



# От клинических рекомендаций к новым возможностям в достижении ремиссии ревматоидного артрита

На состоявшемся 7 декабря 2019 г. рабочем совещании специалистов по профилю «ревматология», организованном при поддержке компании AbbVie, рассматривался широкий спектр вопросов, посвященных терапии пациентов с ревматоидным артритом, в частности клинические возможности и перспективы использования нового ингибитора JAK1 упадацитиниба. Обсуждался проект клинических рекомендаций по лечению ревматоидного артрита, работа Ассоциации ревматологов России и многое другое. Мероприятие проходило под председательством президента Ассоциации ревматологов России, главного внештатного специалиста-ревматолога Минздрава России, научного руководителя ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», академика Российской академии наук, д.м.н., профессора Евгения Львовича НАСОНОВА и директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», д.м.н., профессора Александра Михайловича ЛИЛЫ.



Академик РАН,  
профессор, д.м.н.  
Е.Л. Насонов

Как отметил академик Российской академии наук, д.м.н., профессор Е.Л. Насонов, ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний человека (ИВЗ) и вследствие вариабильности течения, клинических проявлений, эффективности терапии фактически представляет собой клинико-иммунологический синдром<sup>1</sup>. Современная стратегия ведения пациентов с РА базируется на кон-

## Место ингибиторов JAK в лечении ревматоидного артрита: на пути совершенствования клинических рекомендаций

цепции «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target), то есть лечения до достижения ремиссии либо низкой активности заболевания<sup>1,2</sup>. Это предусматривает использование стандартных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). К ГИБП относятся ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, костимуляции Т-клеток, анти-В-клеточные препараты. В группу тсБПВП, подавляющих деятельность внутриклеточных сигнальных путей, входят тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб. Значимыми представителями таргетных синтетических БПВП являются ингибиторы янус-киназ (Janus Kinases – JAK),

которые были названы в честь древнеримского бога Януса. Семейство JAK (JAK1, JAK2, JAK3, Тук-2 (Tyrosine Kinase 2)), а также семейство факторов транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) играют ключевую роль в опосредованной цитокинами активации внутриклеточных сигналов. Они участвуют в передаче сигнала более чем от 60 цитокинов и факторов роста к ядерным генам клеток-мишеней. Ингибирование JAK может быть эффективно при широком спектре иммуновоспалительных и онкогематологических заболеваний. Большинство нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на фоне лечения ингибиторами JAK предсказуемы, так как связаны с подавлением JAK-зависимой физиологической регуляции иммунитета и гомеостаза. Наиболее частыми НЛР являются инфекционные осложнения и цитопения.

<sup>1</sup> Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

<sup>2</sup> Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 6. P. 960–977.



## Рабочее совещание специалистов по профилю «ревматология»

В настоящее время разработано и внедрено в клиническую практику несколько ингибиторов JAK, а именно тофацитиниб (пан-JAK-ингибитор), барицитиниб (ингибитор JAK1/JAK2) и упадацитиниб (ингибитор JAK1)<sup>3</sup>.

Особый интерес представляют селективные ингибиторы JAK1, одним из представителей которых является упадацитиниб. Селективные ингибиторы JAK1 могут вызывать более выраженное ингибирование патогенетически значимых эффектов ИЛ-6. Данный цитокин играет важную роль в патогенезе ревматоидного артрита и широкого спектра ИВЗ. Ингибиторы JAK могут иметь потенциальное преимущество перед ГИБП. Если ГИБП специфически ингибируют только один провоспалительный цитокин, то ингибиторы JAK – несколько патогенетически значимых мишеней.

Ингибиторы JAK выпускаются в форме таблеток, что способствует лучшей приверженности лечению. Впервые ингибиторы JAK, в частности тофацитиниб, были представлены в клинических рекомендациях Американского колледжа

ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 2015 г.<sup>4</sup> В них ингибиторы JAK рассматривались в качестве третьей линии терапии в комбинации с МТ при неэффективности БПВП и ГИБП.

В 2016 г. ингибиторы JAK были включены в рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR)<sup>2</sup>, в 2017 г. – в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России<sup>1</sup>.

В настоящее время включение ингибиторов JAK в рекомендации по лечению ревматоидного артрита – общемировой тренд.

По словам академика Е.Л. Насонова, в рекомендациях EULAR 2019 г. метотрексат остается препаратом первой линии из-за отсутствия новых данных о более высокой эффективности ГИБП и тсБПВП у пациентов с РА без предшествующей терапии, однако повысилась значимость тсБПВП во второй линии терапии за счет накопления новых данных клинических исследований и реальной практики<sup>5</sup>. Теперь пациентам при недостаточной эффективности стандартных БПВП рекомендовано назначить ГИБП или

тсБПВП (ингибиторы JAK). При недостаточном ответе на ингибиторы ФНО-альфа пациентов необходимо переводить на ГИБП с другим механизмом действия или на ингибиторы JAK. По достижении ремиссии целесообразно снизить дозу ГИБП или тсБПВП, применяемых в дополнение к МТ. «Для ясного понимания места ингибиторов JAK в алгоритмах лечения ревматоидного артрита необходимы дальнейшие исследования безопасности в реальной клинической практике при длительном применении у пациентов с разными формами ревматоидного артрита и коморбидными заболеваниями», – подчеркнул Е.Л. Насонов.

Кроме того, пока неясно, связано ли отсутствие ответа на лечение ингибиторами JAK с преобладанием синтеза патогенетически значимых JAK-независимых цитокинов или недостаточным подавлением сигнала JAK-зависимых цитокинов. Актуален также поиск биомаркеров (в частности, полиморфизм генов JAK/STAT и др.), которые бы стали предикторами эффективности и безопасности лечения препаратами данной группы.

### Преимущества JAK1-ингибирования при ревматоидном артрите

По словам д.м.н., профессора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой) Натальи Владимировны ЧИЧАСОВОЙ, в основу разработки упадацитиниба – селективного ингибитора JAK1 была заложена гипотеза о таком механизме действия, который позволил бы достичь оптимального соотношения «эффективность/безопасность».

Упадацитиниб был создан для оптимизации взаимодействия со специфическими структурами молекулы JAK и реализации высокой степени аффинности и селективности в отношении JAK1.

Степень селективности ингибиторов JAK оценивалась в условиях *in vitro* и *in vivo*<sup>6</sup>. Полученные результаты подтвердили большую селективность упадацитиниба в отношении JAK1<sup>6,7</sup>. На фоне терапии упадаци-



Профессор, д.м.н.  
Н.В. Чичасова

<sup>3</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата доступа 26.04.2020.

<sup>4</sup> Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L.Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // Arthritis Rheumatol. 2016. Vol. 68. № 1. P. 1–26.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Parmentier J.M., Voss J., Graff C. et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494) // BMC Rheum. 2018 // <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-018-0031-x>.

<sup>7</sup> Clark J.D., Flanagan M.E., Telliez J.B. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. № 12. P. 5023–5038.



тинибом нарастание эффективности опережает его негативное влияние<sup>6,7</sup>. Интересны данные клинического исследования, в котором проводился сравнительный анализ эффективности и безопасности упадацитиниба и адалимумаба у больных РА умеренной и высокой активности.

Согласно данным исследования SELECT-COMPARE<sup>8</sup>, терапия упадацитинибом в дозе 15 мг/сут в комбинации с МТ имела достоверное преимущество перед терапией адалимумабом в сочетании с МТ в достижении клинической ремиссии у пациентов с РА умеренной и высокой активности и недостаточным ответом на МТ через три месяца терапии. Важно отметить, что к третьему месяцу комбинированная терапия упадацитинибом 15 мг/сут и МТ достоверно превосходила (superiority) комбинированную терапию адалимумабом и МТ в достижении ACR 50, снижении уровня боли и улучшении физического функционирования по индексу HAQ-DI. Упадацитиниб – первый ингибитор JAK1, достоверно продемонстрировавший более высокий уровень ремиссии по основным индек-

сам оценки активности заболевания по сравнению с адалимумабом и МТ<sup>8</sup>. В настоящее время все чаще используют методы непрямого сравнения эффективности препаратов путем балансирования выборок (Matching Adjusted Indirect Comparison – MAIC). Для проведения такого анализа исходные характеристики пациентов из разных исследований приводят в соответствие с целью их равнозначности. Примером тому служит не прямое сравнение MAIC упадацитиниба и тофацитиниба<sup>9</sup>. Было проведено два сравнительных анализа эффективности монотерапии упадацитинибом в дозе 15 мг/сут с комбинированной терапией тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день и МТ и комбинированной терапии упадацитинибом 15 мг/сут и МТ с комбинированной терапией тофацитинибом 5 мг два раза в день и МТ. Для анализа использовали данные исследований SELECT-MONOTHERAPY и SELECT-COMPARE для упадацитиниба, а также исследований ORAL-STANDART и ORAL-STRATEGY для тофацитиниба. Достоверно более значимое улучшение по ACR 70 от-

мечено на фоне монотерапии упадацитинибом в дозе 15 мг/сут по сравнению с комбинированной терапией тофацитинибом 5 мг два раза в день и метотрексатом ( $p < 0,05$ ) к третьему месяцу. Анализ результатов непрямого сравнения эффективности комбинированной терапии свидетельствовал о достоверном преимуществе комбинации «упадацитиниб 15 мг/сут + МТ» перед комбинацией «тофацитиниб 5 мг два раза в день + МТ» в достижении ремиссии по CDAI  $< 2,8$  балла, SDAI  $< 3,3$  балла через шесть месяцев лечения ( $p < 0,05$ )<sup>6,9</sup>.

В исследовании SELECT-EARLY<sup>10</sup>, в которое были включены не леченные ранее пациенты с РА, монотерапия упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут была достоверно более эффективной, чем применение метотрексата. Эффект сохранялся на протяжении 48 недель. Было также продемонстрировано статистически достоверное преимущество терапии упадацитинибом в дозе 15 мг/сут как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с МТ в отношении замедления рентгенологического прогрессирования<sup>8,10</sup>.



Профессор, д.м.н.  
А.М. Ли́ла

### Возможности ингибитора JAK1 в достижении ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом с недостаточным ответом на БПВП

Еще 30 лет назад воспаление при РА было сложно контролировать. ГИБП и таргетные синтетические БПВП предоставили такую возможность. По мнению директора НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессора А.М. Лилы, одним из таких препаратов является ингибитор JAK1 упадацитиниб. Подтверждением служат резуль-

таты целого ряда исследований с участием больных РА с неадекватным ответом на БПВП.

В исследовании SELECT-MONOTHERAPY приняли участие пациенты с умеренной и высокой активностью РА старше 18 лет с недостаточным ответом на терапию метотрексатом<sup>11, 12</sup>. Больные были рандомизированы в соотношении 2:2:1:1 на две группы терапии упа-

<sup>8</sup> Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejsa 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. Vol. 78. № 11. P. 1454–1462.

<sup>9</sup> Edwards C.J., Sawant R., Du E. et al. A matching-adjusted indirect comparison (maic) of upadacitinib versus tofacitinib in csdmdard-ir patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) // EULAR, 2019. Abstr. THU0168 // <http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/?c=a&searchfor=Edwards&view=1&item=2019THU0168>.

<sup>10</sup> Van Vollenhoven R., Takeuchi T., Pangan A. et al. Monotherapy with upadacitinib in MTX-naive patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks from the SELECT-EARLY study // EULAR, 2019. Abstr. THU0197 // <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.3350>.

<sup>11</sup> 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 // Lancet. 2019. Vol. 393. № 10188. P. 2303–2311.

<sup>12</sup> Smolen J.S., Emery P., Rigby W. et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks from the SELECT-MONOTHERAPY study // EULAR, 2019. Abstr. THU0191 // <http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/?c=a&view=1&searchfor=Smolen&item=2019THU0191>.



## Рабочее совещание специалистов по профилю «ревматология»

дацитинибом 15 и 30 мг/сут и две группы непрерывной терапии метотрексатом. Первичными конечными точками выбраны ACR 20 и DAS 28-СРБ  $\leq 3,2$  балла. Оценка проводилась на 14-й неделе терапии. Через 14 недель пациентов, получавших МТ, переводили на терапию упадацитинибом в дозе 15 или 30 мг/сут. Если получавшие упадацитиниб в дозе 15 или 30 мг/сут с 26-й по 48-ю неделю лечения не достигали низкой активности РА по CDAI  $< 10,0$  балла, дополнительно могли быть назначены БПВП. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

- у пациентов с недостаточным ответом на терапию метотрексатом применение упадацитиниба в монотерапии сопровождалось значимым снижением активности заболевания, а также более высокой частотой достижения клинической ремиссии и улучшением функциональных исходов – достоверное улучшение наблюдалось уже через две недели терапии и сохранялось в течение 48 недель;
- монотерапия упадацитинибом в дозе 15 или 30 мг/сут привела к стойкому улучшению состояния больных в течение 48 недель – уменьшение боли и улучшение качества жизни. Ответ на терапию был сопоставим в группах упадацитиниба в дозах 15 и 30 мг/сут, а также у пациентов, переведенных на упадацитиниб с метотрексата.

В рандомизированном клиническом исследовании фазы III SELECT-NEXT оценивалась эффективность упадацитиниба в дозе 15 или 30 мг/сут у больных РА с неэффективностью терапии хотя бы одним из БПВП – метотрексатом, сульфасалазином, гидроксихлорохином, хлорохином или лефлуно-

мидом<sup>13</sup>. Критериями исключения из исследования были неадекватный ответ на ГИБП и применение ингибитора JAK.

Первичные конечные точки были ACR 20 и DAS 28-СРБ  $\leq 3,2$  балла. Согласно результатам исследования, комбинированная терапия упадацитинибом в дозе 15 или 30 мг/сут и БПВП способствовала значимому снижению активности заболевания и высокой частоте достижения клинической ремиссии – достоверное улучшение наблюдалось уже через две недели<sup>13</sup>.

В рандомизированном клиническом исследовании фазы III SELECT-COMPARE<sup>8</sup> сравнивали эффективность упадацитиниба с плацебо и адалимумабом на фоне терапии МТ у 1629 больных РА с недостаточным ответом на МТ. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 на три группы: группу упадацитиниба 15 мг/сут и МТ (n = 651), группу плацебо и МТ (n = 651) и группу адалимумаба 40 мг два раза в неделю и МТ (n = 327).

Дизайн исследования предполагал модификацию терапии у тех, кто не достигал 20%-ного улучшения по числу болезненных и припухших суставов с 14-й по 26-ю неделю. Пациентов группы плацебо и группы адалимумаба переводили на упадацитиниб. Больных из группы упадацитиниба – на адалимумаб. У пациентов с недостаточным ответом на метотрексат комбинированная терапия упадацитинибом в дозе 15 мг/сут и метотрексатом ассоциировалась с более выраженным улучшением клинических параметров, физического функционирования на 12-й неделе и замедлением рентгенологического прогрессирования на 26-й неделе по сравнению с получавшими плацебо. Замедление структурного повреждения на фоне упадацити-

ниба и метотрексата отмечалось и на 48-й неделе.

Немаловажным является и то, что терапия упадацитинибом и метотрексатом превосходила терапию адалимумабом и метотрексатом по клиническим и функциональным параметрам на 12-й неделе, по частоте достижения ACR 50, а также по снижению боли и физического функционирования по HAQ-DI. Упадацитиниб в дозе 15 мг/сут в сочетании с метотрексатом способствовал увеличению частоты достижения ACR 20 и ACR 70, низкой активности заболевания и ремиссии (DAS 28-СРБ  $< 2,6$  балла, SDAI/СРБ  $< 3,3$  балла, CDAI  $< 2,8$  балла) по сравнению с адалимумабом и метотрексатом. Этот эффект сохранялся на протяжении 48 недель<sup>8</sup>. На основании данных исследований SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND был проведен анализ эффективности терапии упадацитинибом у различных подгрупп пациентов с РА<sup>14</sup>. Так, на 12-й неделе терапия упадацитинибом в дозе 15 мг/сут оказалась достоверно более эффективной в отношении достижения ACR 20 и DAS 28-СРБ  $< 3,2$  балла (низкая активность заболевания) по сравнению с плацебо во всех подгруппах пациентов независимо от серопозитивности.

«Таким образом, ингибитор JAK1 упадацитиниб как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с метотрексатом и БПВП продемонстрировал более высокую эффективность, чем монотерапия метотрексатом, комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом. Важно и то, что быстрый эффект препарата (через две недели терапии) сохранялся в течение длительного периода времени», – констатировал профессор А.М. Лиля в заключение.

<sup>13</sup> 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. Vol. 391. № 10139. P. 2503–2512.

<sup>14</sup> Weinblatt M., Mysler E., Östör A. et al. Impact of baseline demographics and disease activity on outcomes in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib // ACR/ARP, 2019. Abstr. 516 // <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-baseline-demographics-and-disease-activity-on-outcomes-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-receiving-upadacitinib/>.

**Возможности ингибитора JAK1 у пациентов с недостаточным ответом на ГИБП и профиль безопасности**

**С**вое второе выступление профессор Н.В. Чичасова сфокусировала на результатах исследования фазы III SELECT-BEYOND и профиле безопасности упадацитиниба. Исследование SELECT-BEYOND было посвящено оценке эффективности и безопасности упадацитиниба у больных РА с недостаточным ответом на терапию ГИБП<sup>15</sup>.

В исследовании SELECT-BEYOND были включены пациенты с РА умеренной и высокой активности и недостаточным ответом на терапию ГИБП. Дополнительно они могли принимать БПВП (метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, хлорохин, лефлуномид).

Все пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1:1 на две группы упадацитиниба в дозах 15 и 30 мг/сут и две группы плацебо. Через 12 недель лечения после оценки первичных конечных точек (ACR 20 и DAS 28/CRP < 3,2 балла) пациенты из групп плацебо переводились на терапию упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут.

По первичным и дополнительным конечным точкам терапия упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут в сочетании с БПВП оказалась более эффективной по сравнению с приемом плацебо в комбинации с БПВП<sup>15</sup>.

Упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг/сут в сочетании с БПВП в отличие от плацебо и БПВП способствовал достоверному улучшению как клинических, так и функциональных исходов. Уже к 12-й неделе в группах терапии упадацитини-

бом отмечался достоверно более значимый результат в отношении частоты достижения клинической ремиссии (DAS 28-СРБ < 2,6 балла, CDAI < 2,8 балла), а также в отношении частоты достижения вторичных конечных точек, включая боль (по визуальной аналоговой шкале), функционирование (по HAQ-DI) и улучшение качества жизни (по SF-36 PCS).

Улучшение наблюдалось независимо от предшествующего применения ГИБП (их количества, механизма действия).

Клиническое и функциональное улучшение сохранялось в течение 60 недель у пациентов, которые на исходном визите получали лечение упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут. Сопоставимое улучшение отмечалось у тех пациентов, которые были переведены с плацебо на терапию упадацитинибом<sup>16</sup>.

«Результаты исследования позволяют сделать простой вывод: мы можем переводить на упадацитиниб больных ревматоидным артритом, не ответивших на лечение различными ГИБП», – уточнила профессор Н.В. Чичасова.

Далее были представлены данные обобщенного анализа безопасности упадацитиниба.

В клинической программе SELECT был задействован независимый комитет, который формировался для оценки всех случаев смерти и любого подозрения на кардиологическое и неврологическое событие в заслепленном режиме. В ноябре 2017 г. создан подкомитет по оценке всех случаев подозрения на венозные и артериальные тромбозы.

В обзор долгосрочной безопасности вошли данные 67% пациентов с длительностью лечения не менее 48 недель, в 21% случаев – не менее 72 недель, в 12% случаев – не менее 96 недель<sup>16</sup>.

Частота смертей на 100 пациенто-лет у получавших упадацитиниб была аналогичной таковой у принимавших плацебо или адалимумаб, метотрексат.

Количество серьезных инфекций на фоне терапии упадацитинибом в дозе 15 мг и метотрексатом было сопоставимо с применением адалимумаба и метотрексата. Спектр серьезных инфекций в целом соответствовал ожидаемому у больных РА.

Частота оппортунистических инфекций не различалась в группе упадацитиниба в дозе 15 мг, группе адалимумаба и метотрексата, группе монотерапии или плацебо. Наиболее частым видом оппортунистической инфекции был кандидоз полости рта/ротоглотки. По результатам исследований фаз II и III выявлено шесть случаев развития активного туберкулеза: пять – у получавших упадацитиниб, один – у применявших адалимумаб. Ни один из случаев не привел к фатальному исходу. Среди этих больных были проживающие в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом (Южная Африка) либо имеющие родственников, страдающих туберкулезом. У троих отмечался латентный туберкулез на скрининге (двоим проводилась терапия изониазидом). Данные пациенты получали сопутствующие классические базисные препараты и/или глюкокортикостероиды. Частота развития опоясывающего герпеса была выше в группах терапии упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут по срав-

<sup>15</sup> 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. Vol. 391. № 10139. P. 2513–2524.

<sup>16</sup> Cohen S.B., van Vollenhoven R., Winthrop K. et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the select phase 3 clinical program // EULAR, 2019. Abstr. THU0167 // <http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/?view=1&searchfor=Cohen&c=a&item=2019THU0167>.



## Рабочее совещание специалистов по профилю «ревматология»

нению с группами адалимумаба и метотрексата. Большинство случаев опоясывающего герпеса характеризовалось вовлечением в патологический процесс одного или двух соседних дерматомов. Факторами риска его развития признаны случаи опоясывающего герпеса в анамнезе, пожилой возраст и азиатский регион проживания.

В отношении частоты случаев венозной тромбоэмболии, рассмотренных и подтвержденных независимым комитетом, профессор Н.В. Чичасова отметила следующее. Их частота не отличалась между группами пациен-

тов, получавших упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг/сут, плацебо или адалимумаб/метотрексат.

Установлено, что частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая внезапную сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, у получавших упадацитиниб в дозе 15 мг была такой же, как у применявших метотрексат или адалимумаб. Исходно все пациенты имели хотя бы один фактор риска развития сердечно-сосудистых событий.

Не было выявлено различий между группами и по частоте развития злокачественных новообразований, за исключени-

ем немеланомного рака кожи.

Стандартизированная частота злокачественных новообразований (исключая немеланомный рак кожи) с поправкой на пол и возраст свидетельствует, что их риск при лечении упадацитинибом в дозе 15 мг не превышает общепопуляционный риск.

Результаты рандомизированных клинических исследований и обзор долгосрочной безопасности демонстрируют более высокую эффективность упадацитиниба по сравнению с адалимумабом и метотрексатом при сопоставимом профиле безопасности с адалимумабом и метотрексатом.

### Обсуждение проекта клинических рекомендаций по ревматоидному артриту

**Р**азработка клинических рекомендаций (КР) является неотъемлемой частью работы медицинских профессиональных некоммерческих организаций. Новый порядок разработки КР предполагает их создание, общественное обсуждение, рассмотрение и одобрение Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), утверждение и публикацию на сайте МЗ РФ. Отныне рекомендации будут пересматриваться не реже одного раза в три года и не чаще одного раза в шесть месяцев. Согласно перечню заболеваний, сформированному в соответствии с приказом № 101н МЗ РФ, который был опубликован на сайте ведомства 24 июля 2019 г., Ассоциация ревматологов России взяла на себя обязательства по созданию КР по диагностике и лечению РА. Заведующая лабораторией медико-социальных проблем НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Татьяна Васильевна ДУБИНИНА представила аудитории основные тезисы проекта новых КР,

касающиеся лабораторного обследования, инструментальной диагностики и лечения пациентов с РА. Одни тезисы вызвали активное обсуждение и потребовали коррекции, другие – были приняты безоговорочно. Например, не вызвало нареканий положение о том, что лечение РА должно проводиться на протяжении всей жизни пациента, а его основа – рациональное применение терапии, включающей сБПВП, ГИБП, тсБПВП, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды. Метотрексат остается препаратом первой линии, показанным всем пациентам с РА, а терапия ГИБП или тсБПВП (ингибиторы JAK) рекомендуется при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности заболевания) или плохой переносимости МТ (включая инъекционную форму), а также его комбинации с сБПВП. Лечение ГИБП и тсБПВП следует проводить в комбинации с МТ или другими сБПВП (при переносимости МТ или наличии противопоказаний для его назначения) с целью увеличения эффективности терапии. При



К.м.н.  
Т.В. Дубинина

наличии противопоказаний для назначения и/или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) и других сБПВП рекомендуется лечение ГИБП в виде монотерапии (в первую очередь ингибиторы ИЛ-6) или тсБПВП (ингибиторы JAK). В ходе обсуждения были внесены изменения в тезисы, касающиеся как диагностики и лечения, так и организации медицинской помощи больным РА. Скорректированный с учетом предложений участников совещания проект КР был опубликован на сайте Ассоциации ревматологов России и НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой для ознакомления и дальнейшего обсуждения российскими ревматологами. ☺