

# ЩЕ ОТВОРЯТ ЛИ ЈАК-КИНАЗНИТЕ ИНХИБИТОРИ ВРАТАТА КЪМ НОВА ЕРА В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНИТЕ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ БОЛЕСТИ НА ЧЕРВАТА?



доц. д-р **Антония  
Йорданова  
Атанасова, гмн**

Катедра по анатомия  
и клетъчна биология,  
МУ "Проф. д-р  
Параскев Стоянов",  
гр. Варна

Язвеният колит (ЯК) и болестта на Кроун (БК) са хронични имуномедицирани възпалителни заболявания на червата, които започват в млада възраст, но оказват огромна тежест върху пациента през целия му живот. Характеризират се с рецидивиращ ход с прояви на активност и ремисия. В световен мащаб се наблюдава нарастваща заболеваемост и понижено качество на живот при заболялите. В основата на хроничните възпалителни болести на червата (IBD) стои дефектен мукозен имунен отговор под въздействието на фактори на околната среда и чревна микробиота в генетично податливи индивиди. Съвременната концепция за лечение на IBD е да започне рано в хода на двете заболявания в т.нар. „прозорец на възможностите“.

Настоящите препоръки за лечение на IBD включват все по-малко приложение на аminosалицилати (5-ASA) и кортикостероиди (при БК), а все повече – тиопурины, циклоспорин и биологична терапия, като антители спрямо тумор некротизиращ фактор алфа (TNF-антитела), антиинтерлевкини и антиинтегрини<sup>[1]</sup>. Целта на лечението е да се постигне контрол на хронично възпаление чрез

**ЯЗВЕНИЯТ КОЛИТ (ЯК) И БОЛЕСТТА НА СРОНН (БК) СА ХРОНИЧНИ ИМУНОМЕДИЦИРАНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРВАТА**, които започват в млада възраст, но оказват огромна тежест върху пациента през целия му живот. Целта на лечението е да се постигне контрол на хронично възпаление чрез индуциране на клинична, биохимична, ендоскопска и морфологична ремисия, за да се предотврати на прогресията на двете заболявания. Най-новите лекарствени средства са инхибиторите на янус киназите (JAKi) – малки молекули, които блокират сигналната трансдукция във вътрешността на клетката, като специфично инхибират сигналите от тирозин-киназни рецептори. Имат лесно перорално приложение, бързо начало на действие, кратък полуживот и липса на имуногенност в сравнение с биологични антители, използвани до този момент.

индуциране на клинична, биохимична, ендоскопска и дори морфологична ремисия, за да се предотврати на прогресията на двете заболявания<sup>[2]</sup>.

С въвеждането на антители спрямо TNFi през последните две десетилетия, значително се подобриха резултатите от лечението на умерени до тежки форми на IBD, рефрактерни на 5-ASA и имуномодулатори<sup>[3]</sup>. Днес често основното средство за лечение на тези форми на активност на IBD са TNF-антителата. Този вид терапия обаче води до риск от развитие на неутрализиращи антители срещу лечебните (с честота 10-20%), което може да доведе до

загуба на ефикасност, както и реакции на свръхчувствителност. Биологичната терапия има високи нива на първичен и вторичен неуспех от лечението<sup>[1]</sup>. Липса на отговор на терапията се наблюдава до 50%, които с кумулативната честота на рецидиви достига 67-83% след 10 години<sup>[4]</sup>. Тези неуспехи на лечението водят до повишена употреба на кортикостероиди, ограничени терапевтични възможности и усложнения на заболяването<sup>[3]</sup>.

Благодарение на подобреното разбиране на патофизиологията на IBD и възможните причини за загуба на клиничен отговор спрямо предиш-

## Ключови думи:

язвен колит,  
болест на Кроун,  
инхибитори на  
янус-киназите,  
индукция и  
поддържане на  
ремисия, хронични  
възпалителни  
болести на  
червата

ни терапевтични възможности, се появиха нови медикаменти. Такива са инхибиторите на янус киназите (JAKi) – малки молекулни инхибитори, които действат върху сигналната трансдукция във вътрешността на клетката, като специфично инхибират сигналите от тирозин киназни рецептори<sup>[1]</sup>, имат лесно приложение, бързо начало на действие, кратък полуживот и липса на имуногенност в сравнение с биологичните медикаменти<sup>[5]</sup>. Един сигнален път, участващ във възпалението при IBD, е сигналният преобразувател и активатор на Janus Kinase пътя на транскрипция (JAK-STAT). Този път се медира от специфични цитокини като IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, IL-21 и IL-23<sup>[6]</sup>. Семейството JAK включва четири нерецепторни тирозин киназни ензими, свързани с вътреклетъчните цитокинови рецептори домейни: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин киназа 2 (TYK2)<sup>[3,7]</sup>. Янус киназите взаимодействат със семейство от седем STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6. JAK1 се свързва с IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  и IFN- $\alpha$ . JAK 2 са свързани с IL-6, IL-12, IL-23, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  и EPO. JAK3 се свързва с IL-2. TYK2 се свързва с IL-12, IL-23 и IFN- $\alpha$ . Всеки JAK има различни функции, но има и известно припокриване. JAK-STAT пътищата контролират клетъчния растеж, диференциация, узряване, миграция и оцеляване, участват също във вродения и придобит имунитет и хематопоеза (JAK2).

През май 2018 г. тофацитиниб (неселективна малка синтетична молекула JAKi) бе одобрена в САЩ от Food and Drug Administration (FDA) за умерен до тежък активен ЯК. Тофацитиниб е перорален агент и е неселективен JAKi, който модулира JAK-STAT сигналния път вътреклетъчно

чрез инхибиране на фосфорилирането и активирането на STATs, предимно на JAK1 и JAK3, и в по-малка степен JAK 2 (при по-високите дози), като се конкурира с АТФ за свързване към янус киназния домейн<sup>[1,3]</sup>. Ефикасността на тофацитиниб за индукция и поддържане на клинична и ендоскопска ремисия е демонстрирана в три проучвания фаза III: OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2 и OCTAVE Sustain. Наг 1100 пациенти с умерен до тежък активен ЯК в OCTAVE Induction 1 и 2 проучвания са рандомизирани в съотношение 4:1 тофацитиниб 10 mg двата пъти дневно или плацебо за 8 седмици. Първичната крайна цел ефикасност е оценена като постигане на общ MAYO резултат 2, без подскор >1, и ректално кървене 0 на 8 седмици. Ефикасността е постигната при 18.5% от лекуваните с тофацитиниб пациенти срещу само 8.2% при плацебо (p=0.007). В OCTAVE Induction 2, 16.6% от лекуваните с тофацитиниб са постигнали първичната крайна цел на седмица 8 спрямо само 3.6% от тези на плацебо (p<0.001). Клиничен отговор (3 точки и 30% намаление на резултата от Mayo скората) и в двете индукционни проучвания на OCTAVE се наблюдава при 55-60% от пациентите, лекувани с тофацитиниб спрямо 29-33%, получили плацебо (p<0.001). В OCTAVE 1 и 2 оздравяване на лигавицата (ендоскопски MAYO1) е достигнат при 28-31% от пациентите, лекувани с тофацитиниб спрямо 12-16% на плацебо (p<0.001). Като цяло, индукция на клиничен отговор, ремисия и лигавично оздравяване на 8 седмици са били значително по-високи при лекуваните с тофацитиниб спрямо плацебо<sup>[8]</sup>. Пациенти, които са завършили OCTAVE Induction 1 или 2 и имат частичен клиничен отговор на терапията, са включени

в OCTAVE Sustain, повторно са рандомизирани, получават поддържаща терапия с тофацитиниб 5 mg двата пъти дневно, 10 mg двата пъти дневно или плацебо за 52 седмици. Първичната крайна цел в OCTAVE Sustain е клинична ремисия на 52 седмица. Тя е постигната при 41% при тофацитиниб 10 mg двата пъти дневно, 34% при тофацитиниб 5 mg двата пъти дневно и 11% при пациентите на плацебо, като за двете дози има клинична значимост (p<0.001). По отношение на острия тежък ЯК гнес стандартът на лечение се състои от интравенозни кортикостероиди и спасителна терапия с инфликсимаб или циклоспорин. Въпреки това повече от 30% от пациентите с остър тежък ЯК се нуждаят от колектомия. Наскоро едно ретроспективно проучване оценява ефикасността на индукция с тофацитиниб при пациенти, които са на биологична терапия, приети с остър тежък ЯК, които са лекувани и.в. с кортикостероиди. 40 пациенти на тофацитиниб са съпоставени 1:3 с контролите (n=113). Тофацитиниб предпазва от колектомия за 90 дни в сравнение със съответстващи контроли (HR 0.28; 95% CI 0.10-0.81; p=0.018). При стратифициране според дозата на лечение, три пъти 10 mg дневно предпазва (HR 0.11; 95% CI 0.02-0.56; p=0.008), докато двата пъти дневно 10 mg не предпазва от колектомия (HR 0.66; 95% CI 0.21-2.09; p=0.5)<sup>[9]</sup>. Сред всички пациенти в тези проучвания, лекувани с тофацитиниб, има пет смъртни случая (аортна дисекция; остра миелонидна левкемия, чернодробен ангиосарком, злокачествен меланом и белодробна емболия на фона на метастатичен холангиокарцином). Общата честота е 0.19 (95% CI 0.06-0.44)<sup>[10]</sup>. В OCTAVE (n=1157; 1612.8 пациенто/годишна експозиция) има общо 65 (5.6%) случая

на херпес зостер (HZV) (51/65)<sup>[10]</sup>. Дисеминиран зостер е наблюдаван в 11/65 от случаите, от които един, усложнен с енцефалит<sup>[11]</sup>. Само някои от пациентите изискват временно спиране, като до 85% от случаите са разрешени с антивирусна терапия. FDA препоръчва да не се предписва тофацитиниб при пациенти с риск от тромбоза, включително артериална тромбоза, дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна тромбоемболия (БТЕ). Все още не е ясно дали тромбоемболичните събития, наблюдавани в студии с JAK инхибитори, се дължат на самите лекарства, основното заболяване, рискови фактори, свързани с даден пациент или съвкупността от всички фактори. Препоръките са, че тофацитиниб може да увеличи риска от ДВТ (дълбока венозна тромбоза), белодробна емболия (БЕ) и артериална тромбоемболия (АТЕ) при високорискови пациенти: с анамнеза за венозна тромбоемболия (ВТЕ), състояние на хиперкоагулация, тютюнопушене, обездвижване или намалена подвижност, скорошна голяма коремна операция или травма, ОМИ през предходните 3 месеца, възраст >50 години, коморбидно сърдечно-съдово заболяване, злокачествено заболяване, затлъстяване, парализа на долните крайници, използване на комбинирани орални контрацептиви или хормонална заместителна терапия, чести продължителни полети<sup>[12]</sup>.

През 2017 г. *Panés et al.* провежда две рандомизирани, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания фаза 2b, които оценяват ефикасността на тофацитиниб за индукция и поддържаща терапия при БК<sup>[13]</sup>. И в двете проучвания 280 възрастни пациенти с умерена до тежка БК и

неадекватен отговор или непоносимост към предишни имуномодулатори (TNF инхибитори, кортикостероиди), са рандомизирани да получат индукционна терапия за 8 седмици с плацебо или тофацитиниб 5 или 10 mg два пъти дневно. Тези, които са постигнали клинична ремисия – индекс на активност на болестта на Crohn (CDAI) <150, са повторно рандомизирани на поддържаща терапия с плацебо или тофацитиниб 5 или 10 mg два пъти дневно в продължение на 26 седмици. Първичната крайна цел е клиничен отговор – 100 (намаление на CDAI  $\geq 100$  от изходното ниво на индукционното проучване) или клинична ремисия на седмица 26. На седмица 8 клинична ремисия е постигната при 43.5% от пациентите, лекувани с 5 mg тофацитиниб два пъти дневно и при 43.0% от тези, лекувани с 10 mg два пъти дневно, за разлика от 36.7% в плацебо групата. Разликата в постигнатата ремисия в групата на пациентите, получили тофацитиниб и тези на плацебо, не е статистически значима. В поддържащото проучване 180 пациенти са повторно рандомизирани. Броят на пациентите с клиничен отговор (намаление на CDAI  $\geq 100$  от изходното ниво) или клинична ремисия (CDAI <150) не се различават значително при тофацитиниб 5 mg (40%), тофацитиниб 10 mg (56%) и плацебо групата (38%). Анализът на проучването показва, че първичните крайни цели за ефикасност не се различават значимо с плацебо групата, въпреки че има доказателства за лек терапевтичен ефект. Поради което тофацитиниб остава за лечение само при пациенти с ЯК.

Филготиниб е перорален JAK1 селективен инхибитор. Неговият полуживот е от 6 часа за изходното

съединение и 23 часа за активния метаболит, което позволява дозиране веднъж дневно<sup>[14]</sup>. Филготиниб показва ефикасност при лечението на БК и ЯК. Ефикасността и безопасността на филготиниб при БК са оценени във фаза II, двойно-сляпо, плацебо-контролирано рандомизирано клинично изпитване (FITZROY). Участниците са рандомизирани на филготиниб 200 mg/дн или плацебо и наблюдавани за отговор на седмица 10. Въз основа на отговор, пациентите са рандомизирани на филготиниб 200 mg, 100 mg или плацебо за още 10 седмици.

Първичната крайна цел – клинична ремисия (CDAI <150) на седмица 10 е постигната при значително по-висок в групите на филготиниб в сравнение с плацебо (47% спрямо 23%;  $p=0.0077$ ). Степента на клиничната ремисия на седмица 10 е била 60% ( $n=34$ ) при TNFi наивни спрямо 37% ( $n=26$ ) при пациентите с опит в TNFi. Ефикасността и безопасността на филготиниб при ЯК са оценени във фаза IIb/III проучване (SELECTION), за индукцията и поддържане на ремисия при умерен до тежък ЯК. Включени са биологично наивни участници и пациенти с неуспех от такава терапия. Всяка кохорта е рандомизирана на филготиниб 200 mg/дневно, филготиниб 100 mg или плацебо. Първичните крайни цели са: ендоскопска ремисия (Mayo ендоскопски субскор 1), ректално кървене 0, честота на дефекации, намалена с 1 или повече точки от изходното ниво. Процентите са били значително по-високи в групите на филготиниб 200 mg (26.1% в кохортата с нелекувани биологични лекарства и 11.5% в кохортата с опит в биологично лечение) в сравнение с плацебо групите. Описани са четири случая на HZV и една БТЕ

В групата на филгоминиб 200 mg. В поддържащата фаза пациентите са повторно рандомизирани на 200 mg, 100 mg или плацебо. Първична крайна цел ендоскопска ремисия на седмица 58 е постигната при 37.2% филгоминиб 200 mg спрямо 11.2% в групата на плацебо ( $p < 0.0001$ ) и 23.8% при филгоминиб 100 mg спрямо 13.5% в групата на плацебо ( $p < 0.0420$ ). Като цяло филгоминиб се понася добре. Описан по един случай на HZV в двете групи с филгоминиб, два случая на БТЕ в групата на плацебо, но нито един в групата на филгоминиб<sup>17</sup>.

Упадацитиниб е перорален JAK1-селективен инхибитор със 74 пъти по-висока селективност за JAK1 спрямо JAK2. Има полуживот от 4 часа, метаболизира се в черния дроб (80%) и се елиминира чрез бъбречна екскреция (20%)<sup>14</sup>. През 2020 г. *Sandborn et al.* проведе многоцентрово, двойно-сляпо, фаза 2b проучване с 250 възрастни с умерен до тежък активен ЯК, с предшестващо лечение с кортикостероиди, имуносупресори и/или биологична терапия без отговор, загуба на отговор или непоносимост<sup>15</sup>. Пациентите са рандомизирани на упадацитиниб (7.5, 15, 30 или 45 mg) или плацебо веднъж дневно в продължение на 8 седмици. Първичната крайна цел е клинична ремисия според адаптирания Мауо скор на седмица 8 (честота на дефекация 1, ректално кървене 0 и ендоскопски субскор 1). Клинична ремисия е постигната при 8.5%, 14.3%, 13.5% и 19.6% от пациентите, получаващи упадацитиниб на 7.5, 15, 30 и 45 mg съответно, но при нито един от пациентите в плацебо групата. Ендоскопско подобрение (определено като ендоскопски скор 1) на седмица 8 е постигнато при 14.9% (7.5 mg), 30.6% (15 mg), 26.9% (30 mg)

и 35.7% (45 mg) от лекуваните пациенти в сравнение с 2.2% в плацебо групата. Проучването показва, че 8-седмично лечение с упадацитиниб е по-ефективно от плацебо за индукция на ремисия при пациенти с умерен до тежък активен ЯК.

Проведено е също и двойно-сляпо проучване фаза II при възрастни пациенти с умерена до тежка БК с неадекватен отговор или непоносимост към имуносупресивни средства или анти-TNF инхибитори<sup>16</sup>. Пациентите са разпределени на случаен принцип в плацебо група или към една от следните групи за лечение: 3, 6, 12 mg два пъти дневно или 24 mg упадацитиниб еднократно дневно.

Те са оценени с илеокопоскопия на седмица 12 или 16 от индукционния период. Пациентите, завършили седмица 16, са повторно рандомизирани на 36 седмици за поддържащо лечение с упадацитиниб. Първичната крайна цел е постигане на клинична ремисия (честота на дефекация 1.5; коремна болка 1) на седмица 16 и ендоскопска ремисия (SES-CD от 4 и 2 точки намаление от изходното ниво, без резултат  $> 1$ ) на седмица 12 или 16. Сред 220 пациенти, включени в проучването, клинична ремисия е постигната при 13% (3 mg), 27% (6 mg), 11% (12 mg), 22% (24 mg два пъти/дн), 14% (24 mg/дневно) и 11% от тези, които са получавали плацебо. Ендоскопска ремисия е постигната при 10%, 8%, 8%, 22% и 14% от пациентите, лекувани с упадацитиниб, но при нито един от пациентите в плацебо групата. Ендоскопската ремисия се увеличава с нарастване на дозата по време на индукционния период. Авторите заключават, че ефикасността се поддържа за повечето крайни цели до седмица 52. Във фаза II изпитване при пациенти с БК, упа-

дацитиниб предизвиква ендоскопска ремисия в значителна част пациенти в сравнение с плацебо. Профилът полза/риск на упадацитиниб го прави подходящ за по-нататъшно лечение при пациенти с БК.

Рискът от херпес зостер (HZ) инфекция, свързан с употребата на JAK инхибиторите може да бъде намален с приложението на рекомбинантна ваксина срещу зостер, двукратно мускулно през интервал от два месеца. Доказано е, че тя предотвратява HZ инфекция при 97.2% от лица на възраст над 50 години, включително тези на възраст над 70 години. Живите ваксини са противопоказани при наличие на имуносупресивна терапия. За сега JAK инхибиторите не се препоръчват при жени, които искат да забременеят до натрупване на солидни доказателства за тяхната безопасност, тъй като малкият им размер предполага преминаване през плацентата.

В продължение на десетилетия БК и ЯК са лекувани главно с кортикостероиди, 5-ASA, имуносупресори и TNF инхибитори. Въвеждането на JAK инхибиторите показва, че те нямат ефекти върху имунния отговор. Терапевтичният им потенциал, както нежеланите събития при лечението на IBD все още се проучват. В дългосрочен план ползата/риск от този нов вид терапия ще бъде разкрита чрез нови бъдещи проучвания, които ще дадат резултатите от ежедневното приложение при пациентите в реалния живот, като утвърдят истинската роля и място на тези малки молекули за перорално приложение. ■

#### Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.