

Эффективность и безопасность терапии упадацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике: результаты 12-месячного наблюдения

М. А. Борисова¹, Е. Н. Кольцова¹, Е. В. Волнухин¹, Е. С. Загвоздкина¹, В. В. Хонинова¹, А. Н. Ковшик¹,
Н. А. Савенкова¹, Л. В. Теплова¹, Е. Н. Александрова¹, А. А. Новиков¹, С. А. Рыженкова¹, Г. В. Лукина^{1,2}

¹ ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Упадацитиниб (УПА) – пероральный ингибитор янус-киназы, обладающий селективностью к JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и тирозинкиназой 2. УПА продемонстрировал эффективность при лечении ревматоидного артрита (РА) с приемлемыми профилями безопасности. Мы проанализировали эффективность и безопасность УПА у пациентов с ревматоидным артритом, которые наблюдаются в межкрупном ревматологическом центре ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ».

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты (n=24) с высокой активностью РА (DAS28 5,1±1,1, SDAI 27,5±11,2, CDAI 24,5±9,7) и неадекватным ответом на синтетические БПВП (в основном метотрексат, 71%) и биологические препараты (в основном блокаторы ФНО-α, 24%). Большинство пациентов были среднего возраста (46,8±15,4), позитивными по ревматоидному фактору (88%) и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (84%), с умеренными функциональными нарушениями. УПА назначался внутрь в дозе 15 мг в день. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям EULAR/ACR2010 г. и с использованием SDAI, CDAI, DAS28.

Результаты. УПА привел к достоверному (p<0,05) снижению активности РА. Исходно более чем у половины пациентов отмечалась высокая активность РА по SDAI (52%; n=12) и умеренная активность заболевания по CDAI (52%; n=12), DAS28 (58%; n=14). Через 6 мес терапии процент пациентов, достигших низкой активности заболевания по CDAI, составил 42,9% (n=6), через 12 мес – 75% (n=6). Через 12 мес терапии DAS28 составил 2,2 (1,2–3,3), SDAI – 7,6 (3–10,9), CDAI – 7,5 (3–10,5). Клиническое улучшение по критериям EULAR через 3 мес лечения зарегистрировано у 86,7%, через 6 мес – у 76,9%, через 9 мес – у 92,3% и через 12 мес – у 87,5%. Более чем у половины пациентов (53,3%) был достигнут хороший ответ через 3 мес терапии, у 70% – через 6 мес и у 87,5% – через 12 мес. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 14% пациентов, наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей. Зарегистрирован один случай инфекции Herpes Zoster.

Заключение. УПА показал значительное улучшение клинического состояния у пациентов, у которых был неадекватный ответ на предыдущую терапию. УПА хорошо переносился. НЯ были зарегистрированы у небольшого числа пациентов и не потребовали госпитализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: упадацитиниб, ревматоидный артрит, ингибиторы янус-киназ, генно-инженерная биологическая терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор Борисова М. А. оказывает консультативные услуги и/или получает гонорар за чтение лекций от компании ООО «Эббви».

Efficacy and safety of upadacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: 12-month follow-up results

М. А. Borisova¹, Е. Н. Koltsova¹, Е. В. Volnukhin¹, Е. С. Zagvozdina¹, В. В. Khoninova¹, А. Н. Kovshik¹,
Н. А. Savenkova¹, Л. В. Teplova¹, Е. Н. Alexandrova¹, А. А. Novikov¹, С. А. Ryzhenkova¹, Г. В. Lukina^{1,2}

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

² V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Background/Purpose. Upadacitinib (UPA) is an oral Janus kinase inhibitor, which has selectivity of JAK1 over JAK2, JAK3, and tyrosine kinase 2. UPA demonstrated efficacy for the treatment of RA, with acceptable safety profiles. We analyzed efficacy and tolerability of UPA in small Russian cohort of patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. Patients (n=24) with high RA activity (DAS28 5.1±1.1, SDAI 27.5±11.2, CDAI 24.5±9.7) and an inadequate response of synthetic DMARDs (mainly methotrexate, 71%) and biologics (mainly TNF-α blockers, 24%) were included in the study. The majority of patients were middle-aged (46.8±15.4), RF (88%) and ACPA (84%) positive, with moderate functional impairment – 1.6 (1.25–2). UPA were administered per os, 15 mg daily. The evaluation of the effectiveness of the therapy was carried out according to the EULAR/ACR2011 criteria and using SDAI, CDAI.

Results. UPA led to a significant (p<0.05) decrease activity of RA. Initially, more than half of the patients have high activity of the RA by SDAI (52%; n=12), and moderate disease activity by CDAI (52%; n=12), DAS28 (58%; n=14). After 6 months of therapy, the percentage of patients achieving low disease activity by CDAI was 42.9% (n=6), after 12 months was 75% (n=6), respectively. After 12 month of therapy DAS28 was 2.2 (1.2–3.3), SDAI was 7.6 (3–10.9), CDAI was 7.5 (3–10.5). Clinical improvement according to EULAR criteria after 3 months of treatment was registered in 86.7%, after 6 months was 76.9%, after 9 months 92.3% and after 12 months was 87.5%. More than half of patients (53.3%) achieved a good response after 3 months of therapy, 70% – after 6 months and 87.5% – after 12 months. Adverse events (AE) were registered in 14% patients, the most frequent AE were upper respiratory tract infections. One case of Herpes Zoster infection was registered.

Conclusion. UPA has shown significant improvement clinical status in patients who had an inadequate response to previous therapy. UPA was well tolerated. AE were registered in a small number of patients.

KEYWORDS: upadacitinib, rheumatoid arthritis, Janus kinase inhibitors, JAK inhibitors, biologics.

CONFLICT OF INTEREST. Author Borisova M. A. provides consulting services and/or receives fees for lecturing from Ebbvie LLC.

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Пик заболеваемости ревматоидного артрита приходится на возраст 40–55 лет [2], но достаточно часто заболевание развивается и в более молодом возрасте. Развитие РА приводит к снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни пациентов [3]. Поэтому основными целями лечения заболевания является строгий контроль активности РА и достижение ремиссии или низкой активности РА [4–6]. Прогресс в изучении патогенеза РА, расшифровке общих закономерностей иммунных реакций, в установлении важнейшей биологической роли цитокинов, внутриклеточных сигнальных путей обусловил достижения в лечении РА за последние годы. В результате появились препараты с различными механизмами действия, способные эффективно контролировать активность заболевания [7, 8].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России [9], в лечении РА используются несколько классов препаратов: синтетические базисные противовоспалительные препараты (с-БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические препараты (тс-БПВП). К тс-БПВП относятся ингибиторы янус-киназ, это новое семейство препаратов, которые занимают особое место в лечении РА благодаря своему механизму действия [10–12]. Ингибиторы янус-киназ оказывают селективное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), включающую в себя янус-киназы, белок-трансдуктор и активатор транскрипции [13]. Многие цитокины, в том числе провоспалительные, реализуют свои эффекты посредством активации пути JAK-STAT [14]. При связывании цитокинов с рецепторами I/II типа JAK фосфорилируют и активируют молекулы STAT. Затем STAT димеризуются и мигрируют в ядро, где они регулируют экспрессию целевых генов [15, 16]. Механизм действия ингибиторов янус-киназ значительно отличается от антицитокинового действия некоторых ГИБП, которые специфически блокируют уникальный цитокин на внеклеточном уровне [17].

Существует 4 изоформы JAK – JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 (TYK2). JAK1 участвует в передаче сигналов воспалительных цитокинов (в том числе интерлейкина (ИЛ)-6 и интерферона (ИФН)- γ , в то время как JAK2 играет ключевую роль в созревании эритроцитов, тромбоцитов и миелоидных клеток, а сигналы JAK3 участвуют в иммунном надзоре и функции лимфоцитов [14, 16, 18]. Взаимодействие с различными комбинациями изоформ JAK приводит к широкому спектру различных биологических эффектов [14]. К основным представителям класса ингибиторов JAK относятся: тофацитиниб (ТОФА), блокирующий JAK1/JAK3; барицитиниб (БАРИ), блокирующий JAK1/JAK2; упадацитиниб (УПА), блокирующий JAK1>JAK2, JAK3 [19]. Ингибиторы янус-киназ успешно применяются для лечения различных

ревматических заболеваний, в том числе РА. Класс-специфическими эффектами ингибиторов янус-киназ являются относительно быстрое наступление противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта препаратов [19]. Применение ингибиторов янус-киназ при РА приводит к уменьшению активности заболевания, замедлению рентгенологического прогрессирования РА, улучшению качества жизни пациентов [20].

УПА, селективный, обратимый, пероральный ингибитор JAK-1, был одобрен в ноябре 2019 г. в Российской Федерации для лечения больных с РА в суточной дозе 15 мг/сут [21]. Пять рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) III фазы SELECT продемонстрировали эффективность и безопасность применения УПА в лечении пациентов с РА, как в комбинации с метотрексатом (МТ), так и в монотерапии [22–26]. В то же время требуется изучение препарата в условиях реальной клинической практики, поскольку применение УПА у разных категорий пациентов, в том числе с тяжелой сопутствующей патологией, неэффективностью предшествовавшей терапии (в т. ч. ингибиторами янус-киназ), позволит расширить представление о терапевтических эффектах УПА и получить дополнительную информацию о безопасности терапии УПА.

Настоящая работа посвящена анализу результатов проспективного наблюдательного 12-месячного исследования небольшой когорты пациентов, получавших УПА в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе межклубного ревматологического центра ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова ДЗМ». Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз РА высокой или средней степени активности, полностью соответствующий критериям EULAR/ACR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism); информированное согласие, подписанное пациентом; назначение пациенту УПА; недостаточный эффект или развитие нежелательных явлений на фоне предшествующей терапии (сБПВП, ГИБП, тс-БПВП) в течение не менее 6 мес; отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста. Критериями исключения являлись активная бактериальная или вирусная инфекция, носительство вируса гепатита В, рецидивирующий Herpes zoster, онкологические заболевания в течение ближайших 5 лет, демиелинизирующие заболевания, тяжелая органная недостаточность, аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе, беременность и кормление грудью.

Пациентам, включенным в исследование, врачом-ревматологом проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России [9]. Клиническая оценка включала подсчет числа припухших и болезненных суставов, производилась общая оценка состояния

здоровья врачом (ОЗСВ) и пациентом (ОЗСП) по 100 мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка утомляемости и боли по ВАШ пациентом, оценка функционального состояния по индексу HAQ. Лабораторное обследование включало общий клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, анализ мочи. Уровни СРБ (верхняя граница нормы 5 мг/л) и РФ (верхняя граница нормы 15 МЕ/мл) определялись методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), АЦЦП (Axis Shield Diagnostics) определялся иммуноферментным методом, Великобритания (верхняя граница нормы – 5 Ед/мл). Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась до начала лечения и далее каждые 3 мес наблюдения. До начала терапии и каждые 6 мес пациентам проводились Диаскин-тест и рентгенография органов грудной клетки.

Эффективность терапии по критериям Европейской антиревматической лиги оценивалась 1 раз в 3 мес. До начала терапии и каждые 3 мес определялся процент пациентов с ремиссией, низкой, умеренной и высокой активностью заболевания по следующим индексам: DAS 28-СОЭ и DAS 28-СРБ: <2,6 балла – ремиссия; ≤3,2 балла – низкая активность заболевания; >3,2 и ≤5,1 балла – умеренная активность заболевания; >5,1 балла – высокая активность заболевания; SDAI (Simplified Disease Activity Index) ≤3,3 балла – ремиссия; ≤11 баллов – низкая активность заболевания; >11 и ≤26 баллов – умеренная активность заболевания; >26 баллов – высокая активность заболевания; CDAI (Clinical Disease Activity Index) ≤2,8 балла – ремиссия; ≤10 баллов – низкая активность заболевания; >10 и ≤22 баллов – умеренная активность заболевания; >22 баллов – высокая активность заболевания.

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (δ), медиана, 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных – частота. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более 2 групп). Корреляционные взаимосвязи оценивались при помощи метода Пирсона. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Всего в исследовании приняли участие 24 пациента, наблюдавшиеся ревматологами ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ» в период 2021–2024 гг. Пациенты включались в исследование последовательно.

Результаты

Клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в *таблице*. Большинство пациентов были женщины (92 %) среднего возраста ($46,8 \pm 15,4$),

позитивные по РФ (88 %) и АЦЦП (84 %), с высокой активностью заболевания, преимущественно II рентгенологической стадией и умеренным снижением функциональных способностей. Медиана продолжительности заболевания составила 6 лет. В связи с высокой активностью заболевания 20 % больных до начала лечения УПА принимали глюкокортикоиды (ГК), средняя доза ГК в пересчете на преднизолон составляла $5,8 \pm 2$ мг/сут. Четверть пациентов имели внесуставные проявления РА, в основном ревматоидные узелки. У всех больных отмечалась неэффективность предшествовавшей базисной противовоспалительной терапии (метотрексат [МТ], лефлуномид [ЛЕФ], сульфасалазин [ССЗ], гидроксихлорохин [ГКХ]). Основным базисным препаратом был МТ (71 %), вторым по распространенности – ЛЕФ (30 %). Средняя доза МТ составляла $16,4 \pm 7$ мг/нед 41,7 % ($n=10$) пациентов получали комбинацию БПВП, встречались следующие комбинации: ССЗ+ГКХ, ЛЕФ+ГКХ, МТ+ГКХ, МТ+ССЗ, МТ+ЛЕФ. У 24 % пациентов отмечалась неэффективность предшествовавшей терапии ГИБП, в основном ингибиторами-ФНО-α. В анамнезе у двух пациентов регистрировалась неэффективность трех ГИБП. Медиана боли по ВАШ и ОЗСП составляла 50 (40–70) и 60 (50–65), что говорит о значительном влиянии заболевания на состояние пациента.

Таблица
Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с РА, получающих терапию УПА

Показатель	Упадацитинб (n=24)
Пол: мужчины/женщины, %	8/92
Возраст, годы, М±δ	$46,8 \pm 15,4$
Длительность заболевания, Ме (ИР)	6 (3–7)
DAS 28/SDAI/CDAI М±δ	$5,1 \pm 1,1 / 27,5 \pm 11,2 / 24,5 \pm 9,7$
Внесуставные проявления, n (%)	4 (25 %)
HAQ, Ме (ИР)	1,6 (1,25–2)
Терапия БПВП, n (%): Метотрексат	17 (71 %)
Терапия БПВП, n (%): Лефлуномид	7 (30 %)
Предшествовавшая терапия ГИБП	6 (24 %)
Прием ГК, n (%)	5 (20 %)
СРБ, мг/л Ме (ИР)	17,2 (11,5–30)
РФ, n (%)	22 (88 %)
АЦЦП, n (%)	21 (84 %)

Начиная с 3 мес терапии лечение УПА приводило к достоверному снижению уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ), количества припухших и болезненных суставов (*рис. 1, 2*).

Наиболее резкое падение уровня острофазовых маркеров, как и числа припухших и болезненных суставов, отмечается к третьему месяцу терапии с тенденцией к снижению к 9 мес лечения. Максимальное улучшение общей ОЗСП регистрировалось к 12 мес лечения, медиана ОЗСП составила 27,5 (5–45), в то время как до лечения

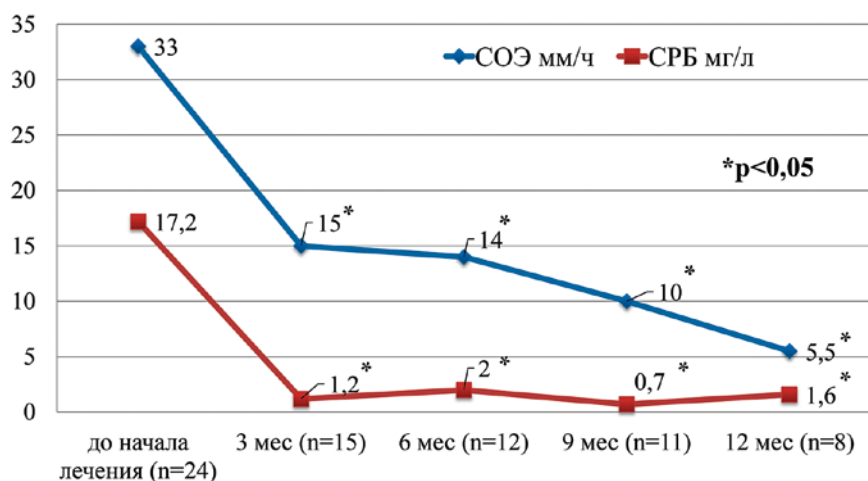


Рисунок 1. Динамика уровней (Ме) СОЭ и СРБ на фоне терапии УПА

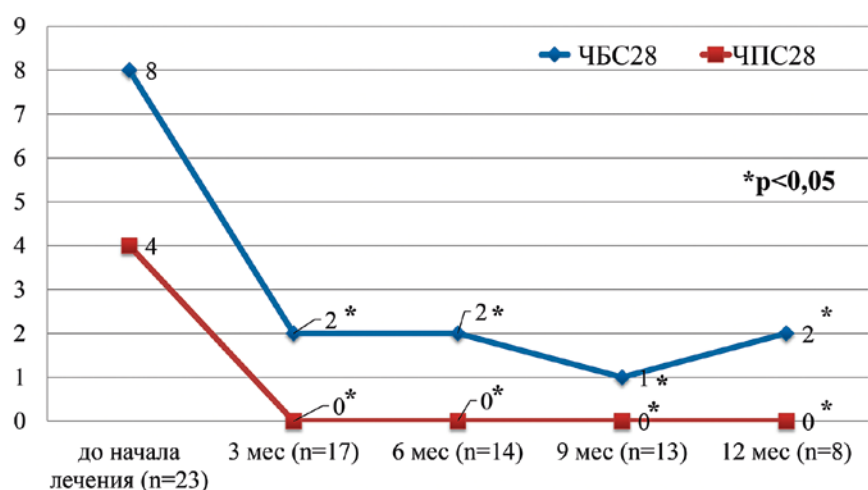


Рисунок 2. Динамика уровней (Ме) ЧБС28 и ЧПС28 на фоне терапии УПА

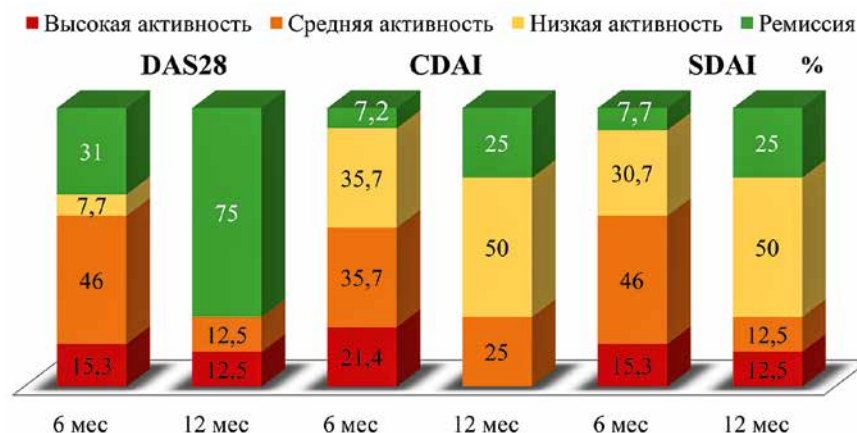


Рисунок 3. Активность РА по индексам DAS28, SDAI, CDAI на фоне терапии УПА

Ме ОЗСП составляла 60 (50–65). Через 12 мес терапии УПА DAS 28 составил 2,2 (1,2–3,3), SDAI – 7,6 (3–10,9), CDAI – 7,5 (3–10,5).

Высокая активность заболевания регистрировалась у большинства пациентов по индексу SDAI – 52 % (n=12), по индексам CDAI – 52,2 % (n=12), DAS28-COЭ – 58 % (n=14) превалировала средняя активность заболевания. Более половины пациентов достигли низкой активности заболевания по индексам CDAI, SDAI после 3 мес терапии, 56,25 % (n=9) и 57,1 % (n=8). По индексу DAS 28 процент таких пациентов был несколько меньше 41,2 % (n=7). В то же время наибольший процент ремиссий к 3 мес лечения зарегистрирован

по индексу DAS 28 – 35,3 % (n=6), а по индексам CDAI, SDAI составлял 6,25 % (n=1) и 14,3 % (n=2) соответственно. После 6 мес лечения процент пациентов, достигших низкой активности заболевания по индексам DAS 28, CDAI, SDAI, составлял 38,5 % (n=5), 42,9 % (n=6) и 38,5 % (n=5) соответственно, после 12 мес – 75 % (n=6), 75 % (n=6) и 75 % (n=6) соответственно. Наибольший процент пациентов в ремиссии РА регистрировался по индексу DAS 28 после 12 мес наблюдения и составил 75 % (n=6). Четверть пациентов находились в ремиссии по индексам SDAI и CDAI через 12 мес наблюдения (рис. 3).

Клиническое улучшение по критериям EULAR через 3 мес лечения зарегистрировано у 86,7 % (n=13), через 6 мес – у 76,9 % (n=10), через 9 мес – у 92,3 % (n=12) и через 12 мес – у 87,5 % (n=7). Более чем у половины пациентов (53,3 %) был достигнут хороший ответ через 3 мес терапии, почти у 70 % – через 6 мес и у 87,5 % – через 12 мес (рис. 4).

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 14 % пациентов, наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей. Зарегистрирован один случай инфекции Herpes Zoster.

Обсуждение

Несмотря на то что УПА активно применяется ревматологами по всему миру для лечения РА, данные реальной клинической практики ограничены.

В исследовании «РАКУРС» [21], проведенном на базе ФГБНУ «НИИР им В. А. Насоновой», куда был включен 41 пациент с РА, оценивали первые результаты применения УПА в Российской Федерации, длительность наблюдения составила 12 нед. Терапия УПА приводила к статистически значимому снижению всех индексов активности РА (DAS 28, CDAI, SDAI), уменьшению утренней скованности, снижению ЧБС, ЧПС, ОСЗВ, ОСЗП, СОЭ и СРБ. Наибольший процент пациентов с ремиссией заболевания регистрировался по индексу DAS 28-СРБ – 26,7 % (n=8). Половина пациентов достигла низ-

кой активности заболевания по индексу SDAI (n=15). Полученные результаты в целом согласуются с результатами нашего исследования и говорят о достаточно быстром наступлении терапевтического эффекта УПА. Авторами был проведен анализ влияния УПА на качество жизни (КЖ) и функциональный статус пациентов. 98,5 % больных отметили улучшение КЖ, 33,3 % пациентов отметили выраженное улучшение функционального состояния по индексу HAQ.

В 2021 г. исследователи из США представили постерный доклад на EULAR [27], посвященный анализу применения УПА к 3-му месяцу лечения. В исследование были включены 252 пациента, из которых 38,2 % получали УПА в качестве монотерапии. Особой группой интереса были пациенты с предшествовавшей терапией тофацитинибом (ТОФА). По индексу CDAI после 3 мес 11,9 и 42,5 % пациентов находились в ремиссии и низкой активности соответственно. Среди 113 пациентов, ранее получавших ТОФА, ремиссии и низкой активности по CDAI достигли 14 и 46 % пациентов соответственно.

Bessette L. и соавт. [28] представили результаты 6-месячного наблюдения исследования CLOSE-UP, в котором приняли участие 392 пациента с РА. Ремиссии по индексу DAS28-СРБ достигли 63,5 % (191/301) пациентов к 6-му месяцу наблюдения. Результаты применения УПА во всех субгруппах, в т.ч. монотерапии и у пациентов с предшествовавшей терапией ингибиторами янус-киназ, были сопоставимы. НЯ были зарегистрированы у 50,3 % (197/392), СНЯ – в менее 5 % случаев (19/392), из них 3 смерти. Было зарегистрировано 10 случаев развития инфекции *Herpes zoster*. Публикация результатов 2-летнего наблюдения ожидается в 2025 г.

Сходные результаты получены исследователями из Германии, среди 286 пациентов, получавших УПА в течение 6 мес, 25 % достигли ремиссии, а 75 % – низкой активности по CDAI [29].

Несколько постерных докладов из США было посвящено результатам применения УПА в течение

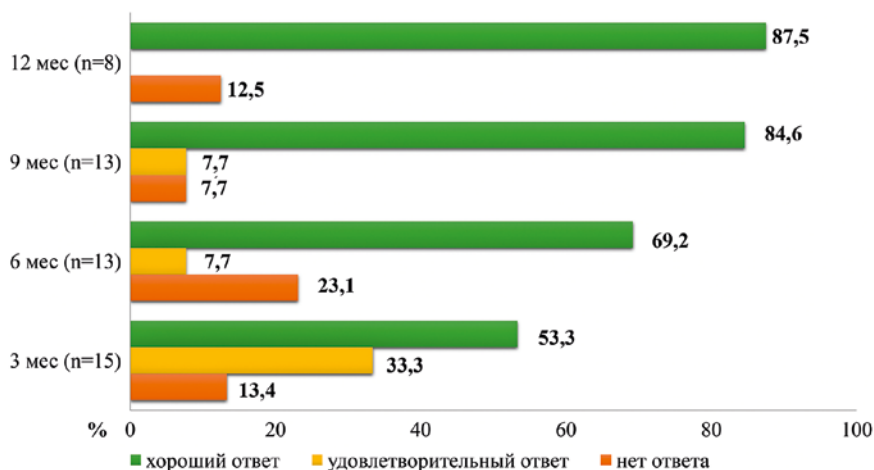


Рисунок 4. Эффективность терапии по критериям EULAR

6 мес, представленным на EULAR 2021. Данные публикации были основаны на данных регистров CORONA (n=300) [30] и OM1 RA registry (n=1892) [31]. Доля пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП или ингибиторов янус-киназ в данных популяциях была значительной (79 и 50 % соответственно). К 6 мес терапии клиническое улучшение по CDAI отмечалось у 38 и 36 % пациентов соответственно. Кроме того, по данным регистра CORONA, у 36–44 % пациентов отмечалось улучшение функционального состояния по индексу HAQ, уменьшение уровня боли и слабости по ВАШ [30].

P. Youssef и соавт. [32] недавно опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором была проведена оценка эффективности УПА (n=2624) по сравнению с другими ингибиторами янус-киназ и ингибиторами ФНО-α, длительность наблюдения составляла 26,6 мес (95 % ДИ 24,4–29,9). 73 % пациентов достигли ремиссии по индексу DAS28-СРБ(3) к 3-му месяцу терапии. Процент пациентов, достигших ремиссии по индексу DAS28-СРБ(3), был достоверно выше по сравнению с пациентами, получавшими и-ФНО-α и другие ингибиторы янус-киназ. Удержание терапии УПА было более длительным по сравнению с другими ингибиторами янус-киназ и и-ФНО-α. Также удержание в группах моно- и комбинированной терапии достоверно не отличалось.

Данное исследование, хотя и не обладает большой статистической мощностью, отражает основные эффекты терапии УПА. Результаты применения УПА в условиях реальной клинической практики крайне важны, так как позволяют расширить представления о терапевтическом потенциале препарата, а также проанализировать его эффективность у пациентов с различным анамнезом предшествовавшей терапии, сопутствующей патологией, функциональным статусом, отследить долгосрочные результаты применения препарата.

Таким образом, результаты РПКИ и результаты реальной клинической практики свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале УПА, заключающемся в достаточно быстром развитии клинического эффекта и хорошем удержании терапии препаратом у пациентов с РА. В то же время необходимо помнить о рисках развития или реактивации герпетической инфекции на фоне терапии данным препаратом. Новых сигналов безопасности не выявлено, и ожидаются более долгосрочные данные с полным последующим наблюдением.

Список литературы / References

1. Насонов Е., Насонов Е.А., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Ревматоидный артрит как клинко-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. Научно-практическая ревматология. 2023; 61 (3): 276–291. Nasonov E. Nasonov E. A., Avdeeva A. S., Dibrov D. A. Revmatoidnyy artit kak kliniko-immunologicheskij sindrom: fokus na seronegativnyj subtip zabolevaniya. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2023; 61 (3): 276–291. (In Russ.).
2. Насонов Е.А., Каратаев Д.Е. Ревматоидный артрит. С 17. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.А. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 448 с.

- Nasonov E. L., Karateev D. E. Revmatoidnyy artrit. S17. V kn.: Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya / pod red. E. L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2020. 448 s. (In Russ.).
3. Amirdzanova V. N., Kaigorodova E. Y., Savenkova N. A. Kachestvo zhizni bol'nyh revmatoidnym artritom, poluchayushchih etanercept. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2009; 47 (4): 73–76. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1153>
 4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 3–15.
 5. Van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis – are we there yet? Nat Rev Rheumatol. 2019 Jan 30. DOI: 10.1038/s41584-019-0170-5
 6. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. Lancet. 2017; 389 (10086): 2338–48. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 31491-5
 7. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. В кн.: Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. 3-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2015. 336 с. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. В кн.: Биологическая терапия в ревматологии. / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. 3-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2015. 336 с. (In Russ.).
 8. Насонов Е. Л., Лиля А. М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 4–7. Nasonov E. L., Lila A. M. Revmatoidnyy artrit: dostizheniya i nereshennyye problemy. Terapevticheskij arhiv. 2019; 91 (5): 4–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000259
 9. Ревматоидный артрит [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций / Ассоциация ревматологов России. 2024 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 [дата обращения: 30.01.2025]. Revmatoidnyy artrit [Elektronnyy resurs] // Rubrikator klinicheskikh rekomendacij / Associaciya revmatologov Rossii. 2024 g. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 [data obrashcheniya: 30.01.2025]. (In Russ.).
 10. Насонов Е. Л., Лиля А. М. Эффективность и безопасность упадацинитоба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (5): 532–543. Nasonov E. L., Lila A. M. Effektivnost' i bezopasnost' upadacitiniba pri revmatoidnom artrite. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2020; 58 (5): 532–543. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
 11. 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
 12. 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
 13. Новиков П. И., Моисеев С. В. Ингибиторы янус-киназ в лечении ревматоидного артрита. Клин. фармакол. тер. 2017; 26 (4): 26–32. Novikov P. I., Moiseev S. V. Inhibitory yanus-kinaz v lechenii revmatoidnogo artrita. Klin. farmakol. ter. 2017; 26 (4): 26–32. (In Russ.).
 14. Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2020 Sep; 30 (5): 779–787. DOI: 10.1080/14397595.2020.1782049. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32530345.
 15. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. Drugs. 2017 Apr; 77 (5): 521–546. DOI: 10.1007/s40265-017-0701
 16. Sanmarti R., Corominas H. Upadacitinib for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Review. J. Clin. Med. 2023; 12: 1734. <https://doi.org/10.3390/jcm12051734>
 17. Fragoulis G. E., Brock J., Basu N., McInnes I. B., Siebert S. The role for JAK inhibitors in the treatment of immune-mediated rheumatic and related conditions. J. Allergy Clin. Immunol. 2021; 148: 941–952.
 18. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunol Rev. 2009 Mar; 228 (1): 273–87. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x
 19. Насонов Е. Л., Коротаева Т. В. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (2): 131–148.
 20. Nash P. Clinical use of Jak 1 inhibitors for rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2021 May 5; 60 (Suppl 2): i31–i38. DOI: 10.1093/rheumatology/keab265
 21. Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EY, Baranov AA, Mazurov VI, Samigullina RR, Anoshenkova ON, Lapkina NA, Grineva TYu, Nasonov EL, Lila AM. The first experience of using Upadacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in real clinical practice (results of the multicenter project "RACURS"). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2021; 59 (5): 571–577 (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2021-571-577
 22. Burmester GR, Kremer JM, 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): 2503–12.
 23. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, 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, randomised controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (11): 1788–800.
 24. Genovese MC, 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): 2513–24.
 25. Smolen JS, Pangan AL, 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. Lancet. 2019; 393 (10188): 2303–11.
 26. Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis (SELECT-EARLY): a multicenter, multi-country, randomized, double-blind, active comparator-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (10): 1607–20.
 27. Gibofsky A., Dhillon B., Pearson M. E., Tundia N., Song Y., Dunlap K., Wright G. POS0666 treatment effectiveness of upadacitinib at 3 months in US patients with rheumatoid arthritis from the united rheumatology normalized integrated community evidence (NICE[ITM]) real-world data. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80: 575–576.
 28. Bessette L, Chan J, Chow A, Lisnevskaja L, Richard N, Fournier PA, Liazoghli D, Girard T, Haaland D. Real-World Effectiveness of Upadacitinib for Treatment of Rheumatoid Arthritis in Canadian Patients: Interim Results from the Prospective Observational CLOSE-UP Study. Rheumatol Ther. 2024 Jun; 11 (3): 563–582. DOI: 10.1007/s40744-024-00651-8
 29. Witte T., Kiltz U., Haas F., Riecher E., Prothmann U., Adolf D., Holland C., Hecht R., Rössler A., Famulla K. et al. Effectiveness of Upadacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis in German Real-World Practice: Interim Results from a Post-Marketing Observational Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (Suppl. S10): S78–S81. Available online: <https://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-of-upadacitinib-in-patients-with-rheumatoid-arthritis>
 30. Kremer JM, Tundia N, McLean R, et al POS0435 Characteristics and 6-month outcomes among real-world patients with rheumatoid arthritis initiating upadacitinib: analysis from the CORONA registry. Annals of the Rheumatic Diseases 2021; 80: 446.
 31. Bergman M., Tundia N., Bryant A., Topuria I., Brecht T., Dunlap K., Gibofsky A. POS0436 patient characteristics and outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with upadacitinib: The OM1 RA registry. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80: 446–447.
 32. Youssef P., Cicciello S., Tahir T. et al. Real-World Persistence and Effectiveness of Upadacitinib versus Other Janus Kinase Inhibitors and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Australian Patients with Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Ther. 2025; 12: 173–202. <https://doi.org/10.1007/s40744-024-00736-4>

Статья поступила / Received 14.04.25

Получена после рецензирования / Revised 16.04.25

Принята к публикации / Accepted 18.04.25

Сведения об авторах

Борисова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник¹.
ORCID: 0000-0002-3674-8518
Кольцова Екатерина Николаевна, к.м.н., зав. отделом ОМО и КЭР².
ORCID: 0000-0002-5202-4878
Волнухин Евгений Владимирович, к.м.н., зав. дневным стационаром межклубным ревматологическим центром¹. ORCID: 0000-0001-6360-4264
Загвоздкина Евгения Сергеевна, к.м.н., ревматолог¹.
ORCID: 0000-0002-2727-2677
Хонинова Валентина Владимировна, ревматолог¹. ORCID: 0009-0003-7907-0721
Ковшик Антон Николаевич, ревматолог¹. ORCID: 0000-0002-6608-5460
Савенкова Надежда Алексеевна, к.м.н., зав. отделением ревматологии¹.
ORCID: 0000-0002-9677-6334
Теплова Людмила Валерьевна, к.м.н., зав. межклубным ревматологическим центром¹. ORCID: 0000-0002-6371-521X
Александрова Елена Николаевна, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907
Новиков Александр Александрович, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0002-2738-2956
Рыженкова Софья Алексеевна, ординатор¹. ORCID: 0009-0006-5624-6191
Лукина Галина Викторовна, д.м.н., зав. отделом ревматологии¹, ведущий научный сотрудник². ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹ ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Автор для переписки: Борисова Мария Александровна. E-mail: mrs.mbrs@yandex.ru

About authors

Borisova Maria A., PhD Med, senior researcher¹. ORCID: 0000-0002-3674-8518
Koltsova Ekaterina N., PhD Med, Head of organizational and methodological department¹. ORCID: 0000-0002-5202-4878
Volnukhin Evgeniy V., PhD Med, head of Day Hospital¹. ORCID: 0000-0001-6360-4264
Zagvozdina Evgenia S., PhD Med, rheumatologist¹. ORCID: 0000-0002-2727-2677
Khoninova Valentina V., rheumatologist¹. ORCID: 0009-0003-7907-0721
Kovshik Anton N., rheumatologist¹. ORCID: 0000-0002-6608-5460
Savenkova Nadezhda A., PhD Med, head of Rheumatology Dept¹. ORCID: 0000-0002-9677-6334
Teplava Lyudmila V., PhD Med, head of Interdistrict Rheumatology Center¹. ORCID: 0000-0002-6371-521X
Aleksandrova Elena N., DM Sci (habil.), head of Clinical Immunology Laboratory¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907
Novikov Alexander A., Dr Bio Sci, leading researcher at Laboratory of Clinical Immunology¹. ORCID: 0000-0002-2738-2956
Ryzenkova Sofya A., resident¹. ORCID: 0009-0006-5624-6191
Lukina Galina V., DM Sci (habil.), head of Dept of Rheumatology¹, leading researcher². ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

² V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Borisova Maria A. E-mail: mrs.mbrs@yandex.ru

For citation: Borisova M. A., Koltsova E. N., Volnukhin E. V., Zagvozdina E. S., Khoninova V. V., Kovshik A. N., Savenkova N. A., Teplova L. V., Alexandrova E. N., Novikov A. A., Ryzenkova S. A., Lukina G. V. Efficacy and safety of upadacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: 12-month follow-up results. Medical alphabef. 2025; (9): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-11-16>

