

Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Насонов Е.Л.^{1,2}, Ли́ла А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:
Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 10.04.2020



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, академик РАН, профессор, докт. мед. наук



Ли́ла А.М. – директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, профессор, докт. мед. наук

Расшифровка механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) в сочетании с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов относится к числу крупных достижений медицины XXI в. Новое перспективное направление фармакотерапии ИВРЗ связано с созданием так называемых «таргетных» пероральных лекарственных препаратов, к которым в первую очередь относятся ингибиторы Янус-киназы (JAK). В обзоре представлены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности нового ингибитора JAK – барицитиниба – при ревматоидном артрите и других ИВРЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ингибиторы Янус-киназы; барицитиниб.
Для ссылки: Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):304–316.

BARICITINIB: NEW PHARMACOTHERAPY OPTIONS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS AND OTHER IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}

Deciphering the mechanisms of the pathogenesis of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) in conjunction with designing a wide range of biological agents is one of the major medical advances in the 21st century. A new promising area of pharmacotherapy for IMIRDs is associated with the design of the so-called targeted oral medications that primarily include Janus kinase (JAK) inhibitors. The review presents new data on the efficacy and safety of the new JAK inhibitor baricitinib in treating rheumatoid arthritis and other IMIRDs.

Keywords: rheumatoid arthritis; Janus kinase inhibitors; baricitinib.

For reference: Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):304–316 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316

Расширение возможностей фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), в отношении как эффективности, так и безопасности, несомненно относится к числу наиболее приоритетных задач современной ревматологии [1–3]. Новым классом «таргетных» (т) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), которые

находят все более широкое применение в клинической практике, являются низкомолекулярные химически синтезированные препараты, модулирующие внутриклеточную сигнализацию цитокинов, они получили название ингибиторов Янус-киназы (JAK) [4, 5]. В настоящее время для лечения РА зарегистрированы три ингибитора JAK: тофацитиниб (ТОФА) [6, 7], барицитиниб (БАРИ) [8–10] и упадацити-

ниб (УПА) [11, 12], которые как класс препаратов, согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) [13] и Ассоциации ревматологов России (АРР) [14], могут использоваться в качестве «второй линии» терапии РА при недостаточной эффективности метотрексата (МТ) и других стандартных (с) БПВП. В наших предыдущих публикациях [5] и в многочисленных обзорах других авторов [4, 15–17] детально рассмотрены механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность ингибиторов JAK при РА, обсуждены перспективы их применения в медицине. Целью обзора является анализ накопленных в настоящее время данных, касающихся места БАРИ в лечении РА и перспектив его применения при других ИВРЗ.

БАРИ – селективный, обратимый ингибитор JAK1 и JAK2, концентрация максимального ингибирования (IC_{50}) которым этих ферментов составляет соответственно 5,9 и 5,7 ммоль/л [18]. На основании фармакокинетического/фармакодинамического моделирования было показано, что оптимальное соотношение «польза/риск» достигается при использовании препарата в дозе 4 мг 1 раз в день (БАРИ 4 мг) или 2 мг 1 раз в день (БАРИ 2 мг) [19]. После перорального приема максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается в течение 1 ч, абсолютная биодоступность составляет 79%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику препарата [20]. У пациентов с РА равновесное состояние C_{max} и площадь под кривой (AUC) в 1,5–2 раза выше, чем у здоровых доноров. БАРИ на 50% связывается с белками плазмы, объем распределения после внутривенного введения составляет 76 л. Метаболизм БАРИ опосредуется CYP3A4 (цитохром P450), <10% препарата подвергается биотрансформации. БАРИ элиминируется из организма преимущественно почками (75%), на 20% – кишечником, период полувыведения составляет 12,5 ч. При наличии умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–60 мг/мин) рекомендуется назначать БАРИ в дозе 2 мг в день, а при снижении клиренса <30 мл/мин прием БАРИ противопоказан. Поскольку наряду с CYP3A4 субстратом для БАРИ является OAT3 (organic anion transporter 3), следует ограничить прием БАРИ у пациентов, получающих лечение ингибиторами OAT3 (пробенецид, лефлуномид и др.). На фоне лечения БАРИ наблюдается небольшое увеличение уровня креатинина, отражающее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое остается стабильным и не приводит к нарушению функции почек.

На клеточном уровне (cell-base assay) БАРИ в концентрации <50 нмоль/л подавляет внутриклеточную сигнализацию широкого спектра цитокинов (см. далее), регулирующих в первую очередь JAK1 и JAK2. Эффективность БАРИ (подавление формирования паннуса и деструкции костной ткани) продемонстрирована при изучении нескольких мышинных моделей РА [18]. Интересно, что на модели коллагенового артрита у мышей было показано, что противовоспалительное действие БАРИ в определенной степени зависит от хронобиологических колебаний концентрации цитокинов и более выражено при назначении препарата в ЗТ (zeitgeber time) в 0 часов, чем в 12 часов [21].

Общая характеристика

Эффективность и безопасность БАРИ (дозы 2 мг и 4 мг в день) были детально изучены в четырех многоцентровых международных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) фазы III, включающих более 4 тыс. па-

циентов с РА: RA-BEACON [22–24], RA-BUILD [25, 26], RA-BEAM [27, 28], RA-BEGIN [29, 30], а также в долгосрочном расширенном исследовании RA-BEYOND, в которое вошли пациенты, завершившие соответствующие РКИ. В РКИ включались как пациенты, не получавшие ранее терапию БПВП (RA-BEGIN), так и пациенты, резистентные к МТ (RA-BEAM), другим сБПВП (RA-BUILD) и ингибиторам фактора некроза опухоли α (ФНО α) или генно-инженерным препаратам (ГИБП) с другим механизмом действия (RA-BEACON). У всех пациентов имел место активный РА (≥ 6 болезненных суставов из оцениваемых 68 и ≥ 6 припухших суставов из 66), увеличение концентрации высокочувствительного (вч) С-реактивного белка (СРБ) ≥ 3 мг/мл [22], $\geq 3,6$ мг/мл [25, 29] или ≥ 6 мг/мл [27]. Критериями исключения были тяжелые коморбидные заболевания, в том числе инфекции [22, 25, 27, 29] и снижение СКФ <40 мл/мин/1,73 м². Пациенты с $40 \leq$ СКФ <60 мл/мин/1,73 м² получали БАРИ 2 мг. Терапия «спасения» (rescue) БАРИ (4 мг) назначалась через 16 нед [22, 25, 27] или через 24 нед [29] пациентам, у которых снижение числа болезненных и припухших суставов было <20% по сравнению с исходным. Первичными «конечными точками» всех РКИ было 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) – ACR20. Допускалось включение пациентов с латентным туберкулезом, если они получали соответствующую профилактическую терапию в течение 4 нед до рандомизации.

Эффективность

Данные об эффективности БАРИ при РА по результатам РКИ фазы III представлены в табл. 1. В РКИ RA-BEGIN [29] вошли пациенты с ранним РА (средняя длительность болезни – 0,2 года), 92% из которых не получали БПВП, а у 8% допускалось лечение МТ в течение ≤ 3 нед. Установлено, что монотерапия БАРИ и комбинированная терапия БАРИ и МТ более эффективны, чем монотерапия МТ. Через 24 нед монотерапия БАРИ 4 мг и комбинированная терапия БАРИ и МТ не уступали монотерапии МТ (non-inferiority) по ACR20 и были более эффективными в отношении всех вторичных «конечных точек» (индексы DAS28, CDAI, SDAI, HAQ-DI и др.), чем монотерапия МТ. Важно, что эффект терапии БАРИ развивался очень быстро (в течение первой недели) и сохранялся на протяжении всего времени проведения исследования. Через 24 нед динамика прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования, включая модифицированный общий счет Шарпа / ван дер Хейде (modified total Sharp / van der Heijde score, mTSS), число эрозий и сужение суставной щели по сравнению с исходным, была достоверно меньше на фоне комбинированной терапии БАРИ и МТ, так же как и число пациентов без рентгенологического прогрессирования ($p \leq 0,01$). При более детальном анализе полученных данных оказалось, что, независимо от характера терапии, увеличение риска прогрессирования деструкции суставов было связано с исходно высоким уровнем вчСРБ и значений индекса CDAI, а также курением, женским полом, низкой массой тела. Эффективность терапии (DAS28-СРБ $\leq 3,2$ или SDAI ≤ 11) ассоциировалась с менее выраженным прогрессированием структурных изменений в суставах [31]. Важные с практической точки зрения результаты были получены при предварительном анализе результатов продолжающегося исследования RA-BEYOND [32], в которые включены паци-

Таблица 1 Эффективность БАРИ при РА по данным РКИ фазы III

Исследование, источники, описание (число больных)	Длительность, мес	Терапия	Эффект по ACR, %			DAS28-CPB	
			ACR20	ACR50	ACR70	<2,6, %	<3,2, %
<i>Резистентные к МТ или БПВП</i>							
RA-BUILD [25, 26], стабильная доза БПВП (n=684)	3	БАРИ 2 мг	66***	34***	18***	26***	36***
		БАРИ 4 мг	62***	33***	18***	26***	39***
		ПЛ	39		3	9	17
<i>Резистентные к ингибиторам ФНОα</i>							
RA-BEACON [22–24], стабильная доза МТ (n=527)	3	БАРИ 2 мг	49***	20**	13***	11*	24*
		БАРИ 4 мг	55***	28***	11**	16***	31***
		ПЛ	27	8	2	4	9
	6	БАРИ 2 мг	45***	23*	13***	11***	20*
		БАРИ 4 мг	46***	29***	17***	22***	33***
		ПЛ	27	8	2	4	9
<i>Монотерапия</i>							
RA-BEGIN [29, 30] (n=588)	6	БАРИ 4 мг	77**	60**	42***	40***	57***
		БАРИ 4 мг + МТ	78***	63***	40***	49***	63***
	12	МТ	62	43	21	24	38
		БАРИ 4 мг	73*	57*	42*	44***	57***
		БАРИ 4 мг + МТ	73*	62*	46*	49***	63***
		МТ	56	38	25	13	27
<i>Сравнение с АДА</i>							
RA-BEAM [27, 28], стабильная доза МТ (n=1307)	3	БАРИ 4 мг	70***	45***	19***	24***	44***
		АДА 40 мг	61***	35***	13***	19***	35***
		ПЛ	40	17	5	4	14
	6	БАРИ 4 мг	74***	51***	30***	34***	52***
		АДА 40 мг	66***	45***	22***	32***	48***
		ПЛ	37	19	8	8	19

Примечание. ПЛ – плацебо; АДА – адалимумаб. * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,001$; *** – $p \leq 0,001$; **** – $p \leq 0,0001$.

енты, завершившие РКИ RA-BEGIN. Его целью было оценить эффективность и безопасность поддерживающей монотерапии БАРИ 4 мг у пациентов, у которых проводилось «переключение» с монотерапии МТ на монотерапию БАРИ или после отмены МТ, у получавших комбинированную терапию БАРИ и МТ. Установлено, что на фоне монотерапии БАРИ более чем у половины пациентов сохраняются приемлемая воспалительная активность и функциональное состояние или отмечается положительная динамика этих параметров. У пациентов, находившихся на монотерапии МТ, «переключение» на монотерапию БАРИ ассоциировалось со снижением активности заболевания. Примечательно, что у пациентов с сохраняющейся активностью заболеваний на фоне монотерапии БАРИ последующее назначение МТ приводило к снижению активности заболевания. Представляют интерес также данные о том, что назначение БАРИ пациентам, находившимся на монотерапии МТ, приводило к быстрому снижению активности заболевания до такого же уровня, как и у пациентов, получавших БАРИ с момента включения в исследование [33]. Тем не менее, поскольку у пациентов с «отсроченным» назначением БАРИ наблюдалась тенденция к более выраженному прогрессированию деструкции суставов, поиск «предикторов» необходимости раннего назначения комбинированной терапии БАРИ и МТ представляет несомненный интерес и требует дальнейшего изучения.

В РКИ RA-BEAM [27, 28], в которое были включены пациенты с развернутым РА (средняя продолжительность заболевания – 10 лет), сравнивалась эффективность БАРИ 4 мг с моноклональными антителами (МАТ) к ФНО α адалимумабом (АДА) и ПЛ. Подавляющее большинство пациентов, вначале получавших базовую терапию МТ и ПЛ, были «переключены» на прием БАРИ 4 мг между 24-й и 52-й не-

делями. В комбинации с МТ лечение БАРИ ассоциировалось со значительно более существенным улучшением по критериям ACR20/50/70 (через 12 нед), динамике DAS28-CPB, чем в контроле. Как и в предыдущем РКИ, отмечен быстрый (первая неделя) и стойкий (до 24-й недели) эффект терапии БАРИ. Следует также обратить внимание на более высокую частоту достижения ремиссии (SDAI и Boolean) и низкой активности (SDAI) через 12 нед. Лечение БАРИ приводило к более выраженному замедлению деструкции суставов (24-я и 52-я недели) и нарастанию числа пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование деструкции суставов. При сравнении с АДА выявлена более высокая эффективность БАРИ (через 12 нед) по критериям ACR50/70 и DAS28-CPB. Хотя частота ремиссии (SDAI) в сравниваемых группах была сходной, у большего числа пациентов, леченных БАРИ, по сравнению с получавшими АДА, отмечена низкая активность заболевания (индексы SDAI, DAS28-CPB $\leq 3,2$ CDAI ≤ 10 ; $p < 0,05$ во всех случаях) через 12 и 52 нед. Различий в отношении влияния на прогрессирование деструкции суставов между группами, получавшими БАРИ и АДА, не отмечено. Примечательно, что «переключение» с АДА на БАРИ 4 мг (без отмывки) у пациентов с недостаточным эффектом терапии АДА ассоциировалось со снижением активности, уменьшением боли и улучшением функционального статуса пациентов [34]. Сходные данные о сохранении эффекта терапии после «переключения» с АДА (24–48 нед) на БАРИ получены при анализе материалов исследования RA-BEYOND [35].

В РКИ RA-BUILD вошли пациенты с развернутой стадией РА (длительность заболевания в среднем 8 лет), получавшие без достаточного эффекта как минимум один сБПВП в течение 12 нед (8 нед в стабильной дозе) до рандомизации [25]. Большинство пациентов (49%) получали

монотерапию МТ или МТ в комбинации с другими сБПВП (23%). Через 12 нед эффективность терапии (ACR20, DAS28-СРБ и др.) в группе БАРИ 4 мг была достоверно выше, чем в группе ПЛ. Отмечено быстрое (в течение первой недели) развитие эффекта ($p < 0,05$ для всех перечисленных выше параметров), который сохранялся 24 нед. Через 12 нед число пациентов, достигших ремиссии (SDAI), в группе БАРИ было достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$), и эти различия сохранялись в течение 24 нед (15% против 4%; $p < 0,005$). В целом сходные данные получены при использовании низкой дозы БАРИ (2 мг). Лечение БАРИ ассоциировалось с достоверным торможением прогрессирования деструкции суставов по сравнению с ПЛ, но было более выражено на фоне БАРИ 4 мг, чем БАРИ 2 мг [36]. Более высокая эффективность БАРИ 2 мг и 4 мг отмечена и при анализе вторичных «конечных точек»: ACR50/70, SDAI (низкая активность, ремиссия, включая критерии Boolean; $p < 0,001$ во всех случаях). Установлено также, что эффективность БАРИ (ACR20 и CDAI ≤ 10) не зависит от типа применяемых сБПВП и приема глюкокортикоидов (ГК) [37].

Особый интерес представляет РКИ RA-BEACON [22], посвященное изучению эффективности БАРИ (2 мг и 4 мг) у пациентов с длительно текущим (в среднем 14 лет) РА, резистентных к терапии одним или более ГИБП (ингибиторы ФНО α и ГИБП с другим механизмом действия). В него вошли пациенты, получавшие не менее двух сБПВП ≥ 12 нед (в стабильной дозе ≥ 8 нед). ГИБП были отменены как минимум за 4 нед (МАТ к В-клеткам ритуксимаб — за 6 мес и более) до рандомизации. Через 12 нед эффективность БАРИ по сравнению с контролем была выше в отношении всех основных индексов (ACR20/50/70, DAS28-СРБ, SDAI). Однако по числу пациентов, достигших ремиссии (SDAI), сравниваемые группы не различались. Тем не менее при использовании для оценки ремиссии индексов DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ частота ремиссии на фоне БАРИ была достоверно выше ($p < 0,05$), чем ПЛ. Через 12 нед частота достижения низкой активности болезни также была выше в группе БАРИ (2 мг и 4 мг), чем ПЛ ($p < 0,05$), а через 24 нед ремиссия и низкая активность чаще наблюдались у пациентов, получавших БАРИ 4 мг, чем ПЛ ($p < 0,05$). При использовании БАРИ 2 мг частота достижения низкой активности превосходила ПЛ только при использовании для оценки индексов DAS28-СРБ и SDAI. Предикторами недостаточной эффективности БАРИ 2 мг были большое число неэффективных ГИБП, интенсивность боли и снижение функциональной активности в анамнезе [38]. При более детальном анализе полученных результатов оказалось, что в целом по группе по эффективности (ACR20) БАРИ 4 мг достоверно превосходит ПЛ: отношение шансов (ОШ) составило через 12 нед 3,4, а через

24 нед — 2,4. При этом более выраженный эффект БАРИ не зависел от характеристик пациентов, включая возраст, массу тела, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), применения ГК, числа неэффективных ГИБП независимо от механизма их действия.

В рамках программы долгосрочного расширенного исследования RA-BEYOND была изучена возможность модификации терапии БАРИ 4 мг у пациентов, у которых была достигнута стойкая ремиссия (в течение 15 мес), в отношении поддержания эффекта при переводе на БАРИ 2 мг. Через 48 нед как у пациентов, продолжающих получать БАРИ 4 мг, так и у «переключенных» на БАРИ 2 мг частота сохранения ремиссии (40 и 33% соответственно) и низкой активности (80 и 67% соответственно) достоверно не различалась [39]. В то же время у пациентов группы БАРИ 2 мг отмечено умеренное, но стойкое нарастание активности заболевания в течение 12, 24 и 48 нед. Частота обострений в группе БАРИ 2 мг была достоверно выше, чем БАРИ 4 мг (37 и 23% соответственно; $p = 0,001$). В другом исследовании было показано, что временное прерывание лечения БАРИ не приводило к минимальному нарастанию активности заболевания, которая быстро возвращалась к исходной при возобновлении терапии [40].

По данным всех РКИ фазы III, наряду со снижением воспалительной активности заболевания лечение БАРИ ассоциировалось с достоверной нормализацией HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) — опросника состояния здоровья, включающего оценку нарушения жизнедеятельности и интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; табл. 2).

Безопасность

Безопасность и переносимость БАРИ у пациентов с РА оценивались в нескольких РКИ [22, 25, 27, 29, 41–43]. В целом профиль безопасности БАРИ (2 мг и 4 мг) был удовлетворительным и не зависел от базовой терапии сБПВП. По данным РКИ RA-BEACON [22] и RA-BEAM [27], частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, получавших БАРИ 2 мг и 4 мг, была умеренно выше, чем ПЛ (71–77 и 60–64% соответственно). При сравнении с активным «компаратором» частота НЛР на фоне БАРИ не отличалась от АДА (79 и 77% соответственно) [27] и МТ (71 и 72% соответственно) [29]. Комбинированное лечение БАРИ и МТ ассоциировалось с умеренным нарастанием частоты НЛР [29]. Частота тяжелых НЛР на фоне БАРИ и в контроле была примерно сходной. В РКИ RA-BUILD она составила 5% (ПЛ), 3% (БАРИ 2 мг) и 5% (БАРИ 4 мг в день), в РКИ RA-BEACON — 7; 4 и 10% соответственно [22], в РКИ RA-BEAM — 2% (АДА), 5% (БАРИ 4 мг в день) и 5% (ПЛ) [27]. Частота НЛР в группах

Таблица 2 Динамика индекса HAQ-DI (минимально значимые различия $\geq 0,30$) на фоне лечения БАРИ по данным РКИ фазы III, %

Длительность, нед	RA-BEGIN [29]				RA-BEAM [27]			RA-BUILD [25]			RA-BEACON [22]		
	MT (n=210)	БАРИ 4 мг (n=159)	БАРИ 4 мг + МТ (n=215)	ПЛ (n=488)	БАРИ 4 мг (n=487)	АДА 20 мг в 2 нед (n=330)	ПЛ (n=228)	БАРИ 2 мг (n=229)	БАРИ 4 мг (n=227)	ПЛ (n=176)	БАРИ 2 мг (n=174)	БАРИ 4 мг (n=177)	
12	60	81***	77***	46	68***	64***	44	60***	56**	35	48*	54***	
24	66	77*	74	37	67***	60***	37	58***	55***	24	41***	44***	
52	53	65*	67**		61	55							

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

пациентов, получавших монотерапию МТ (10%), монотерапию БАРИ (8%) и комбинированную терапию БАРИ и МТ (8%; РКИ RA-BEGIN), также достоверно не различалась [29]. Прерывание лечения, связанное с НЛР, у пациентов, получавших БАРИ, наблюдалось редко ($\leq 11\%$) и не зависело от того, получали ли пациенты монотерапию БАРИ или БАРИ в комбинации с МТ или другими сБПВП [22, 25, 27, 29, 40–45].

Для пациентов с РА характерна высокая частота коморбидных заболеваний, включая инфекции, кардиоваскулярную и легочную патологию [46–48]. Неудивительно, что инфекционные осложнения, включая бронхит, инфекцию верхних дыхательных путей, назофарингит, фарингит, синусит и мочеполовые инфекции, были самыми частыми НЛР во всех РКИ БАРИ [9]. Особый интерес представляют данные интегрального анализа 9 исследований – 4 РКИ фазы III, трех – фазы II, одного – Ib и долгосрочного расширенного исследования RA-BEYOND, в которые были включены пациенты, получавшие БАРИ в течение длительного времени: 10 127 пациенто-лет (ПЦЛ, максимум 7 лет) [44] (табл. 3). Не выявлено достоверных различий в отношении частоты временного прерывания терапии, летальных исходов, развития злокачественных новообразований, тяжелых инфекций, кардиоваскулярных осложнений (КВО), значительных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major cardiovascular event, MAGE). Однако уровень заболеваемости (incidence rate, IR) герпетической инфекцией на фоне лечения БАРИ в дозе 4 мг в день (3,8) и в меньшей степени БАРИ 2 мг в день (3,1) был выше, чем в группе ПЛ (0,9). IR для тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) был количественно выше на фоне БАРИ 4 мг, чем ПЛ, и не отличался от ПЛ при объединении пациентов, получавших

БАРИ 4 мг и БАРИ 2 мг, в долгосрочном расширенном исследовании. Все пациенты, у которых развились это осложнение (в плацебоконтролируемый период), имели множественные факторы риска, в том числе артериальную гипертензию (АГ), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), легочный фиброз, варикозное расширение вен голени. В целом, частота ТГВ/ТЭЛА на фоне лечения БАРИ соответствовала встречаемости этих осложнений в общей популяции пациентов с РА, получавших лечение сБПВП (0,3–0,7 на 100 ПЦЛ) [49]. Тем не менее БАРИ, как и другие ингибиторы JAK, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска этих осложнений (пожилой возраст, ожирение, анамнестические данные о ТГВ/ТЭЛА, во время хирургических операций и при длительной иммобилизации). Менее чем 1% пациентов были вынуждены прервать лечение из-за выраженных изменений лабораторных показателей [45].

Учитывая важность КВО, следует более детально рассмотреть материалы, касающиеся риска этих НЛР [50]. Все было проанализировано 3492 пациента (7860 ПЦЛ). Установлено что IR MAGE составил 0,5 на 100 ПЦЛ в группе ПЛ, 0,8 на 100 ПЦЛ в группе БАРИ 4 мг, артериальных тромбозов – 0,5 и 0,5 соответственно и застойной сердечной недостаточности (ЗСН) – 4,3 и 2,4 соответственно. Развитие ТГВ/ТЭЛА в период РКИ имело место у 6 пациентов в группе БАРИ (n=997), у которых в 2 из 6 случаев рассматривалось как серьезное, и ни у кого в группе ПЛ (n=1007). У всех 6 пациентов имелись факторы риска развития этого осложнения, а у одного ТГВ развился после прекращения лечения. Развитие ТГВ/ТЭЛА не зависело от дозы БАРИ (2 мг и 4 мг) – IR 0,5 и 0,6 соответственно. При анализе всех пациентов, получавших БАРИ, IR ТГВ/ТЭЛА составил 0,5 на 100 ПЦЛ и был стабильным в течение всего вре-

Таблица 3 Частота инфекционных осложнений на фоне лечения БАРИ по данным РКИ фазы III

Показатель	Плацебоконтролируемый период (24 нед)			БАРИ 2 мг и 4 мг – расширение		Все пациенты, получавшие БАРИ (n=3770)
	ПЛ (n=1215)	БАРИ 2 мг (n=479)	БАРИ 4 мг (n=1142)	БАРИ 2 мг (n=479)	БАРИ 4 мг (n=479)	
Всего ПЦЛ	450,8	185,8	471,8	675,6	698,6	10 127
Средняя длительность, дни	166	168	169	257	342	1115
Максимальное время наблюдения, дни	235	197	211	1805	2520	2520
НЛР, требующие лечения, n (IR)	748 (165,9)	316 (170,1)	803 (170,2)	378 (55,9)	417 (59,7)	3332 (32,9)
Тяжелые НЛР, включая летальные, n (IR)	54 (12,0)	18 (9,7)	58 (12,3)	62 (9,2)	84 (12,0)	786 (7,8)
Временное прерывание лечения из-за НЛР, n (IR)	98 (21,7)	50 (26,9)	117 (24,8)	108 (16,0)	118 (16,9)	111 (11,02)
Временная отмена из-за НЛР, n (IR)	37 (8,2)	20 (10,8)	50 (10,6)	39 (5,7)	59 (8,3)	426 (4,2)
Летальность, n (IR)	2 (0,4)	0	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,6)	44 (0,44)
Опухоли, кроме НМРК, n (IR)	2 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,4)	3 (0,4)	10 (1,4)	85 (0,5)
Лимфомы, n (IR)	0	0	0	0	1 (0,1)	8 (0,1)
НМРК, n (IR)	1 (0,2)	0	3 (0,6)	2 (0,3)	8 (1,1)	37 (0,4)
Инфекции, n (IR):						
тяжелые инфекции	19 (4,1)	8 (4,2)	19 (4,0)	21 (3,1)	32 (4,6)	383 (2,8)
герпес	4 (0,9)	6 (3,1)	18 (3,8)*	18 (2,7)	27 (3,9)	283 (2,8)
туберкулез	0	0	1 (0,2)	0	7 (0,5)	15 (0,2)
оппортунистические инфекции	2 (0,5)	0	4 (0,9)	2 (0,3)	1,3 (0,4)	52 (0,5)
Другие НЛР, n (IR):						
MAGE	2 (0,5)	0	3 (0,7)	2 (0,3)	2 (0,3)	51 (0,5)
ТГВ/ТЭЛА	0	0	6 (1,3)	4 (0,6)	4 (0,6)	49 (0,5)
ТГВ	0	0	3 (0,6)	4 (0,6)	2 (0,3)	35 (0,4)
ТЭЛА	0	0	3 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,3)	24 (0,2)
перфорация кишечника	0	0	0	0	1 (0,1)	4 (0,4)

Примечание. IR – уровень заболеваемости (incidence rate); НМРК – немеланомный рак кожи. * – $p < 0,05$.

мени наблюдения. Недавно были представлены данные метаанализа, в котором сравнивался риск КВО всех зарегистрированных (или завершающих клинические испытания) ингибиторов JAK [51]. Не выявлено достоверных различий в отношении риска КВО, MAGE и ТГВ/ТЭЛА для всех препаратов (включая БАРИ) по сравнению с контролем. Однако риск всех КВО на фоне лечения БАРИ 4 мг был выше, чем БАРИ 2 мг ($p=0,03$).

В аспекте кардиоваскулярной безопасности БАРИ представляется важным оценить влияние терапии этим препаратом на уровень липидов. Хорошо известно, что развитие воспаления ассоциируется со снижением концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ), в то время как эффективная противовоспалительная терапия приводит к увеличению уровня липидов [52–56]. При РА этот феномен получил наименование «липидный парадокс» [57, 58]. Динамика липидов на фоне лечения БАРИ изучена в нескольких РКИ [59, 60] и их метаанализе [61]. В целом, как и ожидалось, лечение БАРИ приводит к увеличению уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ, однако соотношение ХС ЛПНП / ХС ЛПВП существенно не менялось. Кроме того, отмечено увеличение содержания крупных частиц ХС ЛПНП и снижение мелких плотных частиц ХС ЛПНП и гликированных острофазовых белков. Лечение статинами приводило к снижению концентрации ХС ЛПНП, ТГ (БАРИ 4 мг) и аполипопротеина (Апо) В, в то время как уровень ХС ЛПВП и апоА-I оставался стабильным. Следует напомнить, что определение гликированных острофазовых белков имеет значение для оценки активности заболевания и выявления субклинического атеросклероза при РА [62–65]. Важно, что развитие гиперлипидемии на фоне лечения БАРИ не сопровождалось нарастанием частоты MAGE.

В исследовании RA-BEACON [22] на фоне терапии БАРИ 4 мг описано два случая ($<1,5\%$) развития злокачественных новообразований (за исключением НМРК), три случая ($<1\%$) в РКИ RA-BEAM [27] и по одному случаю ($<1\%$) в РКИ RA-BUILD [25] и RA-BEGIN [29]. В целом ИР злокачественных новообразований колебался от 0,4 в группе ПЛ до 0,4–1,4 в группе БАРИ, а НМРК – от 0,2 (один пациент) до 1,1 (3–8 пациентов). Это свидетельствует о том, что лечение БАРИ не приводит к увеличению риска возникновения злокачественных новообразований.

В период всех РКИ только у трех пациентов наблюдалось развитие перфорации кишечника – аппендикса, дивертикула, проксимального отдела кишечника (после протезирования сустава). Все пациенты с этим осложнением получали сопутствующую терапию МТ, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), а два пациента – ГК [9].

Поскольку JAK2 принимает участие в сигнализации гемопоэтических факторов, влияние БАРИ на уровень клеток крови представляет особый интерес. Лечение БАРИ ассоциируется с характерной динамикой содержания нейтрофилов в периферической крови, а именно – развитием абсолютной нейтропении в течении первого месяца, с последующей стабилизацией на исходном уровне [10]. Выраженная нейтропения ($<1,0 \cdot 10^9/л$) наблюдалась крайне редко ($<1\%$), не сопровождалась развитием инфекционных осложнений, очень редко (два пациента) приводила к необходимости прерывания лечения и не сопровождалась

миелосупрессией. Средний уровень тромбоцитов возрастал в первые 2 нед лечения БАРИ, а затем возвращался к исходному. Только у двух пациентов тромбоцитоз послужил основанием для отмены БАРИ. Связи между уровнем тромбоцитов и развитием ТГВ/ТЭЛА не прослеживалось. В начале терапии отмечено транзиторное снижение уровня гемоглобина, с последующей нормализацией к 52-й неделе. Временная отмена БАРИ потребовалась только 0,2% пациентов, а выраженная анемия (гемоглобин <8 г/л) имела место менее чем у 1% пациентов. Уровень лимфоцитов и их субпопуляций (Т- и В-клетки) вначале (первые 4 нед) увеличивался, затем содержание Т-клеток нормализовалось, а В-лимфоцитов – оставалось повышенным [66]. В целом лимфопения была транзиторной, хотя и ассоциировалась с небольшим увеличением риска инфекций: общая частота инфекций через 24 нед составила 29,1% в группе ПЛ и 43,7% в группе БАРИ 4 мг. Только два пациента (0,1%) прекратили лечение из-за лимфопении, еще два – из-за лимфоцитоза. Представляет интерес динамика естественных киллерных (ЕК) клеток, которые принимают участие в защите организма от вирусных инфекций [67], в том числе герпетической [68]. На фоне БАРИ среднее число ЕК-клеток в первые 4 нед увеличивалось, затем снижалось, но оставалось в пределах нормальных значений, нарастания риска инфекционных осложнений (включая герпетическую инфекцию) не отмечено [66].

Среди других лабораторных нарушений обращает на себя внимание транзиторное увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК), но выраженное увеличение этого показателя (более чем пятикратное превышение верхней границы нормы – ВГН) наблюдается редко (0,8%) и имеет дозозависимый характер: 0,8% для БАРИ 2 мг и 1,5% для БАРИ 4 мг [69]. Увеличение содержания КФК было транзиторным, не приводило к необходимости прерывания лечения, случаев рабдомиолиза не описано. Отмечено небольшое увеличение концентрации креатинина в сыворотке (в среднем на 3,8 ммоль/л), что соответствует данным о минимальном снижении СКФ, но без нарушения функции почек, у пациентов, получающих терапию БАРИ [9]. Транзиторное и бессимптомное повышение (>3 ВГН) уровней печеночных трансаминаз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) – выявлено у 1,4 и 0,8% пациентов, получавших БАРИ >16 нед, а в группе ПЛ эти нарушения обнаруживались в 1 и 0,8% случаев соответственно. Выраженное увеличение уровней трансаминаз ($>5–10$ ВГН) имело место менее чем у 1% пациентов. У пациентов, не получавших ранее терапию, назначение БАРИ в комбинации с МТ ассоциировалось с увеличением уровней АСТ и АЛТ (>3 ВГН) в 7,5 и 3,8% случаев соответственно, а в группе монотерапии БАРИ и ПЛ – только у 2,9 и 0,5% пациентов.

Коморбидность

Поскольку частота РА нарастает с возрастом и у многих пациентов заболевание дебютирует после 60 лет [70], исследование эффективности и безопасности терапии БАРИ в старших возрастных группах представляет особый интерес. R. Fleischmann и соавт. [71] сравнили эффективность и безопасность БАРИ (анализ post hoc РКИ RA-BUILD и RA-BEAM) у 714 пациентов, получавших БАРИ и 716 – ПЛ. Установлена сходная эффективность терапии БАРИ в возрастных диапазонах <50 лет, ≥ 50 , но <65 лет и ≥ 65 лет ($p < 0,05$ во всех случаях). Однако частота НЛР (>1 НЛР, пре-

рывание лечения в связи с НЛР, тяжелые НЛР, включая инфекции, в частности герпетическая инфекция) очень умеренно (статистически не достоверно) нарастала по мере увеличения возраста пациентов. По данным анализа (post hoc) РКИ RA-BEAM и RA-BUILD, демографические факторы, включая пол, возраст, курение, длительность РА, индекс массы тела, а также серопозитивность по РФ и АЦЦП, не оказывали достоверного влияния на эффективность и безопасность терапии БАРИ при РА [72]. Особенно важные данные получены при анализе (post hoc) эффективности и безопасности БАРИ в зависимости от коморбидных заболеваний [73], а именно: депрессии, остеопороза, болезней печени, сердечно-сосудистой системы, легких, которые, как уже отмечалось, характерны для РА. Всего было проанализировано 1648 пациентов, включенных в основные РКИ БАРИ, из которых 803 получали БАРИ 4 мг, 882 — ПЛ, а в качестве «фоновой» терапии — МТ. Средний возраст пациентов составил $52,7 \pm 12,1$ года, только 38 пациентов были старше 75 лет. Установлено, что эффективность БАРИ достоверно выше, чем ПЛ, во всех сравниваемых подгруппах пациентов и не зависит от сопутствующих коморбидных заболеваний, за исключением тенденции к более низкой эффективности терапии у пациентов с депрессией. Частота НЛР в сравниваемых группах также достоверно не различалась, хотя отмечена тенденция к более низкой частоте НЛР на фоне лечения БАРИ у пациентов с депрессией и более высокой (количественно) — при остеопорозе и заболеваниях легких. В открытой фазе этих исследований (3439 пациентов, получавших БАРИ; 6663 ПЦЛ) общая частота НЛР, тяжелых НЛР, отмены терапии не различалась у пациентов с коморбидными заболеваниями или без них, как в целом, так и в рамках отдельных форм коморбидной патологии. Примечательно, что ИР НЛР был ниже у всех пациентов в период долгосрочного расширенного исследования, чем РКИ. Таким образом, лечение БАРИ может быть эффективным и относительно безопасным независимо от возраста пациентов и коморбидной патологии.

Данные метаанализов

Эффективность и безопасность БАРИ в сравнении как с ПЛ [74–77], так и с другими ингибиторами JAK [78–80] и ГИБП [81–84] была подтверждена в серии метаанализов и систематических обзоров. Рассмотрим некоторые из них. В метаанализе Y.H. Lee и S.C. Vae [79], в который были включены данные 7 РКИ БАРИ ($n=3461$), было установлено, что БАРИ 4 мг и БАРИ 2 мг (а также АДА) по эффективности достоверно превосходили ПЛ (ACR20), причем при ранжировании эффективности (surface under the cumulative ranking cure, SUCRA) схемы лечения выстраивали следующим образом: БАРИ + БПВП (SUCRS = 0,7930), монотерапия БАРИ 4 мг (SUCRA = 0,7034), БАРИ 2 мг + БПВП (SUCRA = 6304), АДА 40 мг + МТ (SUCRA = 0,3687) и ПЛ + БПВП (SUCRA = 0,0045). При этом частота НЛР во всех сравниваемых группах была сходной. При сравнении РКИ БАРИ, ТОФА, новых ингибиторов JAK, преимущественно селективных к JAK1 (упадацитиниб и филлотиниб) и АДА (4 РКИ; 5451 пациент) [81], оказалось, что лечение БАРИ + МТ дает наиболее высокую вероятность (SUCRA) достижения эффекта по ACR20, а также ACR50 и ACR70 (наряду с упадацитинибом и МТ). Частота НЛР в сравниваемых группах была сходной, герпетической инфекции — самой низкой в группе монотерапии МТ. Данные подготовленных EULAR метаанализов,

подтвердивших сходную эффективность и безопасность БАРИ, ГИБП и других ингибиторов JAK [83, 84], позволили включить этот препарат в обновленные рекомендации по лечению РА [13].

Влияние на боль

Наряду со стандартными параметрами эффективности противовоспалительной терапии РА (индексы активности, динамика прогрессирования деструкции суставов и др.) важное значение имеет оценка показателей, определяемых как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome, PRO) [85], к которым в первую очередь относится выраженность боли, оказывающая значительный негативный эффект на физическое и психологическое здоровье пациентов [86, 87]. Примечательно, что интенсивность боли не всегда коррелирует с лабораторными и объективными клиническими показателями активности воспаления при РА [88, 89]. В то же время, по мнению пациентов, именно быстрый и стойкий контроль боли является наиболее важным показателем эффективности противовоспалительной терапии [90].

В связи с этим представляют интерес данные субанализа РКИ RA-BEAM, в котором было показано, что лечение БАРИ ассоциировалось с более выраженным и быстрым уменьшением интенсивности боли в суставах, чем на фоне АДА и ПЛ, на 1–4-й и 24-й неделях ($p < 0,05$) [91], независимо от динамики активности воспаления. Кроме того, через 24 нед у пациентов в состоянии ремиссии / низкой активности, получавших лечение БАРИ, показатели выраженности боли и физической функции (HAQ-DI) были лучше, чем в группе ПЛ ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) и АДА ($p < 0,05$ в обоих случаях) [92]. При более детальном анализе полученных данных было установлено, что через 12 нед анальгетический эффект БАРИ превосходил АДА и ПЛ в пределах всех диапазонов активности РА, независимо от различий в характеристиках соответствующих индексов (CDAI, SDAI, DAS28-CPB и DAS28-COЭ) [93].

Эти данные свидетельствуют о том, что ингибция JAK1 и JAK2 сопровождается антиноцицептивным эффектом, только частично зависимым от подавления активности воспалительного процесса [94, 95]. Механизмы антиноцицептивного эффекта БАРИ (как и других ингибиторов JAK) не ясны. Обсуждается значение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКСФ) [91], сигнализация которого регулируется JAK2, участвующего в развитии боли при экспериментальном остеоартрите [96, 97]. Нельзя исключить участие механизмов, зависящих от интерлейкина 6 (ИЛ6), который также играет важную роль в развитии боли на уровне центральной нервной системы [98, 99].

Механизмы действия и перспективы

Хотя активность определенных JAK тесно связана с сигнализацией различных классов цитокинов, что гипотетически позволяет предсказать клинические эффекты и НЛР ингибиторов JAK и лежит в основе подразделения этих препаратов на «пан-ингибиторы» и «селективные» ингибиторы JAK, конкретные механизмы, определяющие их эффективность и токсичность при РА и других ИВРЗ, изучены недостаточно [5, 100, 101]. Установлено, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелируется с предполагаемой клинической эффективностью и развитием НЛР и зависит от дозы

препаратов («терапевтическое окно» селективности), их способности к пенетрации внутрь клеток *in vitro*, временем экспозиции и, вероятно, генетического полиморфизма JAK, ассоциирующегося с риском развития различных ИВРЗ. Поэтому неудивительно, что при РА все ингибиторы JAK обладают примерно одинаковыми эффективностью и спектром НЛР [78–80, 83, 84].

Что касается БАРИ, то *in vitro* этот препарат (как и другие ингибиторы JAK) в большей или меньшей степени блокирует сигнализацию широкого спектра цитокинов, независимо от типа JAK [102]: JAK1/3 (CD4+ Т-клетки, моноциты) – ИЛ2, ИЛ4, ИЛ15, ИЛ21, JAK2/2 или JAK2/ТΥК2 (моноциты) – ИЛ3, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), ГМ-КСФ и JAK1/JAK2/ТΥК2 (CD4+ Т-клетки, моноциты) – ИЛ6, ИЛ10, интерферон γ (ИФН γ), ИФН α . Сходные данные получены в другом исследовании [103], в котором сравнивалась способность БАРИ, ТОФА и двух селективных ингибиторов JAK1 – упацитиниба и филготиниба – блокировать *in vitro* сигнализацию цитокинов в CD4+ Т-клетках, CD3+ Т-клетках, лимфоцитах и гранулоцитах. Наряду с перечисленными выше «мишенями» выявлено блокирование ИЛ13 и ИЛ27 (JAK1/JAK2, JAK1/ТΥК2), ИЛ7 (JAK1/JAK3), ИЛ12 и ИЛ 23 (JAK2/ТΥК2), эритропоэтина (JAK2/JAK2). Предполагается, что наиболее универсальным механизмом действия всех ингибиторов JAK является подавление сигнализации ИЛ6 (JAK1/JAK2, JAK1/ТΥК2). Это соответствует данным о том, что при РА все ингибиторы JAK (мАТ к ИЛ6-рецепторам) примерно в одинаковой степени снижают концентрацию вСРБ в сыворотке крови, характеризуются быстрой положительной динамикой клинических показателей, клиническим эффектом и приводят к развитию дислипотеинемии [104].

В то же время имеются данные о многообразных эффектах БАРИ на уровне клеток *in vitro*. Рассмотрим некоторые из них. Была продемонстрирована способность БАРИ (как и ТОФА) дозозависимым образом блокировать экспрессию CD80/CD86 (костимуляторные молекулы, участвующие в регуляции активации Т-клеток) на мембране моноцитарных дендритных клеток (ДК), синтез ИФН типа I плазмацитоидными ДК, дифференцировку В-клеток в плазмобласты, синтез ИЛ6 В-клетками, ингибировать дифференцировку Th1-клеток (стимулированных ИЛ12) и Th17-клеток (стимулированных ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ23 и трансформирующим фактором роста β) [105]. Кроме того, оба препарата подавляли ИЛ6-зависимое фосфорилирование STAT1- и STAT3-компонентов сигнального пути JAK-STAT. Таким образом, БАРИ (и ТОФА) обладают потенциальной способностью блокировать патогенетически значимые механизмы активации врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитета. Выявлена способность ТОФА и БАРИ (а также мАТ к ИЛ6-рецепторам – тоцилизумаба) ингибировать (>50%) синтез моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1) в культуре синовиальных и периферических мононуклеарных клеток [106]. В другом исследовании обнаружено, что БАРИ ингибирует синтез ИЛ1 β нейтрофилами, стимулированными ИЛ6 и кристаллами мочевой кислоты [107]. Выявлено влияние БАРИ на ремоделирование костной ткани. На модели индуцированной остеобластами (ОБ) дифференцировки остеокластов (ОК) из костномозговых клеток (в присутствии 1,25-дигидроксивитамина D₃ – 1,25D₃ и простагландина E₂ – ПГЕ₂) было установле-

но, что БАРИ обладает способностью ингибировать остеокластогенез, не влияя на RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) -зависимую дифференцировку ОК [108], но ингибирует 1,25D₃ и ПГЕ₂ «гиперэкспрессию» RANKL на мембране ОК. В другом исследовании было показано, что БАРИ (и ТОФА) увеличивают массу костной ткани (экспериментальные модели остеопороза, вызванные овариэктомией и воспалением суставов) и стимулируют функцию ОБ [109]. Эти данные соответствуют материалам клинических исследований о торможении деструкции костной ткани (образование новых эрозий в суставах) при РА на фоне лечения БАРИ и создают теоретическую основу для изучения эффективности ингибиторов JAK в отношении профилактики и лечения вторичного остеопороза, связанного с РА и другими ИВРЗ.

Перспективы

Рассматривая перспективы применения БАРИ (и других ингибиторов JAK) в ревматологии, следует помнить, что в настоящее время ИВРЗ в зависимости от преобладающих механизмов патогенеза разделяются на две основные категории: аутоиммунные, в развитии которых основное значение играет активация приобретенного иммунитета, и аутовоспалительные, связанные с реакциями врожденного иммунитета [110]. К одной из форм иммунопатологических состояний, находящихся на «стыке» аутовоспаления и аутоиммунитета, относятся интерферопатии, связанные с генетически детерминированными (моногенными) или приобретенными дефектами регуляции ИФН типа I – «провоспалительных» цитокинов, обладающих противовирусной активностью и многообразными гематологическими и иммунными эффектами [111]. Поскольку сигнализация ИФН типа I опосредуется JAK1/ТΥК2, существенно возрос интерес к применению ингибиторов JAK для лечения различных форм этой патологии. В подтверждение этой гипотезы недавно была продемонстрирована эффективность БАРИ у пациентов с тремя формами моногенных интерферопатий типа I – синдромом CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature), синдромом SAVI (Stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy) [112] и синдромом Aicardi Goutieres (ознобленная красная волчанка) [113].

Активно изучается роль ИФН в развитии системной красной волчанки (СКВ) и других классических аутоиммунных ИВРЗ, некоторые из которых рассматриваются как спорадические интерферопатии типа I [114]. Наряду с СКВ гиперэкспрессия генов ИФН (так называемый «интерфероновый автограф») обнаружена при дерматомиозите, системных васкулитах (включая гигантоклеточный артериит), синдроме Шёгрена, системной склеродермии [115], которые в настоящее время рассматриваются как перспективные терапевтические «мишени» для фармакотерапии ингибиторами JAK. В РКИ фазы II у пациентов с СКВ с преимущественным поражением кожи и суставов на фоне лечения БАРИ [116] продемонстрирована положительная динамика поражения кожи и/или артрита по сравнению с ПЛ (p=0,04) и индекса SRI-4, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B, а также показатели PGA (Physician's Global Assessment; p=0,02). В рамках этого исследования было показано, что при СКВ «интерфероновый автограф» негативно коррелирует с концентрацией С3- и С4-компонентов комплемента и позитивно – с концентрацией иммуноглобу-

линов, титрами антител к ДНК, к Sm, рибонуклеопротеину, Ro52/SSA, Ro60/SSA, La/SSB, характеризующих определенный эндотип заболевания. На фоне лечения БАРИ динамики С3- и С4-компонентов комплемента и аутоантител не отмечено, но выявлено снижение функционально взаимосвязанных генов, участвующих в патогенезе СКВ, в том числе факторов транскрипции STAT1, STAT2, STAT4 и множества ИФН-отвечающих генов [117]. Вызывают интерес предварительные данные об эффективности БАРИ у пациентов с ювенильным дерматомиозитом [118], на фоне лечения которым отмечена положительная динамика большинства клинических показателей, входящих в стандарты оценки эффективности терапии (ACR/EULAR) этого заболевания, а также счета 28 IRG (interferon-regulated gene) и сывороточной концентрации IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10) – хемокина, играющего важную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ [119]. Следует обратить внимание и на другой потенциально важный механизм, определяющий эффективность БАРИ при СКВ и других ИВРЗ, связанный с ингибированием ИЛ12 и ИЛ23 (JAK2/ГМК2-зависимые цитокины), которые вызывают патологическую активацию Th1- и Th2-типов иммунного ответа и гиперпродукции аутоантител В-клетками [120]. В настоящее время проводится серия РКИ, касающихся изучения эффективности терапии БАРИ при СКВ (фаза II – NCT02708095, фаза III: NCN03843125, NCT03616964), гигантоклеточном артериите (фаза II – NCT03026504), ревматической полимиалгии (фаза II – NCT04027101).

В заключение необходимо обратить особое внимание на новый аспект проблемы ингибирования JAK в медицине – пандемию коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [121, 122]. Установлено, что прогрессирование COVID-19, в том числе развитие тяжелых потенциально смертельных осложнений (острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность), связаны с развитием «гипериммунной» патологии, определяющейся как синдром цитокинового шторма [123–127]. Его патогенетическую основу составляет гиперпродукция широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, характеризующих активацию врожденного иммунитета, Th1- и Th17-типов иммунного ответа: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ФНО α , IP-10, ИФН α , ИФН β , МХБ1, макрофагального воспалительного белка 1 α , хемокинов (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.), клеточные эффекты многих из которых опосредуются сигнальным путем JAK-STAT. С другой стороны, следует напомнить, что ме-

ханизм заражения SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), вызывающего COVID-19, определяется рецептор-опосредованным фагоцитозом вируса, посредством ангиотензинпревращающего фермента 2 (выполняет функцию рецептора) экспрессирующегося на мембране альвеолярных эпителиальных клеток легких, а также тонкого кишечника, кровеносных сосудов и почек [128]. Одним из регуляторов эндоцитоза SARS-Cov-2 является представитель семейства NAK (Numb-associated family of protein kinases) – AP2-ассоциированная протеинкиназа 1 (AAK1). Недавно была теоретически обоснована способность БАРИ специфически связываться с AAK1, а также с другим «регулятором» эндоцитоза – циклин G-ассоциированной киназой [129, 130]. Потенциал к «двойной ингибированию» – эндоцитоза вируса и сигнализации JAK-зависимых «провоспалительных» цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе синдрома цитокинового шторма, – делают БАРИ весьма перспективным препаратом для лечения осложнений COVID-19 [131]. Тем не менее следует обратить внимание на определенные опасения, возникающие в связи с применением БАРИ при COVID-19, основанные на возможности подавления БАРИ синтеза ИФН типа I, являющегося, как уже отмечалось, важнейшим компонентом противовирусного иммунитета. Однако пик вирусной нагрузки SARS-COV-2 отмечается в ранний период инфекции, в который назначение БАРИ очевидно необоснованно, в то время как развитие осложнений COVID-19 коррелирует с выраженной гиперпродукцией ИФН α и ИФН γ , как и других JAK-STAT-зависимых цитокинов, в первую очередь ИЛ6 и ГМ-КСФ. Действительно, предварительные результаты свидетельствуют о том, что подавление ИЛ6 с использованием мАТ является перспективным методом лечения синдрома цитокинового шторма, в том числе у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [125, 131].

Таким образом, БАРИ является перспективным препаратом для лечения РА и других ИВРЗ, показания для назначения которого будут неуклонно расширяться.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы самостоятельно разработали концепцию статьи и подготовили рукопись. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
2. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409–19. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–19. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-19 (In Russ.)].
3. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):443–8. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
4. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–62. doi: 10.1038/rd.2017.201
5. Насонов ЕЛ, Лила АМ. 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 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].

6. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221 (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 (In Russ.)].
8. Markham A. Baricitinib: first global approval. *Drugs*. 2017;77(6):697-704. doi: 10.1007/s40265-017-0723-3
9. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2018;78(7):761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4
10. Choy EHS, Miceli-Richard C, Gonzalez-Gay MA, et al. The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and safety of baricitinib. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):694-704.
11. Duggan S, Keam SJ. Upadacitinib: first approval. *Drugs*. 2019;79(16):1819-28. doi: 10.1007/s40265-019-01211-z
12. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):13-25. doi: 10.1080/1744666X.2019.1544892
13. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 22. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
14. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Доступно по ссылке: <http://rheumatolog.ru> [Klinicheskie rekomendatsii. Revmatoidnyy artrit [Clinical recommendations. Rheumatoid arthritis]. Available at: <http://rheumatolog.ru>].
15. Jamilloux Y, El Mammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102390. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102390
16. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(Suppl 1):i43-i54. doi: 10.1093/rheumatology/key276
17. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
18. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298-307. doi: 10.4049/jimmunol.0902819
19. Zhang X, Chua L, Ernest C 2nd, et al. Dose/exposure-response modeling to support dosing recommendation for phase III development of Baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(12):804-13. doi: 10.1002/psp4.12251
20. Shi JG, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(12):1354-61. doi: 10.1002/jcph.354
21. Yaekura A, Morii K, Oketani Y, et al. Chronotherapy using Baricitinib attenuates collagen-induced arthritis in mice [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/chronotherapy-using-baricitinib-attenuates-collagen-induced-arthritis-in-mice/> (accessed 08.04.2020).
22. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
23. Genovese MC, Kremer JM, Kartman CE, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018;57(5):900-8. doi: 10.1093/rheumatology/kex489
24. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209821
25. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094
26. Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000410. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000410
27. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62. doi: 10.1056/NEJMoa1608345
28. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1853-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211259
29. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheum*. 2017;69(3):506-17. doi: 10.1002/art.39953
30. Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):208. doi: 10.1186/s13075-017-1410-1
31. Van der Heijde D, Durez P, Schett G, et al. Structural damage progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate, baricitinib, or baricitinib plus methotrexate based on clinical response in the phase 3 RA-BEGIN study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2381-90. doi: 10.1007/s10067-018-4221-0
32. Fleischmann R, Takeuchi T, Schiff M, et al. Efficacy and safety of long-term baricitinib with and without methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: experience with baricitinib monotherapy continuation or after switching from methotrexate monotherapy or baricitinib plus methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun 24. doi: 10.1002/acr.24007
33. Fleischmann R, Schiff M, Kvein TK, et al. THU0075 Early versus delayed start of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in a phase 3 trial of patients naXve to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:306-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.975
34. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone EC, et al. Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to non-response and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):890-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214529
35. Weinblatt ME, Taylor PC, Keystone EC, et al. Efficacy and safety of switching from Adalimumab to Baricitinib: Long-term data from phase 3 extension study in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70 Suppl. 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-switching-from-adalimumab-to-baricitinib-long-term-data-from-phase-3-extension-study-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/> (accessed 08.04.2020).
36. Van der Heijde D, Dougados M, Chen YC, et al. Effects of baricitinib on radiographic progression of structural joint damage at 1 year in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2018;4(1):e000662. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000662

37. Van Vollenhoven R, Helt C, Arora V, et al. Safety and efficacy of baricitinib in patients receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs or corticosteroids. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):525-36. doi: 10.1007/s40744-018-0128-0
38. Genovese M, Weinblatt M, Wu J, et al. Patient disease trajectories in baricitinib-2 mg-treated patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to biologic DMARDs [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl. 10). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/patient-disease-trajectories-in-baricitinib-2-mg-treated-patients-with-rheumatoid-arthritis-and-inadequate-response-to-biologic-dmards/> (accessed 08.04.2020).
39. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
40. Emery P, Tanaka Y, Cardillo T, et al. Temporary interruption of baricitinib: characterization of interruptions and effect on clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:115. Published online 2020 May 15. doi: 10.1186/s13075-020-02199-8
41. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):333-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206478
42. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate therapy: a 12-week, double-blind, randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):504-11. doi: 10.3899/jrheum.150613
43. Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE, et al. Safety and efficacy of baricitinib through 128 weeks in an open-label, longterm extension study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(1):14-21. doi: 10.3899/jrheum.161161
44. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. THU0075 Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: an update integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:308-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.691
45. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol*. 2019;46(1):7-18. doi: 10.3899/jrheum.171361
46. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):282-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000267
47. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
48. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):461-74. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
49. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: How real is the risk? *Drug Saf*. 2018;41(7):645-53. doi: 10.1007/s40264-018-0651-5
50. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(7):1042-55. doi: 10.1002/art.40841
51. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1048-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214846
52. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:513-23. doi: 10.1038/nrrheum.2013
53. O'Neill F, Charakida M, Topham E, et al. Anti-inflammatory treatment improves high-density lipoprotein function in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2017;103:766-73. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308953
54. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1430-8. doi: 10.1002/art.37916
55. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968-80. doi: 10.1002/art.23940
56. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheum*. 2015;67:616-25. doi: 10.1002/art.38974
57. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
58. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology*. 2014;53:2143-54. doi: 10.1093/rheumatology/keu224
59. Kremer JM, Genovese MC, Keystone E, et al. Effects of baricitinib on lipid, apolipoprotein, and lipoprotein particle profiles in a phase IIb study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2017;69(5):943-52. doi: 10.1002/art.40036
60. Taylor PC, Kremer JM, Emery P, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):988-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212461
61. Qiu C, Zhao X, She L, et al. Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):54. doi: 10.1186/s12944-019-0994-7
62. Otvos JD, Shalaurova I, Wolak-Dinsmore J, et al. GlycA: a composite nuclear magnetic resonance biomarker of systemic inflammation. *Clin Chem*. 2015;61:714-23. doi: 10.1373/clinchem.2014.232918
63. Ormseth MJ, Chung CP, Oeser AM, et al. Utility of a novel inflammatory marker, GlycA, for assessment of rheumatoid arthritis disease activity and coronary atherosclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:117. doi: 10.1186/s13075-015-0646-xed
64. Bartlett DB, Connelly MA, AbouAssi H, et al. A novel inflammatory biomarker, GlycA, associates with disease activity in rheumatoid arthritis and cardio-metabolic risk in BMI-matched controls. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:86. doi: 10.1186/s13075-016-0982-5
65. Connelly MA, Gruppen EG, Otvos JD, et al. Inflammatory glycoproteins in cardiometabolic disorders, autoimmune diseases and cancer. *Clin Chim Acta*. 2016;459:177-86. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.012
66. Tanaka Y, McInnes IB, Taylor PC, et al. Characterization and changes of lymphocyte subsets in baricitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: an integrated analysis. *Arthritis Rheum*. 2018;70(12):1923-32. doi: 10.1002/art.406
67. Waggoner SN, Reighard SD, Gyurova IE, et al. Roles of natural killer cells in antiviral immunity. *Curr Opin Virol*. 2016;16:15-23. doi: 10.1016/j.coviro.2015.10.008
68. Della Chiesa M, De Maria A, Muccio L, et al. Human NK cells and herpesviruses: mechanisms of recognition, response and adaptation. *Front Microbiol*. 2019;10:2297. doi: 10.3389/fmicb.2019.02297
69. Anjara P, Jiang M, Munda M. Symptomatic elevation creatine kinase following treatment of rheumatoid arthritis with baricitinib. *Clin Rheumatol*. 2020;39(2):613-4. doi: 10.1007/s10067-019-04833-6
70. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020 Mar 29:102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528

71. Fleischmann R, Alam J, Arora V, et al. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000546. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000546
72. Kremer JM, Schiff M, Muram D, et al. Response to baricitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to csDMARDs as a function of baseline characteristics. *RMD Open*. 2018;4(1):e000581. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000581
73. Combe B, Balsa A, Sarzi-Puttini P, et al. Efficacy and safety data based on historical or pre-existing conditions at baseline for patients with active rheumatoid arthritis who were treated with baricitinib. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1135-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214261
74. Huang F, Luo ZC. Risk of adverse drug events observed with baricitinib 2 mg versus baricitinib 4 mg once daily for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BioDrugs*. 2018;32(5):415-23. doi: 10.1007/s40259-018-0304-3
75. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2611-20. doi: 10.1007/s10067-018-4199-7
76. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of baricitinib 2 mg and 4 mg in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2018;77(4):335-42. doi: 10.1007/s00393-016-0254-4
77. Wu ZP, Zhang P, Bai JZ, et al. Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2449-59. doi: 10.3892/etm.2018.6495
78. Honda S, Harigai M. The safety of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar 21:1-7. doi: 10.1080/14740338.2020.1743263
79. Bae SC, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2019;78(6):559-67. doi: 10.1007/s00393-018-0531-5
80. Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy*. 2019;11(8):737-54. doi: 10.2217/imt-2018-0178
81. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2020 Feb 13. doi: 10.1007/s00393-020-00750-1
82. Ren S, Bermejo I, Simpson E, et al. Baricitinib for previously treated moderate or severe rheumatoid arthritis: an evidence review group perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):769-78. doi: 10.1007/s40273-018-0616-7
83. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 7. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653
84. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 7. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216656
85. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
86. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1391-403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328
87. Taylor PC, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 2010;38:1213-24. doi: 10.1177/147323001003800402
88. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory causes of pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:30. doi: 10.1007/s11926-016-0581-0
89. Lampa JB. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101439. doi: 10.1016/j.berh.2019.101439
90. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, et al. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: A current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36:685-95. doi: 10.1007/s00296-015-3415-x
91. Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, et al. Achieving pain control in rheumatoid arthritis with baricitinib or adalimumab plus methotrexate: results from the RA-BEAM trial. *J Clin Med*. 2019;8(6):831. doi: 10.3390/jcm8060831
92. Fautrel B, Kirkham B, Pope JE, et al. Effect of baricitinib and adalimumab in reducing pain and improving function in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity: exploratory analyses from RA-BEAM. *J Clin Med*. 2019;8(9):1394. doi: 10.3390/jcm8091394
93. Taylor P, Pope J, Ikeda K, et al. Baricitinib provides better pain relief across all disease activity levels compared with placebo and adalimumab in rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl. 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/baricitinib-provides-better-pain-relief-across-all-disease-activity-levels-compared-with-placebo-and-adalimumab-in-rheumatoid-arthritis/> (accessed 08.04.2020).
94. Busch-Dienstfertigkeit M, Gonzalez-Rodriguez S. IL-4, JAK-STAT signaling, and pain. *JAK-STAT*. 2013;2:e27638. doi: 10.4161/jkst.27638
95. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: mechanisms, metrology, and emerging targets – a focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215
96. Cook AD, Pobjoy J, Steidl S, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a key mediator in experimental osteoarthritis pain and disease development. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R199. doi: 10.1186/ar4037
97. Lee KM, Prasad V, Achuthan A, et al. Targeting GM-CSF for collagenase-induced osteoarthritis pain and disease in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(4):486-91. doi: 10.1016/j.joca.2020.01.012
98. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
99. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-27. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-27. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327 (In Russ.)].
100. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol*. 2018;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R
101. Choy EH. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1. doi: 10.1093/rheumatology/key339
102. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1

103. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537
104. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (In Russ.)].
105. Kubo S, Nakayamada S, Sakata K, et al. Janus kinase inhibitor baricitinib modulates human innate and adaptive immune system. *Front Immunol*. 2018;9:1510. doi: 10.3389/fimmu.2018.01510
106. Nielsen MA, Lomholt S, Mellekjær A, et al. Responses to cytokine inhibitors associated with cellular composition in models of immune-mediated inflammatory arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(1):3-10. doi: 10.1002/acr2.11094
107. Temmoku J, Fujita Y, Matsuoka N, et al. Uric acid-mediated inflammasome activation in IL-6 primed innate immune cells is regulated by baricitinib. *Mod Rheumatol*. 2020 Mar 30:1-6. doi: 10.1080/14397595.2020.1740410
108. Murakami K, Kobayashi Y, Uehara S, et al. A Jak1/2 inhibitor, baricitinib, inhibits osteoclastogenesis by suppressing RANKL expression in osteoblasts in vitro. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181126. doi: 10.1371/journal.pone.0181126
109. Adam S, Simon N, Steffen U, et al. JAK inhibition increases bone mass in steady-state conditions and ameliorates pathological bone loss by stimulating osteoblast function. *Sci Transl Med*. 2020;12(530). doi: 10.1126/scitranslmed.aay4447
110. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
111. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:96-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003
112. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
113. Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. Efficacy of Baricitinib in the treatment of chilblains associated with Aicardi-Goutieres syndrome, a type I interferonopathy. *Arthritis Rheum*. 2019;71(5):829-31. doi: 10.1002/art.40805
114. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
115. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 (In Russ.)].
116. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
117. Dörner T, Tanaka Y, Petri M, et al. Molecular profiling identifies immunologic subgroups and informs mechanism of action of baricitinib in SLE [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl. 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/molecular-profiling-identifies-immunologic-subgroups-and-informs-mechanism-of-action-of-baricitinib-in-sle/> (accessed 09.04.2020).
118. Kim H, Dill S, O'Brien M, et al. Preliminary response to Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl. 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/preliminary-response-to-janus-kinase-jak-inhibition-with-baricitinib-in-refractory-juvenile-dermatomyositis/> (accessed 08.04.2020).
119. Авдеева АС. ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):655-61. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661 [Avdeeva AS. IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: literature review and the authors' own data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655-61. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661 (In Russ.)].
120. Larosa M, Zen M, Gatto M, et al. IL-12 and IL-23/Th17 axis in systemic lupus erythematosus. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244(1):42-51. doi: 10.1177/1535370218824547
121. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020 Jan 16. doi: 10.1002/jmv.25678
122. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-32. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-32. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 (In Russ.)].
123. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
124. Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health. *J Interferon Cytokine Res*. 2020;40(1):19-23. doi: 10.1089/jir.2019.0085
125. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
126. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: A Storm is Raging. *J Clin Invest*. 2020 Mar 27. doi: 10.1172/JCI137647
127. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
128. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Jan 30. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
129. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
130. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
131. Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-61. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261 [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-61. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261 (In Russ.)].

Насонов ЕЛ. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Ли́ла АМ. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>