

doi: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-42-46

# Ингибиторы янус-киназ в терапии ревматоидного артрита – новые возможности и перспективы

Ирина Широкова, «Ремедиум»

Ревматоидный артрит (РА) – серьезная медико-социальная проблема, над которой работают ученые всего мира. В рамках VI Саммита по ревматологии, проведенного 26–27 июня в онлайн-режиме Ассоциацией ревматологов России с участием ведущих отечественных и зарубежных специалистов, обсуждалось одно из решений, способных заметно улучшить прогноз лечения пациентов и качество их жизни. Метод основан на применении инновационного представителя класса ингибиторов янус-киназ – препарата упадацинитиб.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ингибиторы янус киназ, упадацинитиб, клинические исследования, ремиссия, профиль безопасности, экономическая эффективность.

## JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: new opportunities and perspectives

Irina Shirokova, Remedium

Rheumatoid arthritis (RA) is a pressing medical and social problem, on which researchers around the world are working. One of the solutions that could significantly improve the prognosis of patients' treatment and their quality of life was discussed within the framework of the VI Rheumatology Summit held online on June 26–27 by the Association of Rheumatologists of Russia with the participation of leading Russian and foreign experts. The method is based on the use of upadacitinib, an innovative drug of JAK inhibitors class.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, JAK inhibitors, upadacitinib, clinical trials, remission, safety profile, cost-effectiveness.

Открыл встречу **Евгений Львович Насонов**, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный внештатный специалист – ревматолог МЗ РФ, академик РАН, выступивший с презентацией «Упадацинитиб (РАНВЭК) для лечения РА: новые данные». Он отметил, что проблема ревматоидного артрита (РА) является одной из наиболее важных в современной медицине, поскольку заболевание приводит к тяжелой инвалидности, потере трудоспособности, ухудшению качества жизни. РА – сложный гетерогенный клинико-иммунологический синдром, для которого характерно разнообразие клинических проявлений, течения заболевания, патогенетических механизмов, ответа на терапию и коморбидных заболеваний [1]. В последние годы для лечения РА разработано и внедрено в клиническую практику большое число препаратов, в т.ч. ингибиторы янус-киназ (JAK), которые в настоящее время классифицируются как таргетные (т) базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [2].

Открытие JAK, как мишеней противовоспалительной терапии, стало одним из самых значительных достижений биологии конца XX – начала XXI в., а создание ингибиторов JAK, обладающих уникальными механизмами действия, существенно расширило возможности фармакотерапии РА и других иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ). Выяснилось, что ингибиторы JAK оказывают селективное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK-STAT (Janus kinases-Signal transducer and activator of transcription proteins), которая опосредует действие многих цитокинов, участвующих в патогенезе РА [3]. Это один из фундаментальных сигнальных путей, участвующий в передаче информации от более чем 60 цитокинов и факторов роста к генам клеток-мишеней. Ингибирование этого сигнального пути может приводить к значимому снижению биологических эффектов цитокинов и других воспалительных медиаторов. Поэтому ингибция JAK может быть эффективна при широком спектре ИВЗ. Ингибиторы JAK в плане глобального влияния на воспаление могут иметь такое же

значение, как и глюкокортикоиды (ГК), и даже большее, с точки зрения эффективности и безопасности. Характерной особенностью упадацинитоба является его селективность. Доказано, что сигнализация целого ряда важных провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина 6 (ИЛ-6), опосредуется через JAK1. Упадацинитиб – это пероральный селективный ингибитор JAK1 с удобной схемой приема – 1 таблетка (15 мг) в сутки. Установлено, что упадацинитиб в дозе 15 мг не уступает по эффективности дозе 30 мг, но вызывает меньше нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [4–11]. Поэтому доза 15 мг в настоящее время зарегистрирована FDA, EMA, а также в России [12] для лечения взрослых больных, страдающих РА умеренной и высокой активности, у которых наблюдается неадекватный ответ на терапию или непереносимость метотрексата и других стандартных (с) БПВП. Эффективность и безопасность упадацинитоба полностью соответствует всем современным требованиям, включая новые рекомендации противоревматической лиги

(European League Against Rheumatism – EULAR). Согласно основным положениям этих рекомендаций пациентам с недостаточной эффективностью сБПВП следует назначать генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или тБПВП. При недостаточной эффективности одних ГИБП, например ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), следует переключить пациентов на лечение ГИБП с другим механизмом действия или тБПВП [13]. Это принципиальное положение рекомендаций меняет парадигму фармакотерапии РА.

Эффективность и безопасность упадацитиниба подтверждены в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в т.ч. в исследовании SELECT-COMPARE. В данном РКИ препарат в дозе 15 мг в комбинации с метотрексатом сравнивался с одним из наиболее эффективных препаратов для лечения РА – адалимумабом (моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ ) в комбинации с метотрексатом [4, 5]. Было показано, что лечение упадацитинибом характеризуется более высокой эффективностью, по сравнению с адалимумабом, включая достижение ремиссии в течение 72 нед. Выраженный обезболивающий эффект был отмечен уже на первой неделе. Что касается НЛР, в том числе кардиоваскулярных осложнений, венозных тромбозов и эмболии, то упадацитиниб не отличается от адалимумаба. В то же время при его применении сохраняется тенденция к реактивации инфекции Herpes Zoster. В целом терапия упадацитинибом в комбинации с метотрексатом характеризуется благоприятным соотношением эффективности и безопасности [4, 5, 10].

Значительный интерес представляет исследование SELECT-CHOICE [12], в котором упадацитиниб сравнивался с широко используемым в клинической практике ГИБП абатацептом (рекомбинантный блокатор ко-стимуляции Т-клеток). В РКИ, длившемся 24 нед., участвовало по 300 пациентов в каждой группе. Все пациенты были резистентны к ГИБП, в основном страдали серопозитивной формой РА

и имели высокий индекс активности заболевания DAS28-СРБ – около 6. Другими словами, это были тяжелые пациенты с РА, которые нуждались в эскалации терапии. Уже с 4–8-й нед. динамика по всем индексам оказалась более выражена у пациентов, получавших упадацитиниб в комбинации с БПВП. Абатацепт в комбинации с БПВП в этом плане отличался более медленным действием. Через 24 нед. наблюдения у пациентов с РА, принимавших упадацитиниб, отмечалась положительная динамика, что позволило сделать вывод о его эффективности и безопасности у больных, рефрактерных к предшествующей терапии ГИБП. Лечение упадацитинибом в дозе 15 мг было более эффективно, чем абатацептом, по всем учитываемым параметрам сравнения, включая динамику DAS28-СРБ и число пациентов, достигших ремиссии (DAS28-СРБ < 2,6) через 12 нед., а также по сохранению ремиссии в течение 24 нед. При этом терапия препаратом упадацитиниб оказалась более эффективной по сравнению с абатацептом при анализе других индексов ремиссии (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3 и ACR/EULAR и Boolean) через 12 нед. Клиническое улучшение (через 12 и 24 нед.) у пациентов, получавших упадацитиниб, отмечено в отношении дополнительных параметров, включая эффективность по ACR20/50/70, параметров, отражающих физическую функцию и оценку состояния здоровья, по мнению пациента (patient-reported outcomes). Профиль безопасности упадацитиниба в дозе 15 мг соответствует материалам интегрального анализа фазы III [9]. Таким образом, SELECT-CHOICE стал первым исследованием, продемонстрировавшим более высокую эффективность ингибитора JAK, по сравнению с абатацептом, у пациентов с РА с предшествующей недостаточно эффективной терапией ГИБП. Эти данные позволили получить новую информацию о соотношении риск/польза терапии упадацитинибом в дозе 15 мг при РА. Серьезного внимания заслуживают результаты исследований SELECT-MONOTHERAPY (монотерапия

упадацитинибом) и SELECT-NEXT (упадацитиниб в комбинации с БПВП) [5, 8, 9]. Оказалось, что половина больных с РА, резистентных к БПВП, получавших упадацитиниб, достигли стойкой ремиссии и низкой активности. Свыше половины пациентов, получавших упадацитиниб (15 мг) с или без сопутствующей терапии БПВП, которые достигли ремиссии, сохранили клинический эффект в период плановых визитов. Стойкость клинического эффекта была сравнима у пациентов, получавших упадацитиниб в комбинации с сБПВП или монотерапию в течение 84 нед.

В настоящее время исследуются возможности применения упадацитиниба в лечении других ИВЗ: псориатического артрита, аксиального спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит, язвенного колита и болезни Крона, гигантоклеточного артериита, атопического дерматита. Причем все исследования довольно успешные. Произошел настоящий взрыв в плане применения ингибиторов JAK, когда одновременно препарат регистрируется не по одному, а по нескольким показаниям.

Не вызывает сомнения, что применение эффективных, безопасных, удобных для приема таблетированных препаратов – ингибиторов JAK позволит существенно улучшить прогноз больных. Более широкое использование этих препаратов, их доступность пациентам позитивно скажется на продолжительности и качестве жизни.

**Эдуардо Майслер**, MD, RhD, профессор Научно-исследовательского института по ревматологии в Буэнос-Айресе (Аргентина), продолжил выступление Евгения Насонова, отметив, что в настоящее время картина лечения РА стремительно меняется от назначения метотрексата до упадацитиниба. Врачи начинали лечение пациентов с метотрексатом, а затем в клиническую практику были широко внедрены ГИБП. Опираясь на результаты КИ и доказательную медицину, специалистам стало очевидно, что терапию следует начинать как можно раньше. Наконец,

в последние годы учеными была взята на вооружение новая концепция (Лечение до достижения цели – Treat-To-Target). И если еще 30 лет назад при лечении больных РА врачи сталкивались с серьезными трудностями, то сегодня картина изменилась благодаря более эффективному контролю воспаления, достижению низкой активности заболевания и все более успешным попыткам достичь ремиссии.

Эдуардо Майслер провел интерактивное голосование среди слушателей Саммита, результаты которого оказались весьма показательными. **На первый вопрос:** «Какой процент ваших пациентов находится в ремиссии?» большинство участников опроса (33%) ответили, что 10% больных. Порядка 17% опрошенных сообщили о 20% пациентов, 25% – о 40% и еще 25% респондентов – о 50% пациентов и более. Такое разнообразие ответов можно объяснить доступностью препаратов для лечения конкретного пациента. Для сравнения: в Дании, в которой доступны практически все препараты, обычно порядка 26% пациентов достигают ремиссии. Ситуация в Аргентине значительно хуже. Достижение ремиссии – это очень важная задача, поскольку в этом состоянии инвалидность встречается реже, а трудоспособность максимальна. Более того, снижается количество серьезных ортопедических операций. Согласно экспертным данным, около 30% больных РА в мире получают монотерапию ГИБП. А по оценке самих пациентов, более 40% из них не принимают метотрексат так, как это назначено врачом. Поэтому в ревматологии остается много нерешенных вопросов, включая необходимость достичь большего количества ремиссий, повышение эффективности в избавлении от боли и слабости, стабильный ответ при наличии и отсутствии в терапии метотрексата и поиск терапии для пациентов, не отвечающих на текущее лечение. Вот именно для этих больных и нужны новые лекарственные препараты. **На второй вопрос:** «Вы уже пробовали ингибиторы JAK? Да или нет?»

около 70% слушателей дали положительный ответ. Велика вероятность, что со временем все врачи будут назначать ингибиторы JAK. Важно еще раз подчеркнуть: в случае, когда у пациента нет адекватного ответа на метотрексат и отмечены плохие прогностические факторы, следует переводить его на ГИБП или ТБПВП. В рекомендациях EULAR 2019 г. обе группы препаратов поставлены на один уровень [10]. Если врач не добился эффекта на фоне лечения одним ингибитором ФНО- $\alpha$ , настоятельно рекомендуется перейти на прием ГИБП с другим механизмом действия или ТБПВП (ингибиторы JAK). Как уже отмечалось, представителем семейства ингибиторов JAK является новый препарат упадацитиниб. Проведенная с целью его изучения клиническая программа SELECT дала ответы на целый ряд вопросов. РКИ SELECT-COMPARE подтвердило возможность достичь лучшего состояния больного РА с помощью упадацитиниба по сравнению с терапией сБПВП [4, 5]. Исследования SELECT-COMPARE, SELECT-MONOTHERAPY и SELECT-NEXT продемонстрировали стабильную эффективность упадацитиниба как на фоне метотрексата, так и без него [6, 8, 9]. РКИ SELECT COMPARE, SELECT NEXT, SELECT BEYOND дали положительный ответ на вопрос «Можно ли рассчитывать на стабильный исход терапии при использовании различных препаратов?» [5, 7]. И наконец, анализ всех перечисленных РКИ, включая SELECT CHOICE, позволил убедительно подтвердить профиль безопасности упадацитиниба [10, 11]. Отдельного внимания заслуживает РКИ SELECT-COMPARE [4, 5]. Это очень сложное исследование, в котором первичные конечные точки сравниваются с плацебо, но они были разными для регистрации FDA (Food and Drug Administration) и для EMA (European Medicines Agency). Для FDA это эффект по ACR20, а для EMA – ремиссия по DAS28-CPB < 2,6. Рентгенологическое обследование проводилось на 26-й нед., на 1-м и 2-м годах. Это РКИ уникально из-за существующей

иерархии: все «вторичные» конечные точки ранжированы так, чтобы можно было сравнивать упадацитиниб и адалимумаб. Если в сравнении они не хуже, например, по критериям ACR50 или DAS28-CPB, то тогда уже можно оценивать превосходство (superiority) по ACR50, по изменениям по шкале боли и по шкале HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index). То есть сначала нужно доказать, что исследуемый препарат не хуже, а затем уже показать его преимущества. Следует отметить, что в плане исследования также заложена возможность модификации терапии: в том случае, когда пациенты не отвечают на упадацитиниб, их переводят на адалимумаб. **Вопрос №3 звучал так:** «Верите ли вы, что ингибиторы JAK превосходят по эффективности ингибиторы ФНО- $\alpha$ . Да или нет?». В 100% ответ был «да». И результаты РКИ это полностью подтверждают. Если говорить о ремиссии по DAS28-CPB и эффекту по ACR20, то в группе пациентов, получающих упадацитиниб, частота ремиссии и эффект по ACR20 был достоверно выше, чем в группе плацебо и в группе пациентов, получавших адалимумаб, через 12 нед. и 26 нед [3, 4]. По всем трем шкалам (ACR50, снижение уровня боли и HAQ-DI) упадацитиниб с метотрексатом показал превосходство (superiority) над терапией адалимумабом на фоне метотрексата на 12-й нед. терапии [4, 5]. Ни один другой противоревматический препарат не показывал таких результатов.

**Вопрос №4.** «Какие преимущества вы видите в назначении Упадацитиниба первой линией после недостаточного ответа на метотрексат? Среди возможных ответов:

1. 29% пациентов достигают ремиссии по DAS28-CPB к 12-й нед.
2. Статистически более высокий уровень ремиссии по сравнению с адалимумабом + метотрексат при сравнимой безопасности.
3. Схожие уровни ремиссии при монотерапии и комбинации с метотрексатом.
4. Таблетированная форма.

### 5. Все вышеперечисленное.

Отвечая на этот вопрос, 86% слушателей выбрали пункт «все вышеперечисленное», 14% – 1-й пункт. Очень важная проблема – профиль безопасности упадацитиниба. Среди типичных НЛП – инфекции верхних дыхательных путей, тошнота и кашель. Риск развития серьезных инфекций находится примерно на том же уровне, что и у адалимумаба, за исключением реактивации Herpes Zoster. Но этот риск зависит от региона. По неизвестным пока причинам он выше в Японии, Индии и Корее. Ситуация с Herpes Zoster должна измениться после того, как соответствующая инактивированная вакцина будет распространена по всему миру. В настоящее время она имеется только в США, Канаде и Германии. Что касается риска венозных тромбозов и эмболий, то с этой точки зрения упадацитиниб сопоставим с адалимумабом и метотрексатом. Не выявлено различий и в частоте развития серьезных сердечно-сосудистых событий и злокачественных заболеваний [9].

**Вопрос №5.** Какие из следующих утверждений верны, основываясь на результатах прямого сравнительного исследования (head-to-head trial): Упадацитиниб + метотрексат и Адалимумаб + метотрексат?

1. Сравнимая частота инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, венозных тромбозов и эмболий тромбоза.

2. Сравнимая частота инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, венозных тромбозов и эмболий, но более высокий риск развития Herpes Zoster у упадацитиниба.

3. Снижение риска инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, венозных тромбозов и эмболий у упадацитиниба. Отвечая на этот вопрос, 100% опрошенных выбрали пункт 2.

Подводя итог всему сказанному, можно констатировать: упадацитиниб в комбинации с метотрексатом чаще позволяет достичь ремиссии, снижения боли и улучшения функций по сравнению с адалимумабом в сочетании с метотрексатом [4, 5]. Упадацитиниб демонстрирует стабильную эффективность с метотрексатом и без него, включая замедление

рентгенологического прогрессирования деструкции суставов. Этот препарат имеет сопоставимую безопасность с адалимумабом и метотрексатом [10].

**Алла Всеволодовна Рудакова**, д.фарм.н., старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПХФА, затронула проблемы фармакоэкономики в докладе «Применение упадацитиниба при ревматоидном артрите: фармакоэкономические данные».

Алла Всеволодовна отметила, что при проведении оценки клинико-экономической эффективности терапии использовался классический критерий, который подходит для любой медицинской технологии – дополнительный год жизни с учетом качества (QALY – quality-adjusted life year). Оценивалась эффективность затрат на лечение упадацитинибом как в монотерапии, так и в комбинации препарата с метотрексатом. В этом году были опубликованы результаты сетевого метаанализа, в котором сравнивали с плацебо препараты филготиниб 100 и 200, упадацитиниб, барицитиниб и тофацитиниб. Показана эффективность данных ингибиторов JAK у пациентов с РА при неэффективности БПВП. Выявлено, что по всем критериям клинической эффективности (ACR20/50/70 или частота ремиссии по DAS28-CPB), упадацитиниб оказался немного лучше барицитиниба и тофацитиниба. Затраты, связанные с применением барицитиниба и тофацитиниба, оценивались на основе зарегистрированных цен. В случае упадацитиниба оценка проводилась на основе как предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в перечень ЖНВЛП, так и на основе цены прайс-листа. Во всех случаях к этим ценам добавляли НДС в размере 10% и средневзвешенную оптовую надбавку по РФ, которая составляет сегодня около 12%. Расчеты показали, что затраты на терапию пациентов в течение 24 нед. упадацитинибом при его включении в перечень ЖНВЛП составляют 282 тыс. руб.

(при его реализации на коммерческом рынке – 333 тыс. руб.), на лечение барицитинибом – 297 тыс. руб., тофацитинибом – 297 тыс. руб.

Очевидно, что при любой цене упадацитиниба (рыночной или регистрационной) данный препарат оказывается экономически более эффективным по сравнению с барицитинибом и тофацитинибом. Причем это происходит при любом критерии оценки клинической эффективности: это и затраты на один дополнительный год качественной жизни, и на один дополнительный случай ремиссии. Сходный результат получен и при анализе эффективности затрат на терапию ингибиторами JAK в комбинации с метотрексатом по сравнению с метотрексатом. В случае комбинированной терапии затраты/эффективность на 1 дополнительный год составили: упадацитиниб (ЖНВЛП) – 4,215 млн руб., упадацитиниб (рынок) – 4,984 млн руб., барицитиниб – 4,556 млн руб., тофацитиниб – 4,681 млн руб. Таким образом, можно говорить о том, что упадацитиниб – это не только клинически эффективный препарат, но и экономически эффективный, причем как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. И безусловно, увеличение его доступности для наших пациентов является позитивным фактом. Важно отметить, что включение упадацитиниба в нашу клиническую практику не приведет к повышению нагрузки на бюджет системы здравоохранения [14].

**Наталья Владимировна Чичасова**, профессор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», провела дискуссию, посвященную применению таргетной терапии БПВП в реальной клинической практике. Она напомнила, что все международные и отечественные рекомендации считают достижение ремиссии основной целью терапии [13]. Для оценки ремиссии используются разные индексы воспалительной активности. Индекс DAS28 дает самый большой процент пациентов в ремиссии. Более строгие клинические индексы – CDAI и SDAI показывают меньший процент

ремиссий. Ими удобнее пользоваться врачам амбулаторного звена, поскольку они не требуют времени на получение лабораторных показателей. Самый строгий индекс с наименьшим процентом ремиссии – Boolean. Именно «Boolean-ремиссия» как наиболее эффективный критерий оценки сейчас входит в рекомендации ACR, EULAR и Российских клинических рекомендаций по лечению РА. Врачи должны стремиться к этому уровню ремиссии для пациентов, поскольку это обеспечивает и благоприятный долгосрочный прогноз. Вопрос в том, какой метод лечения позволит быстрее достичь ремиссии (в первые 3 года) и какие препараты должны быть включены в первую линию лечения. В настоящее время в России зарегистрировано 3 ингибитора JAK – тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб. Все они проходили масштабные многоцентровые исследования у пациентов сходного профиля. Доказано, что упадацитиниб превосходит адалимумаб по ACR50, по снижению боли, что очень значимо для больных, а также по изменению функционального индекса HAQ-DI на 3-м мес. терапии [4, 5]. По всем остальным параметрам упадацитиниб также показал лучшие результаты, чем метотрексат и адалимумаб, начиная с ранних стадий лечения.

По мнению Е.Л. Насонова, целесообразно начать раннее активное лечение упадацитинибом, а после достижения ремиссии, вероятно, возможно перевести пациента на менее частый прием препарата, например через день. Его поддержал Э. Майслер, отметив, что начинать терапию РА нужно как можно раньше, а для этого идеально подходят ингибиторы JAK. В этом случае число пациентов, достигших ремиссии, будет существенно больше. Он также привел клинический пример из собственной практики. Пациентка с диагнозом «серонегативного РА» получала терапию БПВП в течение 2 лет (вплоть до 2019 г.), затем было обнаружено увеличение титров ревматоидного фактора (РФ), образование эрозий в мелких суставах кистей. Антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), которые в дебюте заболевания не определялись (2017 г.), к 2019 г. были обнаружены в высоком титре (257 Ед). Титр РФ составил 100 МЕд/мл, уровень боли по ВАШ (визуально-аналоговая шкала) – 80. В начале пациентке назначили метотрексат в высокой дозе (до 25 мг/нед), затем, учитывая неэффективность терапии метотрексатом, были добавлены другие БПВП, а также высокие дозы глюкокортикоидов для контроля

активности заболевания. В декабре 2019 г. пациентке было предложено начать терапию упадацитинибом в связи с высокой активностью заболевания на фоне терапии метотрексатом и другими БПВП, а также исходя из удобства приема таблетированной формы препарата. Поскольку страховая компания отказалась оплачивать расходы, а пациентка не имела возможностей лечиться упадацитинибом за свой счет, ее перевели на ингибиторы ФНО- $\alpha$ , а именно на этанерцепт. Пациентка через 3 мес. не ответила на этанерцепт. На фоне лечения этим препаратом припухлость суставов сохранялась, показатели DAS28-СРБ не улучшались (>5,1), HAQ составил 1,5, ВАШ – 80. Более того к 3-му мес. терапии развились пародонтит и кожные реакции. После этого удалось убедить страховую компанию оплатить лечение упадацитинибом в дозе 15 мг/сут. Через 45 дней после начала терапии у пациентки наблюдались заметные улучшения состояния суставов, исчезла припухлость, болезненность суставов. По состоянию на 21 марта этого года были достигнуты следующие показатели: СОЭ – 3, СРБ – 0,3, ЧБС: 0/1, ВАШ – 60, DAS28–1,89, HAQ – 1,125, ЧПС – 0. Это – потрясающий результат, заключил профессор Э. Майслер.



#### ИСТОЧНИКИ

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409–419. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419.
2. Smolen J.S., van der Heijde D., Machold K.P. et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317.
3. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biological 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.
8. 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.
9. 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.
10. Cohen S., van Vollenhoven R., Winthrop K., Zerbini C. et al. Safety Profile of Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis: Integrated Analysis from the SELECT Phase 3 Clinical Program [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-profile-of-upadacitinib-in-rheumatoid-arthritis-integrated-analysis-from-the-select-phase-3-clinical-program/>.
11. Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A. et al. SAT0151. Efficacy and safety of upadacitinib versus abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and prior inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (select-choice): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1015–1016. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2059.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК (упадацитиниб). Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=972bc917-f432-4ca8-ad1d-247a7426b30&t= ссылка доступна на 11.08.2020](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=972bc917-f432-4ca8-ad1d-247a7426b30&t= ссылка доступна на 11.08.2020).
13. 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.
14. Рудакова А.В. Эффективность затрат на ингибиторы янус-киназ при терапии ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2020.