

Перспективы применения упадацитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Е.Л. Насонов^{1,2,*}, А.М. Лиля^{1,3}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1



Насонов Е.Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»



Лила А.М. — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

¹ "V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology named", 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A;
² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8/2;
³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Russian Federation, Moscow, Ulitsa Barrikadnaya, 2/1, building 1

Контакты: Насонов Евгений Львович; nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeniy Lvovich Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила: 07.09.2020

Расшифровка механизмов патогенеза ревматоидного артрита в сочетании с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов относятся к числу крупных достижений медицины XXI в. Новое направление фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний связано с созданием «таргетных» пероральных лекарственных противовоспалительных препаратов, к которым относятся ингибиторы янус-киназы. Представителем класса этих ингибиторов является упадацитиниб, который зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита и проходит клинические испытания при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. В обзоре представлены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности упадацитиниба при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы JAK, упадацитиниб

Для цитирования: Насонов Е.Л., Лила А.М. Эффективность и безопасность упадацитиниба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):532–543.

THE PROGRESS OF RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY POTENTIAL USES OF UPADACITINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND OTHER INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Evgeniy L. Nasonov^{1,2}, Aleksander M. Lila^{1,3}

The explanation of the mechanisms underlying the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), along with the development of a wide range of biologics (bDMARDs), is among the major achievements of medicine in the 21st century. A new direction in the pharmacotherapy of inflammatory rheumatic diseases is associated with the development of "targeted" oral anti-inflammatory drugs, which include Janus kinase (JAK) inhibitors. One representative of the class of JAK inhibitors is upadacitinib (UPA), which has been registered for the treatment of RA and is undergoing clinical studies in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and other inflammatory rheumatic diseases. This review presents new data on the efficacy and safety of UPA in RA.

Key words: rheumatoid arthritis; JAK inhibitors; upadacitinib.

For citation: Nasonov E.L., Lila A.M. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):532–543 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543

Расширение знаний о механизмах патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), стимулировавших разработку широкого спектра новых противовоспалительных препаратов, относится к числу крупных достижений медицины XXI в. [1, 2]. В этом ряду особое место занимают ингибиторы янус-киназ (Janus kinase — JAK) [3, 4], внедрение которых в клиническую практику существенно расширило возможности фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других ИВРЗ. Наряду с тофацитинибом (ТОФА) [5, 6] и барицитинибом (БАРИ) [7, 8] недавно для лечения РА зарегистрирован новый ингибитор JAK — упадацитиниб (УПА) [9, 10], обсуждение перспектив применения которого в ревматологии является целью нашего обзора.

Материалы, касающиеся молекулярных механизмов, определяющих противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ингибиторов JAK, суммированы в серии обзоров [3, 4, 11, 12]. Фармакологической «мишенью» для этих препаратов являются JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 — tyrosine kinase 2) — центральные компоненты сигнального пути, включающего также рецепторы цитокинов типа I и типа II и факторы транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription), который регулирует передачу внутриклеточных сигналов от более чем 50 цитокинов, интерферонов (ИФН) и факторов роста. В зависимости от селективности к изоформам JAK препараты условно подразделяются на неселективные (пан)ингибиторы JAK и селективные ингибиторы JAK. Данные классических методов фармакологического тестирования *in vitro* и *ex vivo* (подавление активности рекомбинантных JAK, индуцированного цитокинами фосфорилирования STAT в различных клеточных линиях и др.) позволяют классифицировать УПА как селективный ингибитор JAK1. Согласно результатам «ферментного» метода УПА более чем в 40 раз селективнее к JAK1, чем к JAK2, в 130 раз селективнее к JAK1, чем к JAK3, в 190 раз селективнее к JAK1, чем к TYK2 [13]. При использовании «клеточного» метода УПА в 60 раз сильнее ингибирует сигнализацию JAK1-зависимых цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-2, интерферона (ИФН) γ , чем JAK2-зависимых цитокинов (эритропоэтин). Кроме того, УПА подавляет воспаление, гипертрофию синовиальной оболочки, деструкцию хряща и образование костных эрозий при введении крысам с экспериментальным артритом. Следует, однако, подчеркнуть, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелирует с предполагаемой клинической эффективностью и развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), зависит от дозы препаратов («терапевтическое окно» селективности), их способности к пенетрации внутрь клеток, генетического полиморфизма JAK [14–16].

Общая характеристика УПА в сравнении с ТОФА и БАРИ представлена в таблице 1.

Эффективность терапии УПА

Исследования фаз I и II

В исследовании фазы I (здоровые добровольцы) было показано, что УПА имеет благоприятный профиль безопасности в «супратерапевтической» дозе 48 и 24 мг 2 раза в день в течение 14 и 27 дней [17]. Фармакокинетический профиль УПА характеризуется коротким периодом полувыведения, отсутствием аккумуляции и взаимодействия с метотрексатом (МТ) [18].

В рамках фазы II было проведено 2 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) (BALANCE-1 и BALANCE-2), в первое из которых вошли пациенты, резистентные к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) α [19], а во второе — МТ [20]. В обоих исследованиях оценивалась эффективность УПА в дозах 3, 6, 12 и 18 мг 2 раза в день. Кроме того, в исследование BALANCE-2 вошли пациенты, получавшие УПА в дозе 24 мг 2 раза в день. В обоих исследованиях достигнута «первичная» конечная точка: 20%-ное улучшение по ACR20 через 12 нед. (ACR20) по сравнению с плацебо (ПЛ), отмечено очень быстрое развитие эффекта (через 2 нед.), выход эффекта на «плато» при назначении УПА в дозах 6 и 12 мг 2 раза в день.

Исследования фазы III

Программа исследований УПА фазы III (SELECT) включает 7 международных РКИ (табл. 2), исследование SELECT-SUNRISE проводилось только в Японии [27]. В РКИ включались пациенты с активным РА, подавляющее большинство которых были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), не получавшими ранее терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), резистентными к МТ и другим сБПВП, генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП). Более половины пациентов получали терапию низкими дозами ГК (табл. 3).

Забегая вперед, следует подчеркнуть, что во всех РКИ достигнуты все планируемые «первичные» и «вторичные» конечные точки: клинические, рентгенологические, а также функциональные, отражающие качество жизни пациентов: HAQ-DI (Health Assessment Health Assessment Questionnaire Disability Index), FACIT-FATIGUE (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — fatigue scale) и SF-36 (Short Form-36) [29, 30]. Особое внимание заслуживают материалы долгосрочных расширенных исследований (Long-Term Extension — LTE), в которые вошли пациенты, завершившие соответствующие РКИ и продолжающие принимать УПА в виде монотерапии или комбинированной терапии с БПВП: SELECT-COMPARE (72 нед.) [31], SELECT-MONOTHERAPY (84 нед.) [32], SELECT-EARLY (72 нед.) [33]. Существенных различий в эффективности терапии при использовании УПА в дозе 15 мг (УПА 15 мг) и 30 мг (УПА 30 мг) 1 раз в день отмечено не было, но при использовании УПА 30 мг наблюдалось увеличение риска НЛР. Поэтому именно УПА 15 мг назначался пациентам с РА, вошедшим в LTE, и официально зарегистрирован для лечения РА. Данные, касающиеся эффективности РКИ УПА (фаза III) при РА, суммированы в таблице 4.

В РКИ SELECT-NEXT [21] и SELECT-BEYOND [22] оценивалась эффективность УПА 15 и 30 мг (в комбинации сБПВП) у пациентов с рефрактерностью к терапии сБПВП и ГИБП соответственно. В обоих исследованиях через 12 нед. на фоне лечения УПА (15 и 30 мг) достигнуты «первичные» конечные точки, а именно эффекты по ACR20 и достижению низкой активности (DAS28-СРБ $\leq 3,2$).

Так, в исследовании SELECT-NEXT эффект ACR20 через 12 нед. отмечен у 65% пациентов УПА 15 мг, у 66% пациентов УПА 30 мг и у 36% в группе ПЛ ($p < 0,001$), а по DAS28-СРБ $\leq 3,2$ у 48, 48 и 17% пациентов соответственно ($p < 0,0001$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика упадацитиниба, тофацитиниба, барицитиниба

	Упадацитиниб (Rinvoq/РАНВЗК)	Тофацитиниб (Xeljanz/Яквинус)	Барицитиниб (Olmiant/Олумиант)
Ингибция JAK	JAK1	JAK1>JAK3>JAK2>TYK2	JAK1=JAK2
Доза	15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день	2 мг 1 раз в день
Лицензированные показания	Ревматоидный артрит	Ревматоидный артрит Псориатический артрит Язвенный колит	Ревматоидный артрит
Одобрение	FDA – 2019 EMA – 2019 Россия – 2019	FDA – 2012 EMA – 2017 Россия – 2013	FDA – 2018 EMA – 2017 Россия – 2018
Регистрация	Не известно	Более 80 стран	Более 50 стран
Фармакокинетика	Tmax 2–4 часа; t1/2 8–14 часов	Tmax 0.5–1 час; t1/2 3.3 часа	Tmax 2–4 часа; t1/2 8–14 часов
IC50	IC50JAK1 45 nM IC50JAK2 109 nM IC50JAK3 2.1 µM IC50TYK2 4.7 µM	IC50JAK1 3.2 nM IC50JAK2 4.2 nM IC50JAK3 1.6 nM IC50TYK2 34 nM	IC50JAK1 5.9 nM IC50JAK2 5.7 nM IC50JAK3 420 nM IC50TYK2 60 nM
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол)	Ингибиторы OAT3 и CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)
Почечная недостаточность	Пациентам с нарушением функции почек легкой, умеренной или тяжелой степени коррекция дозы препарата не требуется. Не исследовался у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности	При мягкой (КК 50–89 мл/мин и умеренной (КК 30–49 мл/мин) ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН (КК <30 мл/мин) не превышать дозе 5 мг/сутки	1 мг 1 раз в день при КК 30–60 мл/мин. Не рекомендуется при КК <30 мл/мин
Печеночная недостаточность	При мягкой (Child Pugh A) и умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется	При мягкой (Child Pugh A) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности рекомендуется доза 5 мг/день. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется	При мягкой (Child Pugh A) умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется
НЛР	Частые: инфекция верхних дыхательных путей (простуда, синусит), тошнота, кашель, лихорадка. Редкие: тяжелые инфекции, злокачественные новообразования, тромбоз, желудочно-кишечные перфорации, нарушение лабораторных параметров, эмбриофетальная токсичность. Очень редкие: кардиоваскулярные катастрофы	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, тошнота, рвота, боли в животе, гастрит, сыпь, увеличение массы тела, анемия, лейкопения, увеличение концентрации печеночных трансаминаз. Редкие: туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, целлюлит, вирусный гастроэнтерит, увеличение креатинина, ХС, ЛНП	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, пневмония, тромбоцитоз. Редкие: лейкопения, увеличение КФК, триглицеридов, увеличение массы тела
Программа клинических исследований	ПсА – фаза III АС – фаза II/III ЯК – фаза III БК – фаза III ГКА – фаза III АД – фаза III	СпА – фаза III Псориаз – фаза III ЮИА – фаза III СКВ – фаза II БК – фаза II Гнездная алоpecia – фаза IV Увеит – фаза II Склерит – фаза II ДКВ – фаза II ДМ – фаза I ССД – фаза I	АД – фаза III Алоpecia – фаза III СКВ – фаза III ЮИА – фаза III Псориаз – фаза II ГКА – фаза II

Примечание: КК – клиренс креатинина; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ПсА – псориатический артрит; АС – анкилозирующий спондилит; СпА – спондилоартрит; ЯК – язвенный колит; БК – болезнь Крона; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; АД – атопический дерматит; ГКА – гигантоклеточный артериит; СКВ – системная красная волчанка; ДКВ – дискоидная красная волчанка; ДМ – дерматомиозит; ССД – системная склеродермия; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеины низкой плотности; HZ – herpes zoster; IC50 – концентрация полумаксимального ингибирования; Tmax – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови; t1/2 – период полувыведения.

Таблица 2. Общая характеристика РКИ (фаза III) упадацитиниба при ревматоидном артрите

	SELECT-EARLY [23]	SELECT-NEXT [21]	SELECT-MONOTHERAPY [25]	SELECT-COMPARE [24, 28]	SELECT-BYOND [22]	SELECT-CHOICE [26]
Популяция	Не получавшие МТ	Резистентные к сБВП	Резистентные к МТ	Резистентные к МТ	Резистентные к ГИБП	Резистентные к ГИБП
Число пациентов	1002	661	648	1629	499	657
Базовая терапия	Нет	БПВП	Нет	МТ	БПВП	БПВП
УПА, дозы (однократно)	7.5, 15, 30 мг в день	15, 30 мг в день	15, 30 мг в день	15 мг в день	15, 30 мг в день	15 мг в день
Препарат сравнения	МТ	ПЛ	МТ	ПЛ, АДА	ПЛ	АБЦ
Первичные конечные точки	ACR20/50 DAS28-CPБ ≤ 2.6 (12 нед.)	ACR20 DAS28-CPБ ≤ 3.2 (12 нед.)	ACR20 DAS28-CPБ ≤ 2,6 (14 нед.)	ACR20 DAS28-CPБ ≤ 2.6 (12 нед.)	ACR20 DAS28-CPБ ≤ 3.2 (12 нед.)	Динамика DAS28-CPБ (12 нед., non-inferiority)
Длительность основного периода исследования	48 нед.	12 нед.	14 нед.	48 нед.	24 нед.	24 нед.
Оценка рентгенологического прогрессирования	mTSS (24 нед.) (96 нед.)	Нет	Нет	mTSS (26 нед.) (96 нед.)	Нет	Нет

Примечание: mTSS – modified total Sharp score; УПА – упадацитиниб; МТ – метотрексат; АБЦ – абатацепт; АДА – адалимумаб; ПЛ – плацебо; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; DAS – Disease Activity Score; ACR – American College of Rheumatology; CPБ – С-реактивный белок.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с ревматоидным артритом, включенных в РКИ (фаза III) упадацитиниба

	SELECT-EARLY [23]	SELECT-NEXT [21]	SELECT-MONOTHERAPY [25]	SELECT-COMPARE [24, 28]	SELECT-BYOND [22]	SELECT-CHOICE [26]
Возраст, годы (SD)	51.9 (12.88)	55.3 (11.47)	54.5 (12.20)	54.2 (12.08)	56.3 (11.34)	55.8 (11.44)
Мужчины, %	24	17.6	19.8	20.0	16.5	17.8
Длительность РА, средняя (SD)	2.9 (5.38)	7.3 (7.89)	7.5 (8.88)	8.1 (7.73)	12.4 (9.38)	12.4 (9.49)
ЧБС, средняя (SD)	25.4 (14.42)	25.2 (13.80)	24.5 (15.10)	26.4 (15.15)	27.8 (16.31)	23.9 (13.77)
ЧПС, средняя (SD)	17 (10.75)	16.0 (10.04)	16.4 (10.94)	16.6 (10.31)	17.0 (10.75)	14.2 (7.60)
DAS28-CPБ, средняя (SD)	5.9 (0.97)	5.7 (0.97)	5.6 (0.92)	5.8 (0.97)	5.9 (0.95)	5.7 (0.90)
РФ +, %	79.7	73.8	71.4	80.9	73	62.4
АЦЦП +, %	81.4	79.1	73.3	80.6	72.6	
Прием ГИБП в анамнезе, %	Нет	12.2	Нет	Нет	100	100
Неэффективность ГИБП в анамнезе, %	Нет	Нет	Нет	Нет		
1 МД и ≤ 2 ГИБП					70.7	68.8
> 1 МД и > 2 ГИБП					29.3	32.2
Прием ГК, %	46.06	43.3	51.61	59.6	50.6	55.8
Доза ГК, средняя (SD)	6.4 (3.10)	6.0 (2.36)	6.1 (2.52)	6.2 (2.27)	5.37 (2.37)	6.1 (2.50)
Прием БПВП в анамнезе	Нет		Да	Да		Нет данных
только МТ, %		55.5			73.3	
МТ + другие БПВП, %		21.4			11.8	
Другие БПВП		23.3			14.9	
Прием МТ в период РКИ, %	Нет	76.5	100	100	БПВП	БПВП
Доза МТ, средняя (SD)		17.0 (4.87)	16.8 (4.21)	17.0 (4.17)		Нет данных

Примечание: МД – механизм действия; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; SD – standard deviation.

В исследовании SELECT-BEYOND, в которое вошла наиболее тяжелая популяция пациентов с РА (рефрактерность к лечению одним или несколькими ГИБП), на фоне УПА 15 мг и УПА 30 мг отмечена быстрая положительная динамика активности РА. Через 12 нед. эффект ACR20 имел место у 65% УПА 15 мг, у 56% пациентов УПА 30 мг и только у 28% пациентов в группе ПЛ ($p < 0,0001$), а низкая активность DAS28-CPБ $\leq 3,2$ у 43, 42 и 14% пациентов ($p \leq 0,0001$), соответственно.

Исследования SELECT-EARLY [23, 33] и SELECT-MONOTHERAPY [25] были посвящены анализу эффективности монотерапии УПА у пациентов, не получавших МТ (ранний РА) и резистентных к МТ соответственно. В качестве активного «компаратора»

в обоих исследованиях в группах сравнения пациенты получали МТ.

В SELECT-EARLY [23, 33] вошли пациенты с факторами риска неблагоприятного прогноза (≥ 1 эрозии в мелких суставах кистей при рентгенологическом исследовании, позитивными результатами по РФ и АЦЦП), которые были рандомизированы на 3 группы; УПА 15 мг, УПА 30 мг и МТ. Исследование SELECT-EARLY включало 2 этапа. В течение этапа 1 (48 нед.) проводилось РКИ, в котором сравнивалась эффективность монотерапии УПА (15 и 30 мг) и МТ (титрование дозы до 20 мг/нед. в течение 8 нед.). Этап 2 (длительность до 4 лет) представлял собой LTE, в течение которого пациенты получали терапию в открытом режиме. Добавление (rescue)

Таблица 4. Эффективность уадацитиниба при ревматоидном артрите (по данным РКИ фазы III)

	ACR20	ACR50	ACR70	Низкая активность (DAS28-CPB ≤3.2)	Ремиссия (DAS28-CPB ≤2.6)
SELECT-COMPARE (через 12 недель)					
УПА + МТ (n=651)	71%	45%	26%	49%	29%
АДА + МТ (n=327)	63%*	29%**	15%**	29%**	18%**
ПЛ (n=651)	36%**	15%**	5%**	14%**	6%**
SELECT-NEXT (через 12 недель)					
УПА (n=221)	64%	38%	21%	48%	31%
ПЛ (n=221)	36%**	15%**	6%**	17%**	10%**
SELECT-MONOTHERAPY (14 недель)					
УПА (n=217)	68%	42%	23%	45%	28%
МТ (n=216)	41%**	15%**	3%**	19%**	8%**
SELECT-BEYOND (12 недель)					
УПА+ сБПВП (n=169)	65%	34%	12%	43%	29%
ПЛ+сБПВП (n=164)	28%**	12%**	7%**	14%**	10%**
SELECT-CHOICE (12 недель)					
УПА + сБПВП (n=303)	75.6%	46.2%	21.5%	49.8%	30.0%
АБЦ + сБПВП (n=309)	66.3%*	34.3%***	13.6%***	28.8%**	12.3%**

Примечание: * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.001$; *** $p \leq 0.01$.

Таблица 5. Эффективность терапии УПА по данным SELECT-EARLY

Параметры	24 недели			72 недели		
	МТ	УПА 15 мг	УПА 30 мг	МТ	УПА 15 мг	УПА 30 мг
ACR20, %	59	78***	79***	50	71***	72***
ACR50, %	33	60***	66***	39	62***	67***
ACR70, %	19	45***	50***	26	47***	54***
DAS28-CPB ≤3,2, %	нд	нд	нд	38	63***	69***
DAS28-CPB ≤2,6, %	19	48***	50***	28	52***	61***
CDAI ≤10,0, %	38	56***	61***	42	60***	69***
CDAI ≤2,8, %	11	28***	20***	19	35***	44***
SDAI ≤11,0, %	37	57***	60***	нд	нд	нд
SDAI ≤3,3, %	9	28***	30***	нд	нд	нд
Ремиссия Boolean, %	7	24***	25***	13	29***	33***

Примечание: *** $p < 0,0001$; нд – нет данных.

Таблица 6. Эффективность уадацитиниба и метотрексата при раннем ревматоидном артрите

Параметры	МТ (n=99)	УПА 15 мг (n=98)	УПА 30 мг (n=73)
ACR20, %	63	85***	84**
ACR50, %	35	66***	75***
ACR70, %	22	49***	62***
DAS28-CPB ≤3,2, %	34	64***	65***
DAS28-CPB ≤2,6, %	20	55***	60***
CDAI ≤10,0, %	42	59*	69***
CDAI ≤2,8, %	11	35***	40***
Ремиссия Boolean, %	7	34***	37***
Отсутствие прогрессирования деструкции суставов, %	66	83*	95***

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$; *** $p < 0,001$.

сопутствующей терапии пациентам, которые не достигли 20% улучшения по числу ЧБС (число болезненных суставов) и ЧПС (число припухших суставов), было возможно на 12-й и 26-й неделе. Среди 945 рандомизированных пациентов 781 (83%) закончил этап 1. Через 24 нед. эффективность терапии ACR50 составила 52,1 и 56,4% в группах УПА 15 и 30 мг соответственно, а в контроле МТ 28,3%,

по DAS28-CPB ≤2,6 (клиническая ремиссия) у 48,3, 50,0 и 18,5% пациентов соответственно ($p \leq 0,001$, во всех случаях).

Как видно из таблицы 5, лечение УПА 15 и 30 мг ассоциировалось со стабильным статистически достоверным снижением активности РА (по сравнению с монотерапией МТ) вплоть до 72 нед.

Кроме того, среди пациентов, достигших эффекта по ACR50 через 12 нед., у значительно большего числа пациентов, получавших УПА 15 и 30 мг, отмечено $\geq 50\%$ улучшение 5 компонентов критериев ACR, включая боль, общее улучшение по мнению врача и пациента, HAQ-DI и СРБ, чем в группе МТ [34].

Важные результаты были получены в рамках субанализа SELECT-EARLY, в котором оценивались эффективность УПА и МТ в группах пациентов с РА ($n=270$) при очень раннем назначении препаратов (в пределах 90 дней от момента постановки диагноза) [35].

Как видно из таблицы 6, раннее назначение терапии УПА приводит к высокой частоте развития ремиссии (в том числе по Boolean) и подавлению деструкции суставов. Фактически SELECT-EARLY является одним из немногих исследований, продемонстрировавших преимущества «альтернативной» противовоспалительной терапии по сравнению с высокими дозами МТ у пациентов с ранним РА.

В исследование SELECT-MONOTHERAPY [25] были включены 648 пациентов, которые были рандомизированы на 3 группы: монотерапия УПА 15 мг, УПА 30 мг и МТ. Через 14 нед. эффективность терапии УПА 15 мг (ACR20) отмечена у 68% пациентов, УПА 30 мг — у 71% пациентов, а МТ — у 41% пациентов, а по DAS28-СРБ $< 3,2$ — у 45, 53 и 19% пациентов соответственно ($p < 0,001$, во всех случаях). В рамках программы LTE пациенты, получавшие МТ, через 14 нед. «переключались» на лечение УПА (15 или 30 мг) [32]. Как видно из таблицы 7, эффективность терапии у пациентов, «переключенных» с МТ на УПА 15 мг и 30 мг, такая же, как и у пациентов, изначально получавших УПА.

Представляют интерес материалы сравнения LTE SELECT-MONOTHERAPY и SELECT-NEXT, которые свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в эффективности монотерапии УПА и комбинированной терапии УПА и сБПВП [36] (табл. 8).

В перспективе эти данные могут иметь очень важное значение для оптимизации лечения пациентов с РА, у которых развиваются НЛР или имеет место непереносимость сБПВП, в первую очередь МТ.

SELECT-COMPARE [24, 28] представляет собой самое крупное РКИ в рамках программы SELECT ($n=1629$), в которое были включены пациенты, резистентные к терапии МТ. Целью этого исследования было сравнить

Таблица 7. Эффективность терапии упацитинибом и метотрексатом (SELECT-MONOTHERAPY)

Параметры	МТ→УПА 15 мг	МТ→УПА 30 мг	УПА 15 мг	УПА 30 мг
ACR20, %	86	90	88	96
ACR50, %	71	68	71	78
ACR70, %	49	50	54	66
DAS28-СРБ $\leq 2,6$, %	56	63	60	77
DAS28-СРБ $\leq 3,2$, %	80	79	76	85
CDAI $\leq 10,0$, %	78	85	74	85
CDAI $\leq 2,8$, %	38	29	34	49
Ремиссия Boolean, %	27	23	26	41

эффективность УПА и моноклональных антител (мАТ) к фактору некроза опухоли (ФНО) α , адалимумаба (АДА). Пациенты были рандомизированы на 3 группы: УПА 15 мг, АДА (40 мг 1 раз в 2 нед.) и ПЛ. Через 12 нед. эффективность УПА достоверно превосходила ПЛ по ACR20 (72% против 36%) и DAS28-СРБ $\leq 2,6$ (29% против 6%) ($p < 0,0001$, в обоих случаях). Отмечена достоверно более высокая эффективность УПА по сравнению с АДА по DAS28-СРБ $\leq 3,3$ (45% против 29%; $p < 0,001$). На 12-й неделе терапии УПА превосходил АДА по ACR50 (45% против 29%, $p < 0,001$), снижению боли (–32 против –25 по ВАШ, $p < 0,001$) и индексу HAQ-DI (–0,6 против –0,5, $p < 0,01$). С 12-й по 26-ю неделю пациенты с недостаточным эффектом АДА «переключались» на прием УПА или наоборот. Замена одного препарата на другой приводила к повышению эффективности терапии (число пациентов, достигших CDAI ≤ 10), но в большей степени АДА на УПА (53%), чем УПА на АДА (41%) [37]. Материалы LTE SELECT-COMPARE [31] подтверждают более высокую длительную эффективность (72 нед.) комбинированной терапии УПА и МТ по сравнению с АДА в комбинации с МТ (табл. 9).

При анализе данных исследований SELECT-EARLY и SELECT-COMPARE установлено, что монотерапия УПА или комбинированная терапия УПА подавляют прогрессирование деструкции суставов в большей степени, чем монотерапия МТ или комбинированная терапия АДА и МТ [38] (табл. 10).

Суммарный анализ результатов трех РКИ (SELECT-NEXT, SELECT-BYOND, SELECT-COMPARE) свидетельствует о том, что эффективность терапии УПА (15 и 30 мг)

Таблица 8. Сравнительная эффективность монотерапии упацитинибом (SELECT-MONOTHERAPY) и комбинированной терапии упацитинибом и сБПВП (SELECT-NEXT)

Параметры	Монотерапия УПА (14 нед.) SELECT-MONOTHERAPY			Комбинированная терапия УПА и сБПВП (12 нед.) SELECT-NEXT			Р (монотерапия против комбинированной терапии)	
	МТ ($n=216$)	УПА 15 мг ($n=217$)	УПА 30 мг ($n=215$)	ПЛ + МТ ($n=165$)	УПА 15 мг + МТ ($n=148$)	УПА 30 мг + МТ ($n=153$)	УПА 15 мг	УПА 30 мг
ACR20, %	41,2	67,7	71,2	38,2	66,2	65,4	0,962	0,561
ACR50, %	15,3	41,9	52,1	16,4	41,2	43,1	0,578	0,217
ACR70, %	2,8	22,6	33,0	4,8	20,9	26,1	0,172	0,134
DAS28-СРБ $\leq 3,2$, %	19,4	44,7	53,5	18,2	48,6	49,7	0,564	0,878
DAS28-СРБ $\leq 2,6$, %	8,3	28,1	40,9	9,7	28,4	30,7	0,594	0,142
CDAI $\leq 10,0$, %	24,5	34,6	46,5	20,6	41,2	43,8	0,164	0,661
CDAI $\leq 2,8$, %	0,9	12,9	19,5	3,0	9,5	13,7	0,063	0,069
Динамика HAQ-DI от исходной	–0,22	–0,56	–0,63	–0,32	–0,61	–0,60	0,593	0,108

Таблица 9. Длительная (72 нед.) эффективность упадацитиниба и адалимумаба (SELECT-COMPARE)

Параметры	УПА 15 мг + МТ (n=651)	АДА + МТ (n=327)
ACR20, %	64*	53
ACR50, %	51**	38
ACR70, %	38**	25
DAS28-CPB ≤2,6, %	41**	26
DAS28-CPB ≤3,2, %	49**	32

Примечание: * $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,001$.

Таблица 10. Влияние терапии УПА и АДА на прогрессирование деструкции суставов по сравнению с ПЛ (96 нед.)

Параметры	SELECT-EARLY			SELECT-COMPARE		
	УПА 30 мг (n=231)	УПА 15 мг (n=238)	МТ (n=186)	УПА 15 мг МТ (n=327)	ПЛ + МТ → УПА + МТ (n=529)	АДА + МТ (n=125)
Отсутствие прогрессирования деструкции суставов, %	91	89	76	82	77	75

в комбинации с сБПВП не зависит от исходной характеристики пациентов, включая пол, возраст, массу тела, длительность заболевания, серопозитивность по РФ и АЦЦП и концентрацию СРБ [39].

Недавно были представлены материалы РКИ SELECT-CHOICE [26], целью которого был анализ сравнительной эффективности УПА и блокатора костимуляции Т-лимфоцитов – абатацепта (АБЦ). Следует напомнить, что АБЦ представляет собой весьма эффективный и безопасный ГИБП [40], не уступающий по эффективности АДА [41]. В исследование были включены 612 пациентов, резистентных к одному (67%) или нескольким ГИБП, среди которых 303 пациента получали лечение УПА (15 мг), 309 пациентов АБЦ (стандартная доза, внутривенно). Как видно из таблицы 11, по всем стандартным параметрам эффективности УПА достоверно превосходил АБЦ через 12 и 24 нед.

Важное место в оценке эффективности терапии РА придают показателям, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome, PRO) [42]. При анализе материалов исследований SELECT-NEXT и SELECT-BEYOND было показано, что УПА превосходит ПЛ в отношении таких параметров PRO, как боль, физические функции (HAQ-DI), усталость (FACIT-F), качество жизни (SF-36) [29, 30]. По данным РКИ SELECT-NEXT, лечение УПА (по сравнению с ПЛ) очень быстро (в течении первой недели) приводит к уменьшению утренней скованности ($p < 0,0001$), и эти различия сохраняются в течение 12 недель [21, 29]. В РКИ SELECT-COMPARE, было установлено, что УПА превосходит АДА по влиянию на индекс боли (–32,1 против –25,6 соответственно, $p \leq 0,001$) и положительной динамике HAQ-DI (–0,60 против –0,49 соответственно, $p \leq 0,01$) в течение 48 нед. [31].

Таблица 11. Эффективность упадацитиниба и абатацепта (SELECT-CHOICE)

Параметры	12 недель		24 недели	
	УПА 15 мг (n=303)	АБЦ (n=309)	УПА 15 мг (n=303)	АБЦ (n=309)
ACR20, %	75,6*	66,3	78,9	73,8
ACR50, %	46,2*	34,3	59,4*	49,5
ACR70, %	21,5**	13,6	37,3**	26,5
DAS28-CPB ≤2,6, %	30,0***	13,3	45,9***	31,4
DAS28-CPB ≤3,2, %	49,8***	28,8	62,7***	47,9

Примечание: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Безопасность терапии УПА

Профиль безопасности УПА оценен в процессе интегрального анализа РКИ SELECT-NEXT, SELECT-BYOND, SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY и SELECT-COMPARE [43], в который вошли 3833 пациента, получивших ≥ 1 дозы УПА, в том числе УПА 15 мг – 2630 пациентов и УПА 30 мг – 1204 пациента. НЛР оценивали как частоту явлений, скорректированных по длительности воздействия (exposure-adjusted event rate – EAERs) в пересчете на 100 человеко-лет (ЧЛ). Отдельно была проанализирована частота тяжелых и оппортунистических инфекций [44, 45] и венозных тромбозов [46]. Наиболее частыми НЛР (≥ 5 НЛР/100ЧЛ) у пациентов, получавших УПА 15 мг, были назофарингит (НФ), инфекция верхних дыхательных путей (ИВДП), бронхит, мочевиная инфекция (МИ), увеличение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ), а УПА (30 мг): ИВДП, МИ, увеличение КФК, НФ, бактериальный бронхит и инфекция Herpes Zoster (HZ). В целом частота НЛР и НЛР, приведших к прерыванию лечения на фоне лечения УПА 15 мг, МТ и АДА, была сходной и количество выше у пациентов, получавших УПА 30 мг, чем УПА 15 мг. Частота инфекции HZ была выше в группах пациентов, леченных УПА (15 и 30 мг), чем АДА и МТ. В подавляющем большинстве случаев (95%) имело место легкое течение инфекции HZ. Однако, по данным K Winthrop и соавт. [45], хотя частота инфекции HZ была выше у пациентов, получавших лечение УПА 30 мг, чем УПА 15 мг, в целом она была сопоставима с частотой инфекции у пациентов, леченных АДА в комбинации с МТ или монотерапии МТ. Факторами риска инфекции HZ были наличие HZ в анамнезе, проживание в азиатском регионе ($p \leq 0,01$) и возраст пациентов ≥ 65 лет. Частота венозного тромбоза (0,3–0,5/100ЧЛ), а также кардиоваскулярных осложнений и злокачественных новообразований была сходной с частотой этих осложнений в группах МТ+АДА и монотерапии МТ, за исключением небольшого увеличения частоты немеланомного рака кожи у пациентов, получавших УПА 30 мг. Факторами риска венозных тромбозов на фоне УПА было наличие этих осложнений в анамнезе, высокий индекс массы тела [46]. Всего было выявлено 6 случаев туберкулеза: 3 – у пациентов, получавших УПА 15 мг, 2 – УПА 30 мг и 2 – АДА. Частота летальных исходов не отличалась от популяционной, в большинстве случаев они были связаны с кардиоваскулярными осложнениями.

Данные метаанализов

Эффективность и безопасность УПА в сравнении с ПЛ, другими ингибиторами JAK и ГИБП была подтверждена в серии метаанализов и систематических обзоров [47–58]. Так, по данным сетевого метаанализа J. Роу и соавт. [57], в который были включены материалы основных РКИ ТОФА [59–62], РКИ БАРИ [63–65] и РКИ УПА [21, 24, 25, 27], получены следующие результаты. По таким параметрам, как ответ по ACR50 и клиническая ремиссия DAS28-СРБ $\leq 2,6$, через 12 нед. комбинированная терапия УПА 15 мг и сБПВП (43,4 и 29,8% пациентов соответственно) была более эффективна, чем ТОФА 5 мг (38,7 и 24,3% соответственно), БАРИ 2 мг (37,1 и 20,1% соответственно) и БАРИ 4 мг (36,7 и 22,8% соответственно). Сходные тенденции получены при анализе эффективности по ACR50/70 через 24 нед. Эффективность (ACR50) монотерапии УПА (у 38,5% пациентов) была выше, чем монотерапии ТОФА (у 18,3%). Следует подчеркнуть, что различия по эффективности между ингибиторами JAK носили количественный характер и были статистически недостоверны. Однако предварительные результаты анализа с использованием метода согласованного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC), основанного на коррекции эффективности терапии в зависимости от клинко-демографических характеристик пациентов (возраст, пол, число припухших и болезненных суставов, СРБ и др.), свидетельствуют о более высокой эффективности УПА, чем ТОФА [58]. Через 3 мес. монотерапия УПА была эффективней (ACR70) комбинированной терапии ТОФА+МТ (различий 9,9%, $p<0,05$), комбинированная терапия УПА+МТ эффективней (ACR50), чем комбинированная терапия ТОФА+МТ (различия 12,9%, $p<0,05$). Через 6 мес. отмечена более высокая эффективность комбинированной терапии УПА+МТ, чем ТОФА+МТ, по следующим индексам активности: SDAI (различия 9,1%, $p<0,05$). CDAI (различия 7,5%, $p<0,05$) и DAS28-СОЭ (различия 11,3%, $p<0,01$).

К. Bechman и соавт. [66] провели метаанализ частоты инфекционных осложнений, включая НЗ, по материалам 21 РКИ, в том числе 11 РКИ ТОФА ($n=5888$), 6 РКИ БАРИ ($n=3520$) и 4 РКИ УПА ($n=1736$). Риск заболеваемости (incidence rate ratio – IRR) в отношении тяжелых инфекционных осложнений составил для ТОФА 1,97 (95% ДИ: 1,41–2,68), для БАРИ – 3,16 (95% ДИ: 2,02–4,63) и для УПА 3,02 (95% ДИ: 0,98–7,04). Различия в значениях IRR для ТОФА (1,22, 95% ДИ: 0,60–2,45), БАРИ (0,80, 95% ДИ: 0,46–1,38) и УПА (1,14, 95% ДИ: 0,24–5,43) и ПЛ были статистически не достоверными. Значение IRR инфекции НЗ для ТОФА составило 2,58 (95% ДИ: 1,87–3,30), для БАРИ 3,16 (95% ДИ: 2,07–4,63) и УПА 2,41 (95% ДИ: 0,66–6,18). IRR при сравнении БАРИ и ПЛ был 2,86 (95% ДИ: 1,26–6,50), для ТОФА – 1,38 (95% ДИ: 0,66–2,88) и УПА – 0,78 (95% ДИ: 0,19–3,22). Таким образом, частота инфекций на фоне лечения ингибиторами JAK пациентов с РА была очень низкой, однако риск развития инфекции НЗ (3,22 на 100/ЧЛ) был выше, чем в популяции. Отмечена тенденция к более высокому риску инфекции НЗ на фоне лечения БАРИ, чем другими ингибиторами JAK, но эти различия были статистически не достоверными.

Данные метаанализов EULAR, свидетельствующие о сходной эффективности и безопасности ГИБП и ингибиторов JAK [47, 48], позволили включить УПА (наряду с ГИБП) в алгоритм лечения РА в качестве препарата «второго ряда» при недостаточной эффективности МТ (и других сБПВП) [67].

Анкилозирующий спондилит (АС)

Продemonстрирована эффективность УПА у пациентов с активным АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии), не получавших лечение ГИБП, с неадекватным эффектом (непереносимостью) по крайней мере двух нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [68, 69]. В РКИ фазы II/III SELECT-AXIS 1 (продолжительность 104 нед.) были включены 197 пациентов, среди которых 93 пациента получали УПА (15 мг), 94 пациента – ПЛ. В качестве «первичной» конечной точки оценивали динамику ASAS40 (Assessment in SpondyloArthritis international Society 40%) через 14 нед. Значительно большее число пациентов, получавших УПА (52%), достигли эффекта ASAS40, чем в группе ПЛ (26%) ($p=0,0003$). Лечение УПА достоверно эффективнее ПЛ по влиянию на показатели качества жизни, включая ASAS HI (Assessment in SpondyloArthritis international Society Health index) и ASQoL (Ankylosing Spondylitis quality of life) [69]. Например, в группе УПА через 14 нед. нормализация ASAS HI (счет ≤ 5) отмечена у 44,6% пациентов, а в группе ПЛ только у 21,1% пациентов ($p<0,05$). Минимальные клинически значимые различия (minimal clinically important difference – MCID) по динамике ASAS HI имели место на фоне УПА у 44,7%, в группе ПЛ – у 27% ($p<0,05$), а по ASQoL – у 614 и 43% пациентов соответственно ($p<0,05$). Отмечена быстрая положительная динамика показателей качества жизни, наблюдаемая уже через 4 нед. от начала терапии.

Псориатический артрит (ПсА)

В рамках РКИ SELECT-PSA-1 эффективность и безопасность УПА по сравнению с АДА и ПЛ оценивалась у 1705 пациентов с активным ПсА [70], 82% из которых получали в прошлом МТ или другие сБПВП с недостаточным эффектом. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (1:1:1:1): УПА 15 мг ($n=429$), УПА 30 мг ($n=423$), АДА ($n=429$) и ПЛ ($n=423$). «Первичной» конечной точкой был эффект ACR20 через 12 нед. Установлено, что лечение УПА ассоциируется со снижением активности ПсА. Эффект ACR20 отмечен у 70,6% пациентов, получавших УПА 15 мг, у 78,5% – УПА 30 мг и только у 36% в группе ПЛ ($p<0,01$ для УПА 15 и 30 мг по сравнению с ПЛ) и у 65% в группе АДА ($p<0,01$ по сравнению с УПА 15 и 30 мг). Отмечена более высокая эффективность УПА (15 и 30 мг) по сравнению с ПЛ, УПА 30 мг по сравнению с АДА при анализе «вторичных» конечных точек ACR50/70, а также динамике DAQ-DI и боли (только УПА 30 мг). Через 24 нед. на фоне УПА отмечено более выраженное замедление прогрессирования деструкции суставов (mTSS), чем в группе ПЛ ($p<0,001$). Частота НЛР у пациентов, получавших УПА 15 мг, АДА и ПЛ, не различалась, но умеренно возрастала у пациентов, получавших УПА 30 мг.

РКИ SELECT-PSA-2 было посвящено оценке эффективности УПА у пациентов ПсА, резистентных к ГИБП [71]. В исследование был включен 641 пациент (54,3% женщин, средняя продолжительность заболевания 10,1 года). 61% пациентов был резистентен к 1 ГИБП, 18% – к 2 ГИБП и 13% – к 3 и более ГИБП. Пациенты были рандомизированы на 3 группы (1:1:1): УПА 15 мг ($n=211$), УПА 30 мг ($n=218$) и ПЛ ($n=212$). Через 12 нед. эффект по ACR20 составил в сравниваемых группах 59,5, 63,8 и 24,1% соответственно ($p<0,0001$ в обоих случаях). УПА превосходил ПЛ и при анализе «вторичных» конечных точек, включая эффект по ACR50/70, динамике

HAQ-DI, SF-36, FACIT-F и SAPS (Self-Assessment of Psoriasis Symptoms). Как и в предыдущих исследованиях, частота НЛР в группах УПА 15 мг и ПЛ не отличалась, но умеренно возросла на фоне лечения УПА 30 мг.

Перспективы

Данные, полученные в процессе широкомасштабных РКИ в рамках программы SELECT, свидетельствуют о том, что в арсенал фармакотерапии РА достойно вошел УПА — «таргетный» пероральный БПВП, широкое применение которого в перспективе может способствовать изменению парадигмы фармакотерапии этого заболевания. Отметим некоторые факты, подтверждающие это положение.

Продemonстрирована высокая эффективность монотерапии УПА при раннем РА (SELECT-EARLY), существенно превосходящая монотерапию МТ, которая рассматривается как «золотой стандарт» лечения этого заболевания [67, 72]. Эти данные позволяют обсуждать потенциальную возможность применения УПА в качестве «первого» БПВП у пациентов с высокой активностью РА и факторами риска неблагоприятного прогноза, у которых невозможно назначить оптимальные дозы МТ из-за плохой переносимости или риска развития НЛР. Однако, поскольку имеются данные о более высокой эффективности и переносимости подкожного (п/к) МТ (по сравнению с пероральной формой препарата) [72], особенно в комбинации с ГК, целесообразно проведение специальных РКИ, посвященных сравнению эффективности и безопасности терапии УПА и МТ (п/к) в виде монотерапии или в комбинации с ГК.

Известно, что у трети пациентов с развернутым РА имеет место плохая приверженность к лечению МТ из-за развития НЛР или плохой субъективной переносимости [73–75]. Поэтому привлекают внимание данные о том, что монотерапия УПА (SELECT-MONOTHERAPY) не отличается по эффективности от комбинированной терапии УПА и МТ. К достоинствам УПА также следует отнести его более высокую эффективность по сравнению с АДА (SELECT-COMPARE) и АБЦ (SELECT-CHOICE) и у пациентов, резистентных к одному или нескольким ГИБП (SELECT-BEYOND). Все это вместе взятое расширяет возможности фармакотерапии наиболее «тяжелых» пациентов, страдающих РА [76]. Принимая во внимание неблагоприятные последствия длительной терапии ГК, связанные с развитием НЛР [77], в перспективе заслуживает специального анализа возможность снижения дозы или отмены ГК на фоне лечения УПА пациентов с развернутым РА. Напомним, что 40–60% пациентов, принявших участие в программах SELECT, получали поддерживающую терапию ГК (табл. 3). Следует особо подчеркнуть, что проблема оптимизации терапии ГК при РА стала особенно актуальной в период пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), поскольку длительный прием ГК является одним из факторов риска тяжелого течения этого инфекционного заболевания [78]. В отношении перспектив дальнейших исследований УПА при РА заслуживает изучения возможность снижения дозы УПА у пациентов, достигших ремиссии заболевания, как это было показано ранее, у пациентов, получавших лечение БАРИ [79].

Эффективность УПА (и других ингибиторов JAK) при РА теоретически хорошо обоснована [80, 81]. В рамках исследований SELECT-NEXT и SELECT-BEYOND было показано, что снижение активности РА на фоне лечения УПА ассоциируется с нормализацией

концентрации в сыворотках пациентов ключевых иммунологических биомаркеров, участвующих в патогенезе РА, а именно ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ИФН- γ , ИФН- α , ИФН- β , ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), хемокины (CCL23, CCL7), матриксная металлопротеиназа (ММП) 3, S100A12 (S100 calcium-binding protein A12), отражающих активацию макрофагов, миелоидных клеток и лимфоцитов [82]. Выраженные противовоспалительные и иммуномодулирующий эффекты УПА подтверждены при анализе экспрессии генов (более 100 транскриптов иРНК) в образцах цельной крови (Affymetrix Clarion S HT microarray), полученных от пациентов РА, вошедших в РКИ SELECT-NEXT [83]. В этом исследовании продемонстрирована ингибция экспрессии генов широкого спектра цитокинов (IFNA, IFNB, IFNG, IL2, IL5, IL6, IL7, IL15, IL21, CSF-2, OSM, TGFB, TNFA), внутриклеточных сигнальных молекул (STAT, JAK, SYK, PI3K, PRKCA), сигнальных путей Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR3, TLR4, TLR9), а также других «провоспалительных» путей, участвующих в активации врожденного и приобретенного иммунитета, миграции лейкоцитов, фагоцитарной активности. Важные данные получены при сравнении молекулярных эффектов УПА и АДА (SELECT-COMPARE) с использованием протеомного анализа (Olink platform) [84]. Оказалось, что лечение УПА и АДА приводит к снижению концентрации биомаркеров, ассоциирующихся с функциональной активностью нейтрофилов/макрофагов, но УПА в большей степени влиял на «иммунные» белки, участвующие в реализации Т-клеточного иммунного ответа, а АДА — в регуляции М1 («воспалительных») макрофагов. На фоне лечения АДА клинический эффект коррелировал со снижением IL6, TNFRSF1A, MMP10, IL2RA, PLAUR, CCL2, TNFRSF10C, SERPINE1, а УПА — с IL17A, IL17C, CCL11, CCL20, TIMP4. В целом лечение УПА сопровождалось ингибцией более широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, чем АДА, что соответствует данным исследования SELECT-COMPARE, свидетельствующим о более высокой клинической эффективности УПА по сравнению с АДА. Примечательно, что из 184 исследованных белков ни один одновременно не был связан с клиническим эффектом обоих препаратов.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несмотря на веские теоретические предпосылки, убедительные результаты РКИ и длительных исследований в рамках LTE о высокой эффективности и безопасности УПА, истинное место этого препарата в лечении РА может быть определено только в процессе его применения в реальной клинической практике в сопоставлении с другими ингибиторами JAK и ГИБП в рамках международных и национальных регистров.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175–187. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409–419. [Nasonov E.L. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–419 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8–16. [Nasonov E.L., Lila A.M. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лиля А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):62–79. [Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62–79 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987–2001. DOI: 10.1007/s40265-017-0835-9
- Насонов Е.Л., Лиля А.М. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):304–316. [Nasonov E.L., Lila A.M. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304–316 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
- Al-Salama Z.T., Scott L.J. Baricitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2018;78(7):761–772. DOI: 10.1007/s40265-018-0908-4
- Serhal L., Edwards C.J. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):13–25. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1544892
- Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis [published online ahead of print, 2020]. *Mod Rheumatol*. 2020;1–9. DOI: 10.1080/14397595.2020.1782049
- Villarino A.V., Kanno Y., O'Shea J.J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol*. 2017;18(4):374–384. DOI: 10.1038/ni.3691
- Hosseini A., Gharibi T., Marofi F., Javadian M., Babaloo Z., Baradaran B. Janus kinase inhibitors: A therapeutic strategy for cancer and autoimmune diseases. *J Cell Physiol*. 2020;235(9):5903–5924. DOI: 10.1002/jcp.29593
- Parmentier J.M., Voss J., Graff C., et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23. DOI: 10.1186/s41927-018-0031-x
- McInnes I.B., Byers N.L., Higgs R.E., et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183. DOI: 10.1186/s13075-019-1964-1
- Choy E.H. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):953–962. DOI: 10.1093/rheumatology/key339. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1122.
- Dowty M.E., Lin T.H., Jesson M.I., et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00537. DOI: 10.1002/prp.2.537
- Mohamed M.F., Camp H.S., Jiang P., Padley R.J., Asatryan A., Othman A.A. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ABT-494, a novel selective JAK 1 inhibitor, in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(12):1547–1558. DOI: 10.1007/s40262-016-0419-y
- Veeravalli V., Dash R.P., Thomas J.A., et al. Critical Assessment of Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential of Tofacitinib, Baricitinib and Upadacitinib, the Three Approved Janus Kinase Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Drug Saf*. 2020;43(8):711–725. DOI: 10.1007/s40264-020-00938-z
- Kremer J.M., Emery P., Camp H.S., et al. A Phase IIb Study of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):2867–2877. DOI: 10.1002/art.39801
- Genovese M.C., Smolen J.S., Weinblatt M.E., et al. Efficacy and Safety of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in a Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):2857–2866. DOI: 10.1002/art.39808
- Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503–2512. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2
- Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513–2524. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
- van Vollenhoven R., Takeuchi T., Pangan A.L., et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-naïve Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Randomized, Double-blind, Active-comparator, Multi-center, Multi-country Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;10.1002/art.41384. DOI: 10.1002/art.41384
- Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H., et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788–1800. DOI: 10.1002/art.41032
- Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P., et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2590]. *Lancet*. 2019;393(10188):2303–2311. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2
- Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A.L., Haraoui B., Rischmuller M., Khan N., Zhang Y., Martin N., Xavier R.M. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250
- Kameda H., Takeuchi T., Yamaoka K., Oribe M., Kawano M., Zhou Y., Othman A.A., Pangan A.L., Kitamura S., Meerwein S., Tanaka Y. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3303–3313. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa084
- Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V., et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454–1462. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215764
- Strand V., Pope J., Tundia N., et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis

- and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT [published correction appears in *Arthritis Res Ther.* 2020 Jun 9;22(1):137]. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):272. DOI: 10.1186/s13075-019-2037-1
30. Strand V., Schiff M., Tundia N., et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):263. DOI: 10.1186/s13075-019-2059-8
31. Fleischmann R., Song I.H., Enejosa J., et al. [THU0201]. Long-term safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results at 72 weeks from the SELECT-COMPARE study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:323. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1418
32. Smolen J.S., Emery P., Rigby W., et al. [THU0213]. Upadacitinib as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and prior inadequate response to methotrexate: results at 84 weeks from the SELECT-MONOTHERAPY study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:331–332. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.961
33. Van Vollenhoven R., Takeuchi T., Rischmueller M., et al. [THU0217]. Upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: results at 72 weeks from SELECT-EARLY. *Ann Rheum Dis* 2020;79:334–335. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1857
34. Van Vollenhoven R., Ostor A., Mysler E., et al. [FRI0138]. The impact of upadacitinib versus methotrexate or adalimumab on individual and composite disease measures in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:651–652. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1426
35. Kapetanovic M.C., Andersson M., Friedman A., et al. [SAT0145]. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in mtx-naïve patients with early active ra receiving treatment within 3 months of diagnosis: a post-hoc analysis of the SELECT-EARLY. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1011. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1431
36. Buch M., Wells A., Rubbert-Roth A., et al. Comparative Analysis of Upadacitinib Monotherapy and Upadacitinib Combination Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis from Two Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/a-comparative-analysis-of-upadacitinib-monotherapy-and-upadacitinib-combination-therapy-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-from-two-phase-3-trials/>. Accessed August 20, 2020.
37. Genovese M.C., Fleischmann R., Blanco R., et al. [OP0029]. Switching between the jak1-selective inhibitor upadacitinib and adalimumab following initial non-response: clinical and functional outcomes among rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2019;78:83–84.
38. Peterfy C., Strand V., Genovese M.C., et al. [THU0211]. Radiographic outcomes in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib as monotherapy or in combination with methotrexate: results at 2 years from the SELECT-COMPARE and SELECT-EARLY studies. *Ann Rheum Dis* 2020;79:330–331. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1869
39. Weinblatt M., Mysler E., Ostor A., et al. [FRI0140]. Impact of baseline demographics and disease activity on outcomes in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib. *Ann Rheum Dis* 2020;79:653–654. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.907
40. Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522–541. [Nasonov E.L. Abatacept for rheumatoid arthritis: a novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):522–541 (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
41. Schiff M., Weinblatt M.E., Valente R., et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):86–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203843
42. Gossec L., Dougados M., Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000019. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000019
43. Cohen S.B., Van Vollenhoven R., Curtis J.R., et al. [THU0197]. Safety profile of upadacitinib up to 3 years of exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:319–320. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2396
44. Winthrop K., Calabrese L., Van den Bosch F., et al. [FRI0141]. Characterization of serious infections with upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:654–655. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2761
45. Winthrop K., Nash P., Yamaoka K., et al. [THU0218]. Incidence and risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients receiving upadacitinib. *Ann Rheum Dis* 2020;79:335–336. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2744
46. Choy E., McInnes I., Cush J., et al. [THU0195]. Incidence and risk of venous thromboembolic events among patients with rheumatoid arthritis enrolled in the upadacitinib SELECT clinical trial program. *Ann Rheum Dis* 2020;79:317–318. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2897
47. Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S., et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):760–770. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216653
48. Kerschbaumer A., Sepriano A., Smolen J.S., et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):744–759. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216656
49. Song G.G., Choi S.J., Lee Y.H. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1563–1571. DOI: 10.1111/1756-185X.13616
50. Lee Y.H., Song G.G. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Relative Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. *Z Rheumatol.* 2020;10.1007/s00393-020-00750-1. DOI: 10.1007/s00393-020-00750-1
51. Jegatheeswaran J., Turk M., Pope J.E. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy.* 2019;11(8):737–754. DOI: 10.2217/imt-2018-0178
52. Wang F., Sun L., Wang S., et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1404–1419. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039
53. Ho Lee Y., Gyu Song G. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(4):674–681. DOI: 10.1111/jcpt.13142
54. Song G.G., Lee Y.H. Comparative efficacy and safety of 15 and 30 mg upadacitinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2020;79(1):103–111. DOI: 10.1007/s00393-019-0601-3
55. Bechman K., Subesinghe S., Norton S., et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1755–1766. DOI: 10.1093/rheumatology/kez087
56. Pharmacoeconomic Review Report: Upadacitinib (Rinvoq): (AbbVie). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; March 2020.
57. Pope J., Sawant R., Tundia N., et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(5):2356–2372. DOI: 10.1007/s12325-020-01303-3
58. Edwards C., Sawant R., Du E., et al. [THU0168]. A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of upadacitinib versus

- tofacitinib in csdmar-d-ir patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2019;78:358. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7189
59. van der Heijde D., Strand V., Tanaka Y., et al. Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):878–891. DOI: 10.1002/art.40803
60. Strand V., Kremer J.M., Gruben D., Krishnaswami S., Zwillich S.H., Wallenstein G.V. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):592–598. DOI: 10.1002/acr.23004
61. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):293]. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–519. DOI: 10.1056/NEJMoa1112072
62. Fleischmann R., Mysler E., Hall S., et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457–468. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5
63. Dougados M., van der Heijde D., Chen Y.C., et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1634]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210094
64. Taylor P.C., Keystone E.C., van der Heijde D., et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652–662. DOI: 10.1056/NEJMoa1608345
65. Li Z., Hu J., Bao C., et al. [SAT0218]. Efficacy and safety of baricitinib in mtx-ir patients with rheumatoid arthritis: 52 week results from a phase 3 study (RA-BALANCE). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:969–970. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1983
66. Bechman K., Subesinghe S., Norton S., et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1755–1766. DOI: 10.1093/rheumatology/kez087
67. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
68. van der Heijde D., Song I.H., Pangan A.L., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10214):2108–2117. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6
69. Kiltz U., Sieper J., Deodhar A., et al. [THU0375]. Improvements in global functioning and health-related quality of life and their association with disease activity and functional improvement in patients with active ankylosing spondylitis treated with upadacitinib: results from the select-axis 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:420–421. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.857
70. McInnes I., Anderson J., Magrey M., et al. [LB0001]. Efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PsA-1): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:16–17. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6727
71. Genovese M.C., Lertratanakul A., Anderson J., et al. [OP0223]. efficacy and safety of upadacitinib in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PSA-2): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:139. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1229
72. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421–433. [Nasonov E.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: new facts and ideas. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421–433 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
73. Chatzidionysiou K., Sfrikakis P.P. Low rates of remission with methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis: review of randomised controlled trials could point towards a paradigm shift. *RMD Open*. 2019;5(2):e000993. Published 2019 Jul 27. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-000993
74. Doria A., Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):862–871.
75. Choy E., Aletaha D., Behrens F., et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):689–697. DOI: 10.1093/rheumatology/kew271
76. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263–271. [Nasonov E.L., Olyunin Yu.A., Lila A.M. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263–271 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
77. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457–465. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743
78. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
79. Takeuchi T., Genovese M.C., Haraoui B., et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171–178. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
80. Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., O'Shea J.J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.167
81. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–196. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
82. Sornasse T., Sokolove J., McInnes I. Treatment with Upadacitinib Results in the Normalization of Key Pathobiologic Pathways in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/treatment-with-upadacitinib-results-in-the-normalization-of-key-pathobiologic-pathways-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>. Accessed August 21, 2020.
83. Lent S., Sornasse T., Georgantas R., Sokolove J., McInnes I. Molecular Analysis of the Mode of Action of Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis Patients: Whole Blood RNA Expression Data from the SELECT-NEXT Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/molecular-analysis-of-the-mode-of-action-of-upadacitinib-in-rheumatoid-arthritis-patients-whole-blood-rna-expression-data-from-the-select-next-study>.
84. Sornasse T., Song I.H., Radstake T., et al. [FRI0026]. Proteomics analysis comparing the mode of action of upadacitinib and adalimumab head to head in ra identifies novel, discrete early immune pathway modulation in the SELECT-COMPARE phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:585–586. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1908

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/000-002-1598-8360>

Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>