой переносимостью) МТ и ингибиторов ФНО α в анамнезе. Все пациенты страдали достоверным РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и имели высокую активность заболевания: число болезненных суставов (ЧБС) >9, число припухших суставов (ЧПС) >6, длительность утренней скованности свыше 45 мин, СОЭ >28 мм/ч или уровень С-реактивного белка (СРБ) >10 мг/л.

STAT	JAK	JAK 1	JAK 2	ТҮК 2		
5	ИЛ 7	ИЛ 7				
	ИЛ 9	ИЛ 9				
	ИЛ 15	ИЛ 15				
	ИЛ 2	ИЛ 2				
6	ИЛ 4	ИЛ 4				
1,3	ИЛ 21	ИЛ 21				
4			ИЛ 12	ИЛ 12		
3			ИЛ 23	ИЛ 23		
1,3			ИФ γ			
			ИЛ 22			ИЛ 22
			ИЛ 27			ИЛ 27
			ИЛ 10			ИЛ 10
3			ИЛ 6	ИЛ 6		
1,3			Г-КСФ	Г-КСФ		
			ЛИФ	ЛИФ		
			CNTF	CNTF		
			ОСМ	ОСМ		
			ИФ α/β	ИФ α/β		
5					ЭПО	
					ТРО	
					ГМ-КСФ	
	ИЛ 3					

Адаптивный иммунитет

Дифференцировка Т-клеток

Врожденный иммунитет

Гемопозз

Адаптивный иммунитет

Дифференцировка Т-клеток

Врожденный иммунитет

Гемопоез

Рис. 2. Роль сигнальной системы JAK/STAT в регуляции синтеза цитокинов.

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ЛИФ – лейкоимический ингибиторный фактор; ОСМ – онкостатин М; ЭПО – эритропоэтин; ТРО – тромбопоэтин; CNTF – ciliary neurotrophic factor

Средняя продолжительность заболевания составила около 10 лет, более чем у 80% пациентов активность сохранялась, несмотря на лечение МТ, а у 15% – МТ и ингибиторами ФНО α . Подавляющее большинство пациентов (94%) были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 2/3 получали глюкокортикоиды (ГК). За 4–8 нед до включения в исследование предшествующая терапия БПВП и ГИБП была прекращена. Допускался прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других анальгетиков, а также ГК ≤ 10 мг/сут. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: ТОФА 5 мг, ТОФА 15 мг, ТОФА 30 мг 2 раза в день и плацебо (ПЛ). Длительность лечения составила 6 нед, а общая продолжительность наблюдения – 12 нед. Через 6 нед эффект (20% улучшение по критериям ACR – ACR 20) отмечен на фоне лечения ТОФА в соответствующих дозах у 70,5; 81,2 и 76,8% пациентов, а в группе ПЛ только у 26,9% пациентов ($p < 0,0001$). Эффект ACR 50 имел место у 30–50% пациентов, а ACR 70 – у 12–25% пациентов, получавших ТОФА в различных дозах. В группе ПЛ эффективность по ACR 50/70 была очень низкой (около 7%), вероятно, из-за отсутствия фоновой терапии БПВП. Противовоспалительный эффект ТОФА проявлялся в достоверном улучшении всех компонентов, входящих в критерии ACR. Обращает на себя внимание быстрое развитие эффекта. Различия между основными группами и контролем были заметны уже через 4 нед от начала терапии. У пациентов, получавших ТОФА, отмечено достоверное (более чем на 50%) уменьшение боли (55; 66 и 78% пациентов), по сравнению с группой ПЛ – у 14% пациентов. В то же время по динамике индекса DAS 28 и эффективности терапии по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) наблюдалась зависимость от дозы стати-

стически не достоверная тенденция к более значительному улучшению этих показателей в группах ТОФА. Снижение индекса HAQ ($\geq 0,33$) отмечено в сравниваемых группах у 57; 75; 76 и 36% пациентов соответственно [29].

Сходные данные получены в 24-недельном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ) [30], в которое включено 507 пациентов с активным РА, резистентных к монотерапии МТ. Оценивалась доза ТОФА 1; 3; 5; 10 и 15 мг 2 раза в день. Через 12 нед эффективность (ACR 20) была достоверно выше на фоне приема ТОФА в дозах более 3 мг, чем ПЛ: 5 мг (50,7% пациентов), 10 мг (58,1% пациентов), 15 мг (56% пациентов) и 20 мг (53,8% пациентов), – чем ПЛ (33% пациентов). Достигнутый эффект сохранялся в течение всего периода (24 нед) лечения.

R. Fleischman и соавт. [31] провели 24-недельное РПКИ (фаза IIb), в котором также исследовалась эффективность монотерапии ТОФА в зависимости от дозы препарата. В исследование было включено 384 пациента с активным РА, несмотря на лечение БПВП (в среднем 1,5–1,9 препарата), которые были рандомизированы на 5 групп: ТОФА 1 мг ($n=54$), 3 мг ($n=51$), 5 мг ($n=49$), 10 мг ($n=61$) и 15 мг ($n=57$) по сравнению с адалимумабом (АДА; $n=53$) и ПЛ ($n=59$). Первичной конечной точкой исследования был эффект ACR 20 через 12 нед. Установлено, что лечение ТОФА в дозах ≥ 3 мг 2 раза в день эффективнее, чем ПЛ. Так, эффект ACR 20 отмечен у 39,2% пациентов, получавших ТОФА в дозе 3 мг ($p < 0,05$), у 59,2% пациентов, получавших 5 мг ($p < 0,0001$), у 70,5% пациентов при дозе 10 мг ($p < 0,0001$) и у 71,9% пациентов при дозе 15 мг ($p < 0,0001$), а в группе ПЛ – у 22% пациентов. Эффект ACR 50 имел место у 34,7% пациентов (ТОФА 5 мг), у 44,3% пациентов

(ТОФА 10 мг) и у 54,4% пациентов (ТОФА 15 мг), а в группе ПЛ — у 10,2% пациентов ($p < 0,0001$ ТОФА по сравнению ПЛ), а ACR 70 — у 20,4; 37,7; 33,3 и 6,8% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Различия в эффективности (ACR 20) между ТОФА и АДА (35,9%) отсутствовали ($p = 0,105$). Эффект ACR 20/50/70, частота ремиссии по DAS 28 и снижение концентрации СРБ сохранялись в течение всего периода лечения (24 нед).

В исследование Y. Такаки и соавт. [32] вошли 140 пациентов, рандомизированных на 5 групп: ТОФА 1; 3; 5 и 10 мг 2 раза в день и ПЛ. Продолжительность исследования составила 12 нед. Эффект ACR 20 отмечен у 64,3; 77,8; 96,3 и 80,8% пациентов, получавших ТОФА в соответствующих дозах, и только у 14,3% пациентов в группе ПЛ. Эффективность ТОФА в дозе 5 мг была выше, чем 10 мг. Интересно, что эффект терапии у пациентов с исходно умеренной (DAS 28 $< 5,1$) активностью составил 80% и был выше, чем у пациентов с высокой (DAS 28 $> 5,1$) активностью (45, 5%).

Исследования фазы III. Программа фазы III РПКИ включает 6 исследований (см. табл. 1). В настоящее время опубликованы предварительные данные 5 РПКИ, в которых сравнивалась эффективность монотерапии ТОФА, комбинированной терапии ТОФА и МТ у пациентов, резистентных к МТ, БПВП и ингибиторам ФНО α [33–37]. На основании исследований фазы Ib–II во всех РПКИ оценивалась эффективность и безопасность двух доз ТОФА — 5 мг (ТОФА 5 мг) и 10 мг (ТОФА 10 мг) 2 раза в день. Допускался прием НПВП в стабильной дозе и ГК (≤ 10 мг/сут). В контрольных группах при отсутствии эффекта через 3 мес пациентам назначали ТОФА. Критериями включения во всех исследованиях был активный РА (ЧБС/ЧПС > 6 , СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л). Основным первичной конечной точкой был эффект ACR 20.

В исследовании R. Fleischmann и соавт. [33], посвященное оценке эффективности и безопасности монотерапии ТОФА (Oral SOLO), включено 610 пациентов с РА, которые были резистентны по крайней мере к одному БПВП и ГИБП. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (4:4:1:1): ТОФА 5 мг и ПЛ, ТОФА 10 мг и ПЛ. Эффект ACR 20 отмечен у 60% пациентов группы ТОФА 5 мг, 66% пациентов группы ТОФА 10 мг и у 27% получавших ПЛ ($p < 0,0001$). В группе ТОФА эффект сохранялся в течение 6 мес терапии. Согласно протоколу исследования, при отсутствии эффекта через 3 мес пациентам, получавшим ПЛ, назначали ТОФА. Через 3 мес эффективность терапии в этой группе пациентов была такая же, как и у пациентов, изначально получавших ТОФА. Улучшение индекса HAQ составило -0,5 (ТОФА 5 мг) и -0,55 (ТОФА 10 мг) и менее -0,22 в группе ПЛ ($p < 0,0001$). В группах пациентов, получавших обе дозы ТОФА, отмечена статистически достоверная положительная динамика отдельных компонентов индексов HAQ и SF-36 [34]. Однако по частоте развития ремиссии (DAS 28 $< 2,6$) достоверных различий в сравниваемых группах пациентов выявлено не было. При более детальном анализе полученных данных оказалось, что эффективность ТОФА не зависит от пола и возраста пациентов, индекса массы тела, серопозитивности по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [35].

J.M. Kremer и соавт. [36] включили в исследование 792 пациентов с РА, частично резистентных к 1 БПВП и/или ГИБП (ORAL Synk). Пациенты были рандомизиро-

ваны (2:2:1) на три группы: ТОФА 5 мг, ТОФА 10 мг и ПЛ на фоне стабильной терапии БПВП. Через 6 мес эффект ACR 20 отмечен у 51; 58 и 31% пациентов соответственно ($p < 0,0001$ относительно ПЛ). Перевод пациентов группы ПЛ на ТОФА ассоциировался с быстрой положительной динамикой клинической активности, сходной с таковой у пациентов, получавших ТОФА в течение всего исследования. Лечение ТОФА приводило к более выраженному улучшению HAQ по сравнению с ПЛ ($p < 0,0001$). Частота ремиссии (DAS 28 $< 2,6$) составила в сравниваемых группах 11; 15 и 3% соответственно ($p < 0,05$).

В РПКИ ORAL Scan было включено 797 пациентов с РА, с неадекватным эффектом МТ [37]. Критериями включения (наряду с перечисленными выше критериями) были не менее трех эрозий по данным рентгенологического исследования суставов либо позитивность по РФ или АЦЦП. Через 6 мес эффект ACR 20 имел место у 51% (ТОФА 5 мг), у 62% (ТОФА 10 мг) и у 25% в группе ПЛ ($p < 0,0001$ относительно ПЛ). Среднее улучшение HAQ составило 0,4 и 0,5 на фоне ТОФА 5 мг и ТОФА 10 мг соответственно и $< 0,22$ в группе ПЛ ($p < 0,0001$ относительно ПЛ). Ремиссия (DAS 28 $< 2,6$) в сравниваемых группах развилась у 7; 18 и 2% пациентов соответственно ($p < 0,05$). Через 6 мес среднее изменение ширины суставной щели в группе ПЛ составило 0,47, в группе ТОФА 5 мг — 0,12 и в группе ТОФА 10 мг — 0,06 ($p < 0,05$ ТОФА 10 мг по сравнению с ПЛ). Однако число пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование деструкции суставов, было выше по сравнению с группой ПЛ (78%) на фоне приема ТОФА в дозе как 5 мг (87%), так и 10 мг (89%; $p < 0,05$).

Особенно большой интерес представляют материалы РПКИ Oral STANDART, в котором в качестве «активного компаратора» использовали АДА [38]. В это исследование было включено 717 пациентов, получающих МТ с недостаточным эффектом, которые были рандомизированы на 4 группы: ТОФА 5 мг ($n = 204$), ТОФА 10 мг ($n = 201$), АДА 40 мг 1 раз в 2 нед ($n = 204$) и ПЛ ($n = 108$). Эффект ACR 20 отмечен у 52 и 53% пациентов, получавших соответствующие дозы ТОФА, у 47% пациентов, леченных АДА, и у 28% пациентов группы ПЛ ($p < 0,001$). По ACR 50 соответствующие показатели составили 37; 35; 28 и 12%, а по ACR 70 — 20; 22; 9 и 2% ($p < 0,0001$ обе дозы ТОФА против ПЛ; $p < 0,001$ АДА относительно ПЛ). Частота ремиссии (DAS 28 $< 2,6$) имела место у 7; 13; 6 и 1% пациентов ($p < 0,05$ ТОФА и АДА относительно ПЛ; $p < 0,0001$ ТОФА 10 мг против ПЛ). ТОФА и АДА достоверно превосходили ПЛ по влиянию на HAQ: -0,6, -0,6, -0,5 и менее -0,22 соответственно ($p < 0,001$ относительно ПЛ).

В РПКИ Oral STEP вошли 399 пациентов с недостаточным эффектом МТ в стабильной (> 6 нед) дозе (7,5 — 15 мг/нед) и по крайней мере одного ингибитора ФНО α в анамнезе [39]. Больные были рандомизированы (2:2:1:1) на 4 группы: ТОФА 5 мг и ПЛ, ТОФА 10 мг и ПЛ. Через 3 мес эффект ACR 20 отмечен у 42 и 48% получавших ТОФА 5 мг и ТОФА 10 мг соответственно и у 24% пациентов в группе ПЛ ($p < 0,05$). Эффект ACR 50 имел место у 27; 28 и 8% пациентов ($p < 0,0001$ ТОФА относительно ПЛ), а ACR 70 — у 14; 11 и 2% пациентов ($p < 0,05$ ТОФА относительно ПЛ). Как и во всех предыдущих исследованиях, на фоне ТОФА отмечена более выраженная положительная динамика индекса HAQ: -0,43, -0,46 по сравнению с группой ПЛ ($< 0,22$; $p < 0,0001$) — и частота ремиссии (DAS 28 $< 2,6$): 7; 11 и 2% соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1 Характеристика РПКИ (фаза III) ТОФА при РА

Авторы, исследование	Характеристика; длительность	Группа (число больных)	Эффективность, %			
			ACR 20	ACR 50	ACR 70	DAS 28 <2,6
Монотерапия ТОФА						
Fleischmann R. et al. [33], ORAL Solo	Неэффективность БПВП и ГИБП; 6 мес	Всего (n=610)				
		ТОФА 5 мг (n=243)	60*			
		ТОФА 10 мг (n=245)	66*			
		ПЛ (n=61)	27			
Комбинированная терапия ТОФА и МТ						
Kremer J. et al. [36], ORAL Sync	Неэффективность БПВП и ГИБП; 12 мес	Всего (n=792)				
		ТОФА 5 мг (n=315)	57*	33,8*	13,2*	11**
		ТОФА 10 мг (n=318)	58*	36,6*	16,2*	14,8*
		ПЛ (n=79/80)	31*	12,7	3,2	2,7
Van der Heijde D. et al. [37], ORAL Scan	Неэффективность МТ; 24 мес	Всего (n=797)				
		ТОФА 5 мг (n=321)	51*			7,2***
		ТОФА 10 мг (n=316)	62*			18,3*
		ПЛ (n=160)	25			1,6
Van Vollenhoven R. et al. [38], ORAL Standard	Неэффективность МТ; активный компаратор АДА; 12 мес	Всего (n=717)				
		ТОФА 5 мг (n=204)	52*	37*	20*	7***
		ТОФА 10 мг (n=204)	53*	35*	22*	13*
		АДА (n=204)	47*	28**	9**	6***
		ПЛ (n=106)	29	12	2	1
Burmister G. et al. [39], Oral Step	Неэффективность ингибиторов ФНО α; 6 мес	Всего (n=399)				
		ТОФА 5 мг (n=133)	42***	27*	14*	7***
		ТОФА 10 мг (n=134)	48*	28*	1*	11***
		ПЛ (n=132)	24	8	2	2
ORAL Start	Пациенты, не получавшие МТ; монотерапия препаратом по сравнению с монотерапией МТ; 24 мес; рентгенологическое прогрессирование		Данные не опубликованы			
Длительное открытое исследование						
ORAL Sequel	Пациенты, включенные в исследование фазы II/III		Данные не опубликованы			
Исследование A3921041	Пациенты, включенные в исследования в Японии		Данные не опубликованы			

Примечание. *p<0,0001; **p<0,001; ***p<0,05 по сравнению с ПЛ.

Недавно были суммированы данные двух исследований фазы II/III и открытой фазы этих исследований (NCT00413699, NCT00661661), в которые вошли пациенты (n=3227; 3118 пациенто-лет), получавшие ТОФА в дозе 5 или 10 мг/сут [40, 41]. Общая длительность лечения составила 36 мес (в среднем 349±1456 дней). Из открытой фазы исследования выбыл 441 (13,7%) пациент, в том числе 223 (6,6%) — из-за побочных эффектов, 42 (1,3%) — из-за недостаточной эффективности. Эффект терапии ACR 20/50/70 через 1 мес отмечен у 71,0; 47,3 и 26,3% пациентов, а через 36 мес — у 72,7; 52,3 и 35,2% пациентов соответственно. Среднее значение DAS 28 (СОЭ) снизилось с 6,25 до 3,5, а HAQ — с 1,41 до 0,8.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о клинической эффективности и антидеструктивном эффекте ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в день (как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ) у пациентов с тяжелым активным РА, резистентным к БПВП и ингибиторам ФНО α. Во всех исследованиях отмечено быстрое развитие эффекта, который наблюдался уже через неделю от начала терапии. Данные, касающиеся безопасности терапии ТОФА в сравнении с другими ингибиторами тирозин-киназы, будут рассмотрены ниже.

Доклинические или ранние клинические (фазы I/II) исследования проходят еще несколько ингибиторов JAK:

ингибитор JAK 3 (VX-509), ингибиторы JAK 2 (AC430, SB1578 и CEP-33779), ингибиторы JAK 1/2 — ruxolitinib (INCB018424; Jakafi), INCB028050 (LY3009104; Incyte/Eli Lilly) и GLPG0634 [42–50].

VX-509 (Vertex Pharmaceuticals) — ингибитор JAK 3, который *in vitro* обладает более высокой селективностью к этому ферменту, чем другие молекулы [42]. Имеются данные о высокой эффективности VX-509 в отношении подавления развития экспериментального артрита, по крайней мере, не уступающей этанерцепту (ЭТЦ) [5]. В исследование фазы IIa (12 нед) было включено 204 пациента с активным РА (ЧБС/ЧПС >6, СРБ >1,5 верхней границы нормы), резистентных к БПВП, но не получавших в прошлом ГИБП [43]. В этом исследовании оценивалась эффективность монотерапии препаратом в дозах 25 мг (n=21), 50 мг (n=41), 100 мг (n=40) и 150 мг (n=41) 2 раза в день по сравнению с группой ПЛ (n=41). В целом эффект ACR 20 отмечен у 61–66% пациентов, получавших различные дозы VX-509, и у 29% пациентов в группе ПЛ (p<0,007); ACR 50 — у 17–49% пациентов (p<0,05–0,001 VX-590 начиная с дозы 50 мг относительно ПЛ); ACR 70 — у 7–22% пациентов соответственно (p<0,05). Снижение индекса DAS 28 (СРБ) в группе пациентов, получавших препарат, колебалось от -1,8 до -3,1, а в группе ПЛ составляло -1,2 (p<0,001).

Таблица 2 Сравнение безопасности ингибиторов тирозин-киназы

Нежелательные реакции	Тофаситиниб	Фостаматиниб	VX-509
Инфекции	+	+	+
Герпес	+		
Нейтропения	+/-	+	+
Гиперлипидемия	+	-	+
Повышение уровней печеночных ферментов	+	+	+
Боли в животе, диарея		++	
Артериальная гипертензия		+	
Головокружение		+	
Увеличение содержания креатинина	+	-	+

INCB028050 (Incyte/ Eli Lilly) представляет собой малую молекулу, в одинаковой степени ингибирующую JAK 1 (5,9 nM) и JAK 2 (5,7 nM), чем JAK 3 (600 nM) [48]. Сходный ингибитор JAK 1/2 с успехом используется для лечения миелофиброза [51]. Ингибция JAK 1 и JAK 2 приводит к подавлению сигнализации ИЛ 6 (gp130-рецептор) и TЛ 12/23 и таким образом напоминает эффекты тоцилизумаба (антитела к ИЛ 6Р) при РА и устекинумаба (антитела к ИЛ 12/23) при псориазе. Предполагается, что этот препарат может иметь определенные преимущества перед ингибиторами JAK 3, в первую очередь связанные с менее выраженной общей иммуносупрессией. Установлено, что препарат в очень низкой концентрации (<50 nM) ингибирует синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов (включая ИЛ 6 и ИЛ 23), подавляет развитие и прогрессирование артрита у экспериментальных животных [49]. Предварительные результаты свидетельствуют о его эффективности при РА. В РПКИ фазы II было включено 127 пациентов, резистентных к БПВП и ГИБП. Эффект ACR 20 отмечен у 52; 59 и 53% пациентов, получавших препарат в соответствующих дозах (4; 7 и 10 мг/сут), и только у 38% в группе ПЛ [49].

GLPG0634 (Galapagos) представляет собой селективный ингибитор JAK 1 [50]. В настоящее время суммированы предварительные результаты исследования фазы II, в которое было включено 36 больных активным РА с недостаточным эффектом МТ. Пациенты были рандомизированы на три группы, две из которых (по 12 пациентов) получали препарат в дозе 100 и 200 мг 2 раза в день, и одна — ПЛ (n=12). Через 4 нед эффект ACR 20 составил в группах пациентов, получавших препарат, 91,7 и 75% (суммарно 83,3%), а ПЛ — 33,3% (p=0,0067). Эффект ACR 50 имел место у 58,3; 25,0 (суммарно 41,7) и 8,3% (p=0,059), а ACR 70 — у 25,0; 16,7 (20,8) и 0%. На фоне лечения препаратом (суммарно) отмечено достоверно (по сравнению с ПЛ) большее снижение значений индекса DAS 28 (-2,63 против -0,20; p<0,0001) и концентрации СРБ (-24,4 против 21,9; p<0,0001).

Ингибиторы Syk

Напомним, что Syk — нерецепторная тирозин-киназа (молекулярная масса 72 кДа), которая экспрессируется преимущественно в В-клетках и в меньшей степени в тучных клетках, макрофагах, нейтрофилах и синовиальных фибробластах. Syk вовлечена в процесс внутриклеточной сигнализации посредством многокомпонентных иммунных рецепторов, включающих Igα (В-клеточный рецептор), γ-цепь Т-клеточного рецептора, FcγR, интегрины, которые содержат так называемый иммунный рецептор ти-

розиновый активационный мотив (immune-receptor tyrosine-based activation motif — ИТАМ). Активация этих рецепторов приводит к фосфорилированию ИТАМ, что в свою очередь индуцирует фосфорилирование Syk, приводящее к активации многочисленных путей сигнализации, регулирующих процессы пролиферации и синтеза цитокинов [6, 7, 52].

Фостаматиниб (ФОСТ, Fostamatinib; Rigel/AstraZeneca) — пролекарство (R788), которое быстро конвертируется в кровяном русле в относительно селективный ингибитор Syk (R406). Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ФОСТ эффективно подавляет развитие синовита, эрозий и паннуса при коллагеновом артрите у мышей [53]. При этом подавление экспрессии Syk коррелирует со снижением синтеза цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 6), лиганда хемокинов KC-GRO α, ММП и макрофагального хемоаттрактантного белка 1.

Завершены три исследования фазы II [54–58], в которых показана эффективность препарата (критерии ACR 20/50/70, частота ремиссии по DAS 28) у больных РА с резистентностью к МТ, но не к ингибиторам ФНО α. У пациентов с недостаточным эффектом МТ лечение ФОСТ (100 мг 2 раза в день) сопровождалось существенной положительной динамикой индекса HAQ и SF-36 (p<0,05 относительно ПЛ). У пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α, несмотря на отсутствие клинического эффекта отмечена четкая положительная динамика признаков воспаления суставов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Отмечена четкая связь между эффективностью ФОСТ и базальным увеличением концентрации СРБ. Важно подчеркнуть, что лечение ФОСТ не приводит к изменению фармакокинетики МТ, что создает предпосылки для комбинированной терапии с использованием этого препарата [59]. В настоящее время эффективность и безопасность ФОСТ изучаются в рамках трех РПКИ фазы III: OSKIRA-1 (недостаточная эффективность МТ), OSKIRA-2 (недостаточная эффективность БПВП), OSKIRA-3 (лечение МТ и недостаточный эффект одного ингибитора ФНО α).

Безопасность ингибиторов тирозин-киназы

Согласно предварительному анализу пяти РПКИ (фаза III) и двух исследований открытой фазы (n=3227), нежелательные реакции (НР) были отмечены у 66,2% пациентов, получавших ТОФА [40, 41]. Наиболее частыми из них были инфекции (39,7%), поражение желудочно-кишечного тракта (18,8%), мышечно-скелетные нарушения (15,9%). По сообщениям исследователей (MedDRA), наиболее часто встречались носоглоточные инфекции (10%), инфекции

верхних дыхательных путей (7,3%) и мочеполовой системы (4,6%). Частота инфекционных осложнений не зависела от сопутствующего применения БПВП. Тяжелые НР имели место у 10,9% пациентов (11,34 на 100 пациенто-лет). Тяжелые инфекции развились у 2,9% пациентов (3,01 на 100 пациенто-лет). В большинстве случаев инфекционные осложнения были не тяжелыми и редко (1–2%) требовали прекращения лечения. В целом частота инфекционных осложнений на фоне лечения ТОФА соответствовала их встречаемости у пациентов, получавших стандартные БПВП (1,4–4,1 на 100 пациенто-лет) и ГИБП (1,6–18,1 на 100 пациенто-лет). Лечение ТОФА в дозе 10 мг чаще вызывало развитие инфекционных осложнений, чем в дозе 5 мг (4,3 против 2,3 на 100 пациенто-лет). Не отмечено связи между частотой инфекционных осложнений и длительностью лечения ТОФА. В то же время обращает на себя внимание увеличение частоты герпетической инфекции (тяжелой и не тяжелой; 4,6 на 100 пациенто-лет), которая существенно выше, чем на фоне лечения стандартными БПВП и ГИБП (0,56–1,32 на 100 пациенто-лет). Тяжелая герпетическая инфекция развилась у 5 пациентов, включенных в исследование фазы III, и у 8 – в открытую фазу. Случаи тяжелой оппортунистической инфекции и туберкулеза наблюдались крайне редко. В исследовании фазы III зарегистрировано 12, а в открытой фазе – 8 летальных исходов. Их связь с терапией ТОФА не доказана. При анализе лабораторных нарушений установлено, что снижение уровня гемоглобина (более чем на 20 г/л) имело место у 2,5% пациентов, увеличение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) – в 1,7% случаев, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 1,1%, умеренная обратимая нейтропения – 0,5% (случаев тяжелой нейтропении не наблюдалось), не ассоциирующаяся с увеличением риска инфекционных осложнений. Обращает на себя внимание тот факт, что у 12,2% пациентов наблюдалось необъяснимое увеличение (идиосинক্রазия?) креатинина (>33% от исходного уровня). Однако у здоровых добровольцев каких-либо явных нарушений функции почек на фоне лечения ТОФА зарегистрировано не было [60]. Отмечено дозозависимое увеличение концентрации общего холестерина (ХС), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) без существенного нарастания индекса атерогенности. Однако нарастания частоты кардиоваскулярных катастроф не отмечено, а лечение аторвастатином приводило к снижению концентрации ХС и ЛПНП в крови пациентов [61].

На фоне лечения ФОСТ отмечено увеличение частоты инфекционных осложнений, особенно в течение первых 6 мес терапии, а также нейтропения и увеличение концентрации печеночных ферментов [54–58]. Лечение ФОСТ чаще, чем ТОФА, приводило к развитию диареи (27% против 5,9% на фоне ПЛ) и артериальной гипертензии (22,8% против 5,1% в группе ПЛ). В группе пациентов, получавших ФОСТ, зарегистрировано развитие 14 случаев злокачественных новообразований, которые не отмечались у пациентов, принимавших ПЛ. В то же время, в отличие от ТОФА, не описано развития анемии, увеличения креатинина и липидов.

Лечение VX-509 ассоциируется с нарастанием частоты тяжелых инфекционных осложнений и гиперлипидемии, в то время как увеличения частоты анемии, нейтропении и гиперкреатининемии не описано. Сравнительная характеристика спектра НР на фоне лечения ингибиторами тирозин-киназы суммированы в табл. 2.

Ингибиторы МАРК

Процесс сигнализации, который регулируется МАРК, индуцируется цитокинами, стрессорными воздействиями и некоторыми факторами роста [2]. МАРК фосфорилируют сериновые, треониновые и тирозиновые аминокислотные остатки внутриклеточных сигнальных белков, регулирующих выживаемость и пролиферацию клеток, синтез цитокинов и металлопротеиназ. Описано три основных субсемейства МАРК, каждое из которых регулирует несколько каскадных реакций. К ним относятся JNK (c-Jun N-terminating kinase), ERK (extracellular signal-related kinase) и p38. Наибольшее значение при РА имеет путь, опосредованный p38. МАРК p38 представляет собой наиболее «дистальный» сигнальный этап, предшествующий активации факторов транскрипции, которые регулируют гены основных провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8), а также циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) и коллагеназы 1 и 3 [4]. Кроме того, в синовиальной ткани p38 регулируют синтез ММП, участвующих в деструкции сустава, остеокластогенез, функции эндотелия, созревание дендритных клеток, экспрессию костимуляторных молекул Т-лимфоцитов. Все это вместе взятое позволило предположить, что ингибирование p38 может быть эффективным подходом к подавлению воспаления при РА.

Однако практически все ингибиторы p38 (более 22) [62–64], по данным исследований фаз I/II, оказались неэффективными и токсичными у пациентов с РА. Ни одна из молекул, включая дорамапимод (BIRB 796), SCIO-469, VX-702 [65], VX-745, AMG-548, не была исследована в рамках фазы III.

Наиболее подробно изучен селективный ингибитор изоформы p38 МАРК *памапимод* (Pamapimod; RO4402257; Hoffmann-La Roche). Однако этот препарат оказался менее эффективным, чем МТ, а частота побочных эффектов была такая же, как у МТ [66, 67]. Интересно, что на фоне лечения препаратом наблюдалась транзиторная нормализация концентрации СРБ, которая затем быстро возвращалась к исходному повышенному уровню.

BMS-582949 (Brystol-Myers Squibb) представляет собой двойной ингибитор p38 МАРК, блокирует как активность самого p38, так и его активацию в клетках [68]. В исследовании фазы I на здоровых добровольцах препарат обладал способностью снижать концентрацию ФНО α и ИЛ 1, индуцированную липополисахаридом. По данным РПКИ, в которое вошел 121 пациент с РА и недостаточным эффектом монотерапии МП, через 12 нед BMS-582949 (300 мг 1 раз в день) был более эффективен (критерии ACR 20, динамика индекса DAS 28), чем ПЛ, особенно у пациентов с высоким исходным уровнем СРБ (>10 мг/л). Однако из-за потенциальной неврологической токсичности препарата исследования фазы III не планируются.

Причины неэффективности ингибиторов p38 до конца не ясны и могут быть связаны с рядом факторов: применение эффективной дозы препарата лимитируется токсичностью (узкое «терапевтическое окно»); «адаптация» этого сигнального пути к длительной ингибции; подавление синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ 10), который также регулируется p38 [3, 52].

Другие молекулы

Апилимод мезилат (Aplilimod Mesylate, STA-5326) – малая молекула, которая ингибирует синтез двух важных провоспалительных цитокинов – ИЛ 12 и ИЛ 23 [69]. Напомним, что ИЛ 12 и ИЛ 23 – тесно связанные между собой

цитокины, первый из которых способствует дифференцировке CD4⁺ Т-клеток в ИФ-продуцирующие Th1-клетки в раннюю фазу воспаления, а второй — индуцирует пролиферацию эффекторных клеток памяти и образование Т-клеток, синтезирующих ИЛ 17 [70]. Трансгенные мыши с дефицитом генов ИЛ 23 или ИЛ 12 резистентны к коллагеновому артриту. Апилимод селективно предотвращает ядерную транслокацию c-Rel (член семейства NF-κB), регулирующего промоторную активность субъединиц (p35 и p40), общих для ИЛ 12 и ИЛ 23. В опытах *in vitro* было показано, что Апилимод снижает синтез ИЛ 12, ИЛ 23 в культуре стимулированных мононуклеарных клеток человека. Проведено РПКИ (фаза IIa), в которое было включено 29 пациентов с активным РА [69]. Пациенты были рандомизированы (3:1) на группы, получавшие Апилимод (100 мг 2 раза в день) и ПЛ. Длительность лечения составила 8 нед. На фоне лечения Апилимодом отмечено хотя и достоверное, но очень умеренное снижение DAS 28 по сравнению с базальным уровнем. Различия в эффективности (ACR 20) терапии между основной и контрольной группами не выявлены. По данным морфологического исследования, лечение Апилимодом не влияло на экспрессию ИЛ 12 и ИЛ 23 в синовиальной ткани. Примечательно, что Апилимод оказался неэффективным при болезни Крона [71], в то время как моноклональные антитела к p40-субъединице ИЛ 12/23 хорошо контролировали активность заболевания [72].

Имеются данные, касающиеся оценки эффективности (фаза II) препарата **LX2931** (ранее назывался LX3305) [73], который обладает способностью ингибировать сфингозин 1-фосфат (С1Ф) лиазу. Этот фермент ответствен за разрушение СФ1 — метаболита липидов, участвующего в миграции и трансдукции сигнала в лимфоцитах. В исследование было включено 208 пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ, которые после рандомизации получили 3 дозы препарата (70; 110 и 150 мг в день) и ПЛ. Через 12 нед эффект ACR 20 отмечен у 65% пациентов, получавших препарат (150 мг в день), и у 49%, получавших ПЛ (p>0,05). Будут ли проводиться дальнейшие исследования препарата, остается не ясным.

Проводятся исследования фазы II (но еще не опубликованы их результаты) препаратов **Апремиласт** (Apremilast,

СС-10004 — ингибитор фосфодиэстеразы), **CF101** (агонист А3-рецепторов аденозина) и **PF-04171327** (ГК) [74–78]. Отрицательные результаты получены при изучении **ARRY-438162** (ингибитор MEK1 и MEK2) [79], **CE-224, 535** (селективный антагонист P2X7) [80] и **ERB-041** (селективный агонист эстрогеновых рецепторов) [81].

Таким образом, результаты, касающиеся исследования эффективности и безопасности малых молекул, в первую очередь ингибиторов JAK (тофаситиниб) и Сул (фостаматиниб), весьма обнадеживающие и, вероятно, в будущем расширят возможности фармакотерапии не только РА, но и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Разработка ингибиторов сигнальных молекул является ярким примером достижений «трансляционной» медицины в ревматологии в XXI в. [82]. Потенциальными достоинствами этих препаратов могут быть удобный для пациентов пероральный прием и более низкая стоимость, чем ГИБП.

Однако для окончательного вывода о месте ингибиторов тирозин-киназы в лечении РА необходимы дальнейшие исследования. Они в первую очередь должны быть направлены на изучение их безопасности в процессе длительного применения в реальной клинической практике, у пациентов с различными формами РА и коморбидными заболеваниями. Представляет интерес прямое сравнение монотерапии этими препаратами и МТ у пациентов с ранним РА. По мнению ряда экспертов, учитывая высокую эффективность и безопасность МТ [83, 84], представляется маловероятным, что ингибиторы тирозин-киназы могут вытеснить МТ из клинической практики [13]. Скорее всего, они будут применяться в комбинации с МТ при его недостаточной эффективности. Учитывая более чем 10-летний опыт успешного применения ингибиторов ФНО в ревматологии, не ясно, могут ли (и в какой степени) ингибиторы тирозин-киназы заменить эти препараты, и особенно — новые ГИБП. Требуют специального изучения эффективность и безопасность комбинированной терапии ингибиторами тирозин-киназы и ГИБП при резистентности к тому или иному препарату. Являются ли ингибиторы тирозин-киназы «биологическими таблетками» (biologic in a pill), применение которых кардинально изменит подходы к лечению РА, — покажет будущее.

ЛИТЕРАТУРА

- McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2012;365:2205–19.
- Sweeney S.E., Firestein G.S. Primer: signal transduction in rheumatic disease — a clinician's guide. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:651–60.
- Senott L., Vencovsky J., Pavelka K. et al. Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009;9:102–7.
- Bonila-Herman M.G., Miranda-Carus M.E., Martin-Mola E. New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors. *Rheumatology* 2011, May 26 (Epub. ahead of print).
- Kontzias A., Laurence A., Gadiba M., O'Shea J.J. Kinase inhibitors in the treatment of immune-mediated disease. *F1000 Med Reports* 2012;4:5.
- Seavey M.M., Dobrzanski P. The many faces of Janus kinase. *Biochem Pharmacol* 2012;83:1136–45.
- Pesu M., Laurence A., Kishore N. et al. Therapeutic targeting of Janus kinase. *Immunol Rev* 2008;223:132–42.
- Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J. Janus kinases in immune signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273–87.
- D'Aura Swanson C., Paniagua R.T., Lindstrom T.M., Robinson W.H. Tyrosine kinases as target for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:317–24.
- Cohen S., Fleischmann R. Kinase inhibitors: a new approach to rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:330–6.
- Riese R.J., Krishnaswami S., Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:513–26.
- Okamoto H., Kobayashi A. Tyrosine kinases in rheumatoid arthritis. *J Inflamm* 2011;8:21.
- Cohen S. Small molecular therapies for rheumatoid arthritis: where do we stand? *Expert Opin Invest Drugs* 2012;21:23–31.
- Alicea-Velazquez N.L., Boggon T.J. The use of structural biology in janus kinase targeted drug discovery. *Curr Drug Targets* 2011;12:546–55.
- Changelian P.S., Flanagan M.E., Ball D.J. et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science* 2003;302:875–8.
- Flanagan M.E., Blumenkopf T.A., Brissette W.H. et al. Discovery of CP-690 550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J Med Chem* 2010;53:8468–84.
- Meyer D.M., Jesson M.I., Li X. et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*

- 2010;7:41.
18. Changelian P.S., Moshinsky D., Kuhl C.F. et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors. *Blood* 2007;111:2155–7.
19. Milici A.J., Kudlacz E.M., Audoly L. et al. Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2008;10:R14.
20. Walker J.G., Ahern M.J., Coleman M. et al. Expression of Jak3, STAT1, STAT4, and STAT6 in inflammatory arthritis: unique Jak3 and STAT4 expression in dendritic cells in seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:149–56.
21. Tanaka Y., Yamaoka K. Cytokine-mediated signaling as targets for treatment of rheumatoid arthritis: a JAK kinase inhibitor in vitro and in vivo. *Int J Clin Rheumatol* 2011;6:439–44.
22. Maeshima K., Yamaoka K., Kubo S. et al. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4⁺ T cells. *Arthr Rheum* 2011 (Epub. ahead of print).
23. Ghoreschi K., Jesson M., Li X. et al. Modulation of innate and adaptive immunity responses by tofacitinib. *J Immunol* 2011;186:4234–43.
24. Migita K., Koga T., Komori A. et al. Influence of Janus Kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol* 2011;38:2309–17.
25. Rosengren S., Corr M., Firestein G.S., Boyle D.L. The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis* 2012; April 3 (Epub. ahead of print).
26. Migita K., Komori A., Torigoshi T. et al. CP690,550 inhibits oncostatin M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2011;13:R72.
27. Cohen S., Zwillich S.H., Chow L. et al. Co-administration of JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:143–51.
28. Kremer J.M., Bloom B.J., Breedveld F.C. et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIa trial of three dose levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthr Rheum* 2009;60:1895–905.
29. Coombs J.H., Bloom B.J., Breedveld G.C. et al. Improved pain, physical function and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP 690,550, an orally active Janus kinase (Jak) inhibitor: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:413–6.
30. Kremer J.M., Cohen S., Wilkinson B.E. et al. A phase 2b dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate alone. *Arthr Rheum* 2011; Oct 11 (Epub. ahead of print).
31. Fleischman R., Cutolo M., Genovese M.C. et al. Phase Ib dose-ranging study of the oral JAK inhibition Tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthr Rheum* 2012;64:617–29.
32. Tanaka Y., Suzuki M., Nakamura H. et al. Phase 2 study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthr Care Res* 2011 (Epub. ahead of print).
33. Fleischmann R., Kremer J., Cush J. et al. Phase 3 study of oral JAK inhibitor Tofacitinib (CP-690 550) monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62:LB8.
34. Strand V., Kanik K.S., Connell C. et al. ORAL SOLO (A39921045): effects of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) monotherapy on patients reported outcomes in a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):88.
35. Fleischmann R., Kremer J., Connell C. et al. ORAL SOLO (A3921045): a phase 3 study of oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: subgroup analysis of efficacy. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):600.
36. Kremer J., Li Z., Hall S. et al. Tofacitinib (CP-690 550), an oral JAK inhibitor, in combination with traditional DMARDs: phase 3 study in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):170.
37. Van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R. et al. Tofacitinib (CP-690 550), an oral Janus kinase inhibitor, in combination with methotrexate reduced the progression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis: a 24-month phase 3 study. *Arthr Rheum* 2011;63:S1017.
38. Van Vollenhoven R., Fleischmann R., Cohen S. et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor, or adalimumab versus placebo in patients with rheumatoid arthritis on background methotrexate: a phase 3 study. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl. 10):S153.
39. Burmester G., Blanco R., Charles-Schoeman C. et al. Tofacitinib (CP-690 550), an oral Janus kinase inhibitor, in combination with methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a 6-month phase 3 study. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl. 10):279.
40. Cohen S., Radominski S., Asavantanabodee P. et al. Tofacitinib (CP-690 550), an oral Janus 3 inhibitor, analysis of infections and all-causes mortality across phase 3 and long term extension studies in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl. 10):S153.
41. Wollenhaupt J., Silverfield J., Lee E.B. et al. Tofacitinib (CP-690 50), an oral Janus 3 inhibitor in the rheumatoid arthritis: open-label, long term extension studied up to 36. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl. 10):S152.
42. Hoock T., Hogan J., Mahajan S. et al. VX-509, an orally available Janus Kinase 3 (JAK3) specific inhibitor, showed robust activity in pre-clinical models of aberrant immune inflammatory function. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl. 10):1136.
43. Fleischmann R., Spencer-Green G., Fan F. et al. Dose ranging study of VX-509, an oral selective JAK3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl. 10):LB3.
44. Belli B., Brigham D., Dao A. et al. AC430, a potent JAK2 inhibitor, provides protection in multiple inflammatory and autoimmune disease models. Presented at: ACR annual meeting; November 6–11, 2010; Atlanta, Ga. Abstr. 269.
45. Goh C., Hart S., Kiang Y. et al. SB1578, a novel selective JAK2 inhibitor, is highly efficacious in rodent models of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S299.
46. Stump K.L., Lu L.D., Dobrzanski P. et al. A highly selective, orally active inhibitor of Janus kinase 2, CEP-33779, ablates disease in two mouse models of rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2011;13:R68.
47. Williams W.V., Scherle P., Shi J. et al. Initial efficacy of INCB018424, a selective Janus kinase 1&2 (JAK 1&2) inhibitor in rheumatoid arthritis (RA). Presented at: EULAR annual congress; June 11–14, 2008; Paris, France. Abstr. OP-0044.
48. Greenwald M.W., Fidelus-Gort R., Levy R. et al. A randomized dose-ranging, placebo-controlled study of INCB028050, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor, in subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S911.
49. Fridman J.S., Scherle P.A., Collins R. et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: pre-clinical characterisation of INCB028050. *J Immunol* 2010;184:5298–307.
50. Vanhoutte F., Galien R., Vets E. et al. GLPG0634 shows selective inhibition of JAK1 and maintained JAK-STAT suppression in healthy volunteers. *Arthr Rheum* 2011;(Suppl. 10):2210.
51. Verstovsek S., Kantarjian H., Mesa R.A. et al. Safety and efficacy of INCB018424, JAK1 and JAK2 inhibitor in myelofibrosis.

- N Engl J Med 2010;363:1117–27.
52. Hammaker D., Firestein G.S. “Go upstream, young man”: lessons learned from the p38 saga. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 1):i77–82.
53. Pine P.R., Chang B., Schoettler N. et al. Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* 2007;124:244–57.
54. Genovese M.C., Kavanaugh A., Weinblatt M.E. et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthr Rheum* 2011;63:337–45.
55. Weinblatt M.E., Kavanaugh A., Burgos-Vargas R. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2008;58:3309–18.
56. Weinblatt M.E., Kavanaugh A., Genovese M.C. et al. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2010;363:1303–12.
57. Weinblatt M.E., Kavanaugh A., Genovese M.C. et al. Effects of the oral Syk inhibitor, fostamatinib, (R788), on health-related quality of life in a phase II study of active rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2011;63:S158.
58. Kavanaugh A., Weinblatt M.E., Genovese M.C. et al. Long-term safety of fostamatinib (R788) in patients with rheumatoid arthritis: analysis of clinical trial data from 2 years of exposure. *Arthr Rheum* 2011;63:S1018.
59. Baluom M., Samara E., Grossbard E.B., Lau D.T. Fostamatinib, a Syk-kinase inhibitor, does not affect methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2011 (Epub. ahead of print).
60. Lawendy N., Krishnaswami S., Wang R. et al. Effect of CP-690,550, an oral active Janus kinase inhibitor, on renal function in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009;49:423–9.
61. McInnes I., Kim H.-Y., Lee S. et al. Phase 2 study of the effects of open-label tofacitinib (CO0690,550) and double-blind atorvastatin on lipid in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):169.
62. Fleischmann R. Novel small-molecular therapeutics for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:335–41.
63. Lindstrom T.M., Robinson W.H. A multitude of kinases—which are the best targets in treating rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin N Am* 2010;36:367–83.
64. Genovese M.C. Inhibition of p38: has the fat lady sung? [editorial]. *Arthr Rheum* 2009;60:317–20.
65. Damjanov N., Kauffman R.S., Spencer-Green G.T. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthr Rheum* 2009;60:1232–41.
66. Cohen S.B., Cheng T.-T., Chindalore V. et al. Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60:335–44.
67. Alten R.E., Zerbini C., Jeka S. et al. Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2010;69:364–7.
68. Genovese M.C., Gao L., Yin J. et al. Proof of concept study for a potent p38 MAPK dual action inhibitor BMS-582949 in subjects with RA receiving concomitant methotrexate. Presented at: ACR annual meeting; November 6–11, 2010; Atlanta, Ga. Abstr. 1119.
69. Krausz S., Boumans M.J.H., Gerlag D.M. et al. A phase IIA, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Apremilast Mesylate, an IL-12/23 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2011;Nov 07 (Epub. ahead of print).
70. Duvallet E., Semerano L., Assier E. et al. Interleukin 23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med* 2011;63:1159–69.
71. Sands B.E., Jacobson E.W., Sylwestrowicz T. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral interleukin 12/23 inhibitor apilimod mesylate for treatment of active Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1209–18.
72. Mannon P.J., Fuss I.J., Mayer C.O. et al. Anti-interleukin – 12 antibody for active Crohn’s disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069–79.
73. Fleischmann R., Pooley J., Stoilov R. et al. The oral S1P lyase inhibitor (A.K.A. LX2931) demonstrates favorable safety and potential clinical benefit at 12 weeks in phase 2 proof-of-concept trial in patients with active rheumatoid arthritis on stable methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(Suppl. 3):87.
74. ClinicalTrials.gov. Study of apremilast to evaluate safety and effectiveness for patients with rheumatoid arthritis. 2011. Accessed 5/31/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285310?term=Study+of+Apremilast+to+Evaluate+the+Safety+and+Effectiveness+for+Patients+With+Rheumatoid+Arthritis&rank=1>
75. ClinicalTrials.gov. The controlled trial of apremilast for rheumatoid arthritis treatment (CARAT). 2011. Accessed 5/31/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01250548?term=The+Controlled+Trial+of+Apremilast+for+Rheumatoid+Arthritis+Treatment+%28CARAT%29&rank=1>
76. ClinicalTrials.gov. Concomitant use of apremilast for the treatment of active RA despite TNF-Inhibition and methotrexate-CATARA. 2010. Accessed 6/1/11 at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204138?term=Rheumatoid+arthritis&cntry1=NA%3AUS&age=12&phase=12&rcv_s=01%2F01%2F2005&rcv_e=12%2F31%2F2011&rank=210
77. ClinicalTrials.gov. Oral CF-101 tablets treatment in patients with rheumatoid arthritis. Accessed 7/18/11: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01034306?term=Oral+CF101&rank=1>
78. ClinicalTrials.gov. A study of PF-04171327 in the treatment of the signs and symptoms of rheumatoid arthritis. 2010. Accessed 5/31/11: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00938587?term=PF-04171327&rank=2>
79. Kay J., Morales R., Bellatin L. et al. Treatment of rheumatoid arthritis (RA) with a MEK kinase inhibitor: results of a 12-week, randomized, placebo-controlled phase 2 study in patients with active RA on a background of methotrexate. Presented at: EULAR annual congress; June 16–19, 2010; Rome, Italy, Abstr. OP0013.
80. Stock T., Bloom B.J., Wang X. et al. Phase 2 evaluation of CE-224,535, a selective antagonist of the P2X7 receptor, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to methotrexate. Presented at: EULAR annual congress; June 16–19, 2010; Rome, Italy, Abstr. THU0217.
81. Roman-Blas J.A., Castaneda S., Cutolo M., Herrero-Beaumont G. Efficacy and safety of a selective estrogen receptor β agonist, ERB-041, in patients with rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010;62:1588–93.
82. Littman B.H. Translation strategies to implement personalized medicine: rheumatoid arthritis examples. *Personal Med* 2009;6:429–37.
83. Kuriya B., Arkema E.V., Bykerk V.P., Keystone E.C. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1298–304.
84. Gaujoux-Viala C., Smolen J.S., Landewe R. et al. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004–9.