

Барцитиниб – основные результаты многолетнего использования при ревматоидном артрите

Чичасова Н.В.^{1,2}, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В обзоре представлены последние данные о длительном применении селективного ингибитора Янус-киназы (иJAK) барцитиниба (БАРИ) у больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике. Результаты многолетнего (до 9,5 года) использования БАРИ при РА свидетельствуют о том, что по эффективности он сопоставим с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и тофацитинибом или превосходит их, при этом препарат более эффективен у больных, не получавших ранее ГИБП или иJAK. Показана возможность при достижении цели терапии уменьшения дозы БАРИ до 2 мг/сут без потери эффекта у большинства пациентов и купирования обострения, возникшего на фоне уменьшенной дозы (или, при необходимости, перерыва в лечении), при возврате к полной дозе препарата. По данным регистров многих стран и открытых наблюдательных исследований, БАРИ обладает хорошей переносимостью при длительном применении, в том числе у пациентов старшего возраста, имеющих ≥ 1 фактор риска кардиоваскулярных заболеваний. Отмечена также высокая выживаемость терапии БАРИ, превышающая, по данным некоторых регистров, таковую ингибиторов фактора некроза опухоли α . На фоне приема БАРИ продемонстрировано быстрое (в течение 1–3 мес) статистически значимое уменьшение боли независимо от степени подавления активности заболевания, коррелирующее с улучшением функционального статуса и общего состояния больных. Показана также возможность подавления прогрессирования структурных повреждений у больных РА, что позволяет выбрать индивидуальную тактику ведения таких пациентов.

Ключевые слова: ингибиторы Янус-киназы; барцитиниб; генно-инженерные биологические препараты; эффективность; переносимость.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ, Ли́ла АМ. Барцитиниб – основные результаты многолетнего использования при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2024;18(4):106–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-106-114

Baricitinib: key results of long-term use in rheumatoid arthritis

Chichasova N.V.^{1,2}, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

This review presents the latest data on the long-term use of the selective Janus kinase inhibitor (JAKi) baricitinib (BARI) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in real-world clinical practice. The results of long-term use (up to 9.5 years) of BARI in RA suggest that its efficacy is comparable or even superior to that of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and tofacitinib, while the drug is more effective in patients who have not previously received bDMARDs or JAKi. It has been shown that the BARI dose can be reduced to 2 mg/day once the treatment goal has been reached in most patients without a decrease in efficacy, and that exacerbations that have occurred after reduction of the dosage (or treatment interruption) are relieved when returning to the full dose of the drug. According to data from registries from many countries and open observational studies, BARI is well tolerated during long-term use, even in elderly patients with ≥ 1 risk factor for cardiovascular disease. A high survival rate with BARI therapy has also been observed, which according to some registries exceeds that of tumor necrosis factor α inhibitors. Against the background of BARI therapy, a rapid (within 1 to 3 months) statistically significant reduction in pain has been demonstrated, regardless of the degree of suppression of disease activity, which correlates with an improvement in the functional status and general condition of patients. The possibility of suppressing the progression of structural damage in patients with RA was also demonstrated, allowing the choice of individualized tactics for the management of such patients.

Keywords: Janus kinase inhibitors; baricitinib; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; efficacy; tolerability.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV, Lila AM. Baricitinib: key Results of long-term use in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):106–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-106-114

Барicitиниб (БАРИ) – пероральный селективный ингибитор Янус-киназа (иJAK) JAK1/JAK2 с меньшим сродством к JAK3 и тирозинкиназе. В настоящее время иJAK, таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), прочно вошли в арсенал фармакологических средств для лечения ревматоидного артрита (РА). В 2021 г. были опубликованы результаты консенсуса европейских экспертов по использованию препаратов этой группы, основные его принципы представлены в табл. 1 [1].

Таблица 1. Результаты консенсуса европейских экспертов по лечению иJAK пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями

Table 1. Results of the European expert consensus on the treatment of patients with immune-mediated inflammatory diseases with iJAK

Основные принципы	Процент согласия	Уровень согласия (LoA)
A. Начало терапии иJAK и цель лечения, которая должна быть достигнута, основываются на совместном решении пациента и врача. Это требует полной информированности пациента о потенциальной пользе и риске терапии	100	10
B. Подходы к лечению пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями должны соответствовать международным и национальным рекомендациям (алгоритмам) по ведению этих заболеваний	92	9,5
C. Рекомендации, которые следует учитывать при начале терапии иJAK, не содержат информации о том, когда следует их использовать в алгоритме лечения, а, скорее, являются попыткой помочь клиницисту после принятия решения о назначении этих препаратов	92	9,5
D. Эти рекомендации касаются конкретных (но не всех) аспектов, связанных с применением терапии иJAK, поэтому клиницисту следует дополнительно ознакомиться с информацией о препарате, относящейся к конкретному заболеванию	88	9,8

БАРИ одобрен в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом (МТ) для лечения взрослых пациентов с активным РА средней тяжести и тяжелого течения. Он сдерживает развитие рентгенологических изменений, обеспечивает улучшение клинических и лабораторных параметров, а также показателей, которые оценивают сами пациенты. В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) было доказано, что в группах пациентов с недостаточным ответом на классические синтетические базисные противовоспалительные препараты (ксБПВП), включая МТ, и на ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) БАРИ был статистически значимо более эффективен, чем плацебо и адалимумаб [2–5], и имел равнозначную или более высокую эффективность по сравнению с другими таргетными препаратами, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и тофацитиниб (ТОФА). В соответствии с последними рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. БАРИ и другие иJAK применяются во второй линии терапии РА, как и ГИБП [6].

В настоящее время появились данные о длительном использовании БАРИ в реальной клинической практике, в частности о его эффективности и безопасности при многолетнем лечении в сравнении с ГИБП различного механизма действия. Эти данные легли в основу настоящего сообщения.

Обобщенные результаты продленных фаз (LTE) изучения БАРИ (до 9,5 года) представлены в исследовании RA-BEYOND [7–10]. В него были включены пациенты, первоначально рандомизированные в исследования RA-BEGIN [4], RA-BEAM [3] или RA-BUILD [2]. В RA-BUILD пациенты, завершившие курс до 24-й недели, были включены в LTE и получали БАРИ в дозе 4 или 2 мг/сут; в RA-BEAM пациенты, завершившие 52-ю неделю, также были включены в LTE и

получали БАРИ в дозе 4 мг/сут. Показатели эффективности оценивались как доли пациентов, наблюдавшихся в течение 7 лет (364 нед) и достигших низкой активности заболевания (HA3): SDAI (Simplified Disease Activity Index) ≤ 11 , DAS28-CPB (Disease Activity Score 28, включая уровень СРБ) $\leq 3,2$, CDAI (Clinical Disease Activity Index) ≤ 10 , а также ремиссии: SDAI $\leq 3,3$, DAS28-CPB $< 2,6$, CDAI $\leq 2,8$ и HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) $\leq 0,5$. Данные исследования RA-BEYOND продемонстрировали сохраняю-

щуюся эффективность терапии и поддержание физических функций на протяжении 7 лет на фоне применения БАРИ у пациентов с недостаточным эффектом ксБПВП (рис. 1).

Длительное лечение, как правило, сопряжено с необходимостью прерывания терапии по организационным причинам, из-за потребности в хирургическом вмешательстве или из-за нежелательных явлений (НЯ). Возникает вопрос: не приведут ли перерывы в лечении к выраженному обострению болезни? Анализ фазы III исследования БАРИ (RA-BEAM, RA-BUILD и RA-BEACON) [2–4] показал, что 8,5–18,1% пациентов прерывали лечение в течение 24 нед, наиболее часто по причине НЯ (79,2–91,9%), при этом перерыв в лечении длился менее 2 нед и, как правило, отмечался в первые 2 мес лечения БАРИ у пациентов, не получавших МТ; первое прерывание лечения наблюдалось в сред-

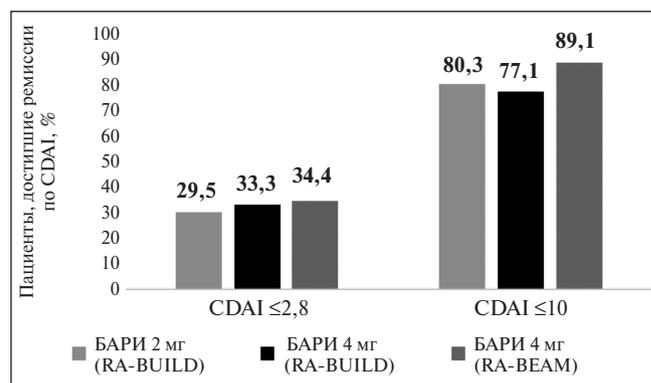


Рис. 1. Долгосрочная (в течение 7 лет) эффективность БАРИ при РА (RA-BEYOND) [8, 10]

Fig. 1. Long-term efficacy of BARI in RA over 7 years (RA-BEYOND) [8, 10]

нем через 4–5 мес [11]. Во время кратковременных перерывов в приеме БАРИ симптомы РА усиливались у многих пациентов: более чем у 59% больных увеличилась продолжительность утренней скованности и у 86–90% — ее тяжесть, нарастали усталость и боль в суставах. В то же время ухудшение было незначительным — увеличение длительности утренней скованности не превышало 30 мин, а других параметров — 2 баллов. После возобновления лечения БАРИ состояние пациентов улучшалось. НЯ обычно были кратковременными и не влияли на долгосрочную эффективность терапии. Хотя НЯ и являлись наиболее частой причиной прерывания лечения БАРИ, они редко повторялись после возобновления приема препарата [11].

ACR (American College of Rheumatology) [12] и EULAR [6] рекомендуют рассмотреть возможность снижения дозы базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у пациентов, достигших стойкой ремиссии. Результаты долгосрочного исследования RA-BEYOND показали, что у пациентов с устойчивой НАЗ или ремиссией РА, получавших БАРИ в дозе 4 мг/сут в течение ≥ 15 мес или снизивших дозу до 2 мг/сут, сохранялись достигнутая НАЗ (у 80% больных при приеме дозы 4 мг/сут и у 67% — 2 мг/сут) и ремиссия (у 40% больных — 4 мг/сут и у 33% — 2 мг/сут) [13]. Снижение дозы до 2 мг/сут приводило к невыраженному, но статистически значимому увеличению активности заболевания через 12, 24 и 48 нед, наблюдались также более ранние и частые рецидивы по сравнению с использованием дозы 4 мг/сут (у 23% больных при приеме дозы 4 мг/сут, а у 37% — 2 мг/сут; $p=0,001$). В то же время у пациентов, получавших БАРИ в дозе 2 мг/сут, реже встречались инфекции, в том числе несерьезные, чем у тех, кто продолжал принимать препарат в дозе 4 мг/сут [13]. В целом исследование RA-BEYOND показало, что БАРИ в дозе 2 мг/сут обеспечивал приемлемую эффективность, и только 1 из 5 пациентов вернулся к дозе 4 мг/сут, что обеспечило такой же контроль заболевания, как до снижения дозы [13]. Это может представлять особый интерес при лечении пациентов с риском осложнений.

Возможность проведения длительной терапии у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет была оценена в когортном европейском исследовании RA-BE-REAL [14]. В это исследование было включено 1008 пациентов различного возраста, начавших лечение БАРИ в дозе 4 или 2 мг/сут (группа А) или другими тсБПВП/ГИБП (группа В), у которых проводилась оценка эффективности и выживаемости терапии. Через 2 года среди пациентов моложе 65 лет, получавших БАРИ, иФНО α и ГИБП с другим механизмом действия (ДМД, или не иФНО α), прекратили лечение 31,1; 54,7 и 47,6% соответственно, а в возрасте старше 65 лет — 28,4; 65,6 и 44,0%. У пациентов с опытом лечения тсБПВП/ГИБП моложе 65 лет отмена терапии зафиксирована в 47,9; 59,0 и 65,5% случаев, а в возрасте старше 65 лет — в 42,0; 78,3 и 66,7% соответственно (рис. 2). Эффективность БАРИ в зависимости от возраста пациентов и предшествующей терапии

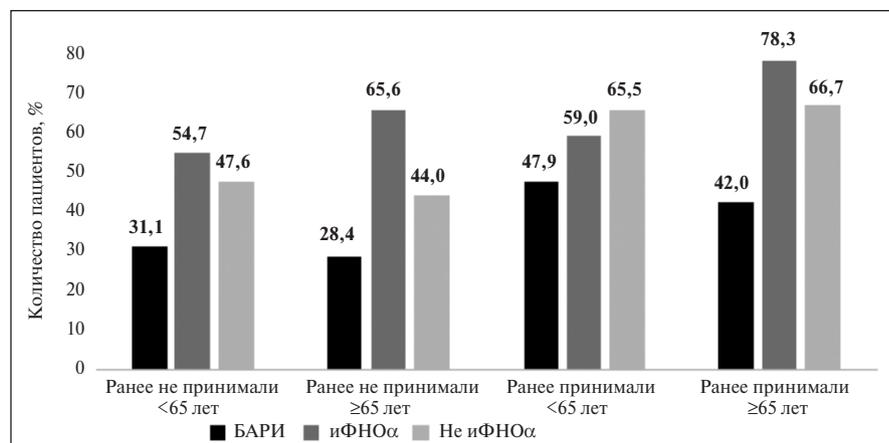


Рис 2. Прекращение приема БАРИ у пациентов с РА в зависимости от возраста и предшествующего лечения тсБПВП/ГИБП: 2-летние данные европейского когортного исследования RA-BE-REAL [14]

Fig. 2. Discontinuation of BARI in patients with RA depending on age and previous treatment with tsDMARDs/bDMARDs: 2-year data from the European cohort study RA-BE-REAL [14]

(процент больных, достигших НАЗ или ремиссии РА по CDAI) представлена на рис. 3.

Эффективность и безопасность БАРИ в реальной клинической практике оценивались в открытых исследованиях и по данным регистров ряда стран. На конгрессе EULAR 2023 г. были продемонстрированы результаты сравнения эффективности БАРИ и иФНО α у 109 больных РА с недостаточным ответом на ксБПВП. Исходные клинические и демографические характеристики больных не различались (табл. 2) [15]. В этой работе БАРИ не только не уступал иФНО α , но и превосходил их по частоте ответа ACR50 через 12 нед у пациентов с рефрактерным к ксБПВП РА, а доля больных, достигших ремиссии через 12 нед, при использовании БАРИ была статистически значимо выше, чем при назначении иФНО α : 74 и 46% соответственно ($p<0,001$).

Анализ эффективности БАРИ у пациентов, вошедших в Британский регистр BSRBR-RA ($n=561$), был проведен в зависимости от линии терапии (не получавшие ранее ГИБП и после их неэффективности), дозы БАРИ (2 или 4 мг/сут), пола и возраста (моложе или старше 65 лет) и при монотерапии БАРИ в сравнении с комбинированной терапией [16]. Было показано, что более 60% пациентов продолжали прием БАРИ в течение 540 дней. Большая выживаемость терапии БАРИ отмечалась у пациентов, не получавших тсБПВП/ГИБП, и при назначении препарата в дозе 4 мг/сут, меньшая к 12 мес — у женщин и пациентов более старшего возраста. Наиболее распространенной причиной отмены БАРИ были НЯ (у 57 и 32 пациентов через 6 и 12 мес соответственно). В целом первые годы применения БАРИ в Великобритании показали, что значительная доля больных продолжала лечение через 6 и 12 мес и при этом наблюдалось снижение активности РА. Примечательно, что БАРИ хорошо зарекомендовал себя в качестве монотерапии, обеспечивая возможность лечения пациентов с непереносимостью ксБПВП.

При объединении 19 регистров европейских стран — «Сотрудничество JAK-pot» — был проведен сравнительный анализ эффективности и выживаемости терапии иФНО α , абатацепта (АБЦ), ингибиторов ИЛ6 (иИЛ6) и иJAK [17]. В итоговый анализ были включены данные 17 регистров,

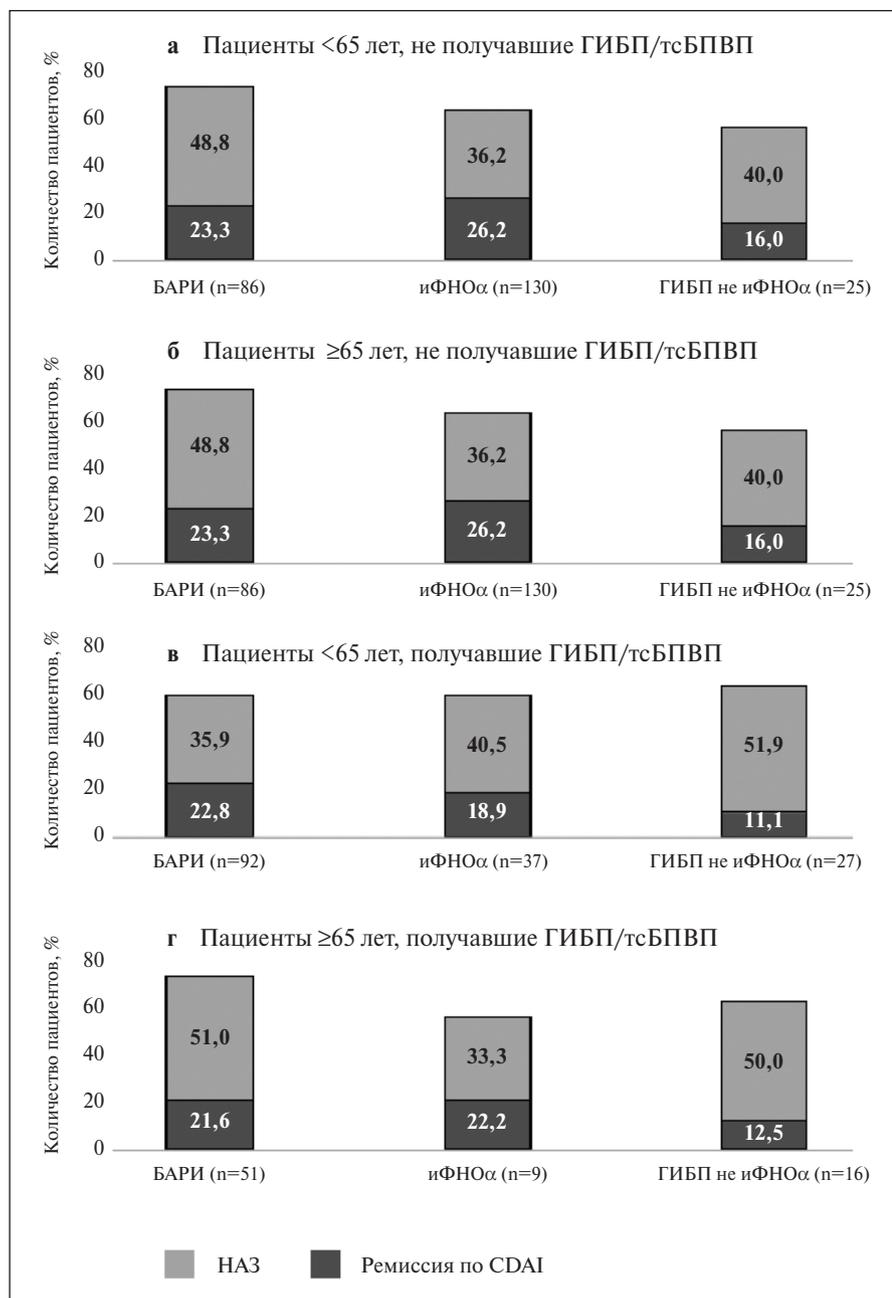


Рис. 3. Частота ремиссии/НАЗ по CDAI на фоне терапии БАРИ у пациентов с РА в зависимости от возраста и предшествующего лечения: 2-летние данные европейского когортного исследования RA-BE-REAL

Fig. 3. Remission rate/low disease activity according to CDAI during BARI therapy in patients with RA depending on age and prior treatment: 2-year data from the European cohort study RA-BE-REAL

так как в 2 регистрах были представлены только общие сведения о больных. Всего проанализировано 20 837 курсов лечения: 11 376 – иФНОα, 1877 – АБЦ, 2517 – иИЛ6 и 5067 – иЯК. Возраст пациентов составлял в среднем 56,8 года, средняя продолжительность заболевания – 10,2 года, преобладали пациенты с серопозитивным РА (80%), женщины (78%) и пациенты с умеренной активностью заболевания к началу лечения. В 41% курсов лечения иЯК применялся БАРИ и в 59% – ТОФА. Пациенты, которым назначали иФНОα, были моложе, имели меньшую продолжительность

заболевания, меньший предыдущий опыт применения ГИБП/тсБПВП и реже получали монотерапию иФНОα. иЯК и иИЛ6 чаще назначались в качестве монотерапии, а иЯК чаще, чем иФНОα и иИЛ6, – после нескольких неудач лечения ксБПВП или тсБПВП. Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, серопозитивности и активности РА. Существенных различий в частоте ответа через 1 год между иЯК, иИЛ6 и иФНОα не наблюдалось (разница в частоте достижения НАЗ по индексу CDAI на фоне терапии иИЛ6 по сравнению с иФНОα, а также на фоне лечения иЯК по сравнению с иФНОα составила 0,9%, а разница в частоте достижения ремиссии – 0,3%). Причинами отмены препарата, по данным всех 17 регистров, были либо недостаточный эффект, либо развитие НЯ.

При анализе причин прекращения лечения (данные JAK-rot 2022 г.) не выявлено различий по любой причине между иФНОα и АБЦ, в то время как иИЛ6 и иЯК реже, чем иФНОα, отменялись из-за неэффективности, но несколько чаще – из-за НЯ. Женский пол увеличивал риск прекращения терапии из-за НЯ, но не из-за неэффективности или других причин. С возрастом также увеличивался риск прекращения терапии из-за НЯ, но снижался риск ее отмены из-за неэффективности и других причин [17].

В 2023 г. были опубликованы дополненные данные JAK-rot об оценке отмены терапии ГИБП или иЯК из-за НЯ [18]. Из 46 913 включенных в анализ курсов лечения в 12 523 использовались иЯК (в 43% – БАРИ, в 40% – ТОФА, в 15% – упадацитиниб, в 2% – филготиниб), в 23 391 – иФНОα и в 10 999 – ГИБП с ДМД. Скорректированный показатель риска прекращения лечения в зависимости от НЯ был аналогичным для иФНОα и иЯК, но более высоким для ГИБП с ДМД, чем для иЯК, ниже для иФНОα, чем для ТОФА, но выше, чем для БАРИ (1,15; 95% доверительный интервал, ДИ 1,01–1,30), и ниже для иФНОα, чем для ТОФА, у пациентов старше 65 лет, имевших ≥1 сердечно-сосудистый фактор риска. Следует отметить, что исходные параметры больных, которым был назначен БАРИ, указывали на более рефрактерное течение заболевания по сравнению с таковым у пациентов, которые получали ТОФА. В целом по переносимости иЯК не уступали иФНОα и ГИБП с ДМД.

Эти данные имеют важное значение, так как в последние рекомендации EULAR [6] были внесены дополнения по оценке риска непереносимости при необходимости назначать

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

иJAK, основанные на данных исследования ORAL Surveillance [19], показавшего большую частоту развития значимых кардиоваскулярных осложнений (major adverse cardiovascular events, MACE) и малигнизации на фоне приема ТОФА по сравнению с иФНОα. Существует несколько возможных объяснений различий между данными наблюдательных исследований и РКИ ORAL Surveillance. Во-первых, крайне важно подчеркнуть, что наблюдение ORAL было конкретно нацелено на определенные НЯ (кардиоваскулярные и онкологические), а изучение данных в JAK-pot – на оценку переносимости лечения, т. е. на более широкий охват различных вариантов состояния пациентов: от «не очень хорошего самочувствия» до тяжелых НЯ. Следовательно, этот основной результат – прекращение лечения из-за НЯ – отражает более субъективный спектр реакций пациента по сравнению с наблюдением ORAL. Во-вторых, в качестве основного результата при анализе данных регистров учитывалось прекращение терапии из-за НЯ, хотя в реальной практике всегда существует вероятность того, что на решение о прекращении терапии также влияют другие причины, такие как недостаточная эффективность, даже если зарегистрированной причиной отмены препарата было НЯ. Наконец, возможно, что частота НЯ увеличивается только у пожилых пациентов с определенными факторами риска, а не в общей популяции. Это последнее объяснение подтверждается результатами анализа данных, включавшего исключительно пациентов старше 65 лет, имевших ≥1 фактор сердечно-сосудистого риска: и в исследовании ORAL безопасность лечения снижалась в группах высокого риска, к которому, например, относится атеросклероз [20] или курение [21] в анамнезе.

В реальной практике на основании данных исследования JAK-pot у больных из 14 регистров РА со всей Европы, Турции и Канады, принимавших иJAK, иФНОα и ГИБП с ДМД, были оценены MACE – развитие инсульта, инфаркта миокарда и транзиторной ишемической атаки во время лечения и в течение 3 мес после его прекращения, за исключением ритуксимаба (РТМ), для которого этот срок составлял 1 год [22]. Показатели MACE были рассчитаны на 1000 пациенто-лет. Субанализ был проведен среди пациентов 50 лет и старше, имевших ≥1 фактор сердечно-сосудистого риска, по аналогии с исследованием ORAL Surveillance [19]. В исследовании JAK-pot, включающем 14 регистров РА и все доступные в настоящее время иJAK в этих странах, не обнаружено значительно более высокого риска развития MACE у пациентов с РА, использующих иJAK, по сравнению с иФНОα.

Такие же результаты были получены при сравнении частоты развития MACE на фоне лечения иJAK и иФНОα и у пациентов, включенных в германский регистр RAVBIT: не найдено доказательств повышенного риска развития MACE при терапии иJAK по сравнению с терапией иФНОα, хотя пациенты в группе иJAK были старше и имели большую

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, получавших иФНОα или БАРИ

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients treated with TNFα inhibitors or BARI

Показатель	иФНОα (n=102)	БАРИ (n=97)	p
Возраст, M±SD	55,2±13,4	54,8±12,0	0,833
Женский пол, n (%)	68 (66,7)	62 (63,9)	0,796
Длительность РА, годы	2,0	2,0	0,178
Эрозии суставов, n (%)	19 (18,6)	13 (13,4)	0,537
АЦПП+, n (%)	65 (63,7)	79 (72,2)	0,262
РФ+, n (%)	67 (65,7)	66 (66,0)	0,576
DAS28-СОЭ, M±SD	4,41±1,06	4,43±1,14	0,919
DAS28-СРБ, M±SD	4,17±1,02	4,12±1,07	0,741
КВЗ, n (%)	28 (27,5)	21 (21,6)	0,432
Курение, n (%)	25 (24,5)	22 (23,2)	0,963
Курение в анамнезе, n (%)	39 (38,2)	36 (37,9)	

Примечание. M – среднее значение; SD – среднее квадратичное отклонение; КВЗ – кардиоваскулярные заболевания.

продолжительность заболевания [23]. Во французской когорте (n=15 835) риск MACE в группах, получавших иJAK (БАРИ и ТОФА, n=8481) и адалимумаб (n=7354), был одинаково невысоким (относительный риск, ОР 1,0; 95% ДИ 0,7–1,5; p=0,99), также не был значимым риск венозной тромбоэмболии (ОР 1,1; 95% ДИ 0,7–1,6; p=0,63) [24]. При этом результаты оказались сопоставимыми у пациентов 65 лет и старше, имевших ≥1 фактор сердечно-сосудистого риска.

По объединенным данным регистров Швеции изучались результаты лечения пациентов с РА, которые получали БАРИ (n=1420), ТОФА (n=316), АБЦ (n=1050), иИЛ6 (n=1849), РТМ (n=11 101) или иФНОα (n=16 036) с января 2017 г. по ноябрь 2019 г. и наблюдались в течение как минимум 1 года [25]. БАРИ показал более высокую продолжительность терапии и общий эквивалентный или лучший ответ на лечение по сравнению с ГИБП и ТОФА. Так как результаты лечения по критериям EULAR и частота достижения ремиссии по CDAI существенно не различались, видимо, большая выживаемость терапии БАРИ определяется его лучшей переносимостью. Также у больных, включенных в швейцарский регистр SCOM-RA (273 пациента получали БАРИ, 154 – другие тсБВП, 47 – иФНОα и 318 – ГИБП с ДМД), БАРИ продемонстрировал значительно более высокую эффективность, чем иФНОα или ГИБП с ДМД, как у больных, не получавших ранее ГИБП, так и в группе в целом [26]. Согласно данным реальной практики применения БАРИ у 446 пациентов с РА в Италии (11 центров), выживаемость терапии была выше у серопозитивных пациентов с РА, не использовавших ранее ГИБП [27].

Анализ безопасности лечения БАРИ в условиях реальной практики был проведен также у 4731 пациентов из 851 медицинского центра в Японии: начальная доза препарата у 3058 больных составляла 4 мг/сут, у 1661 – 2 мг/сут; 1059 (22,38%) пациентов были старше 75 лет, а 3362 (71,06%) ранее получали ГИБП; общий период наблюдения – 1863,14 года; 1174 (24,82%) пациента прекратили прием БАРИ до 24-й не-

дели, в основном из-за недостаточной эффективности ($n=478$; 10,10%). НЯ зарегистрированы у 1271 (26,87%) пациента, в том числе серьезные — у 203 (4,29%); смерть — у 18 (0,38%). Частота опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*, HZ), нарушений функции печени и серьезных инфекций составила 3,09; 2,77 и 1,90% соответственно. Злокачественные новообразования диагностированы у 17 (0,36%) пациентов, серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события — у 7 (0,15%). Среди больных, у которых имелись данные об эффективности терапии, 27% достигли ремиссии на 24-й неделе [28].

Данные шведского регистра ARTIS (35 000 назначений таргетных препаратов) подтверждают, что тсБПВП, используемые в настоящее время для лечения РА, имеют приемлемые профили безопасности, во многом схожие с соответствующими показателями для ГИБП, но существуют различия в отношении переносимости и развития инфекций. У пациентов с РА, получавших тсБПВП/ГИБП, зафиксировано увеличение числа серьезных инфекций более чем в 2 раза и HZ — более чем в 3 раза по сравнению с общей популяцией. Так, при назначении БАРИ и ТОФА частота развития HZ была в 4 раза выше, чем у пациентов, получающих этанерцепт.

Вопрос о смене препаратов вследствие неэффективности или непереносимости нередко вызывает трудности в клинической практике: использовать препарат с ДМД или из той же лекарственной группы? Недавно был проведен еще один анализ данных JAK-rot, в котором сообщалось о сравнительной эффективности смены иJAK на ГИБП у пациентов с РА после недостаточного эффекта первого иJAK [29, 30]. Встречаются ситуации, когда ревматологу нужно решать вопрос о смене препарата, при этом причина переключения на другой вид терапии (первичная или вторичная неэффективность, НЯ или серьезные НЯ и т. д.) в значительной степени влияет на выбор следующей молекулы. При первичной неэффективности (или недостаточной эффективности), скорее всего, клиницист решит заметить препарат с ДМД. Но в таких случаях практикующим врачам трудно определить, является ли первичная неэффективность следствием появления нейтрализующих антител к препарату, отсутствия приверженности лечению или гетерогенности РА. В обсуждаемый анализ было включено 2000 пациентов с РА, у которых терапия первым иJAK не была успешной и которые были переведены либо на другой иJAK ($n=365$), либо на ГИБП ($n=1635$). Первичным результатом было продолжение приема препарата, оценивались также связь причины прекращения второго курса лечения с причиной отмены первого иJAK и динамика индекса активности заболевания (CDAI). Пациенты, нуждавшиеся в изменении терапии, были старше и ранее получали большее число БПВП. Обе стратегии продемонстрировали сходные показатели удержания на терапии после 2 лет наблюдения. Однако, по данным скорректированного анализа, перевод на другой иJAK приводил к более высоким показателям удержания на терапии ($p=0,04$). Когда первый иJAK был отменен из-за НЯ, увеличивалась вероятность того, что и второй иJAK будет отменен по той же причине. Улучшение CDAI с течением времени было сходным при обеих стратегиях. Эти данные показали, что после неудачи с первым иJAK переход на другой иJAK или на ГИБП, по-видимому, будет иметь одинаковую эффективность. Следует соблюдать осторожность, если причиной отмены первого иJAK было НЯ. Таким образом, необходимо тщательно оценивать соотношение потенциальной пользы и риска при

смене терапии, учитывая данные исследования ORAL Surveillance, показавшего, что ТОФА обуславливает небольшое, но статистически значимое повышение риска кардиоваскулярных осложнений и злокачественных новообразований по сравнению с иФНОα у пациентов с активным РА при добавлении его к МТ, причем различия становятся очевидными только примерно через 1,5 года [19].

Представляет интерес анализ данных об использовании БАРИ в различных линиях терапии, что во многом зависит от национальных предпочтений. Так, в Италии БАРИ в первой и второй линиях лечения применялся очень редко (3,7–4,3%) [31, 32]. В OPAL сообщалось, что в Австралии ($n=45\ 317$) БАРИ более часто назначался во второй-шестой линиях [33]. В Швеции он ($n=1420$) чаще использовался в качестве терапии второй-третьей линией, а ТОФА — в более поздних линиях [25]. В общенациональных регистрах Дании DANBIO и DERMbio ($n=5104$) всего 3,3% пациентов, применявших БАРИ, не получали ранее ГИБП [34]. Доля таких пациентов была несколько выше в Швейцарии ($n=273$, 17%) [35]. В японском многоцентровом регистре 29% больных получали БАРИ в первой линии терапии [36]. Среди европейских пациентов из многонациональной RA-BE-REAL-когорты ($n=509$), получавших БАРИ, 48,1% не использовали ранее ГИБП [37]. В регистре BSRBR-RA из Великобритании таких пациентов было 28% ($n=443$) [38], в испанском исследовании ORBIT-RA — 22%, а во второй-третье-четвертой линиях и более БАРИ назначался 24,2; 17,0 и 36,8% больных соответственно. Интересно, что в другом локальном регистре, в Испании ($n=40$), у 24 (60%) пациентов БАРИ применяли в первой линии (до ГИБП) [39]. Данные использования БАРИ в реальной клинической практике свидетельствуют о том, что при назначении препарата в первой линии его эффективность выше, хотя следует учитывать гетерогенность групп сравнения.

В австралийском исследовании ORAL сопоставлялась эффективность БАРИ и иФНОα, а также монотерапии или комбинированной с ксБПВП терапии БАРИ при назначении в первой линии у больных, ранее не получавших ГИБП/тсБПВП [40]. В общей сложности 545 пациентам была назначена терапия БАРИ в первой линии, в том числе 118 — в качестве монотерапии и 427 — в сочетании с ксБПВП. 3500 пациентов получали в первой линии иФНОα. Больные, которым был назначен БАРИ, были старше и имели большую продолжительность заболевания, по остальным демографическим и клиническим параметрам, частоте использования различных сопутствующих препаратов, включая ГК, группы не различались. В этом сравнительном анализе длительность лечения при наблюдении до 2 лет была значимо больше при назначении БАРИ в первой линии по сравнению с иФНОα ($p=0,02$), хотя разница составила всего 1 мес, что клинически не значимо. Не выявлено различий в продолжительности монотерапии БАРИ по сравнению с комбинированной терапией ($p=0,60$).

Хорошо известно, что выживаемость терапии при РА во многом зависит от контроля боли и общего самочувствия пациента. В последний систематический обзор, посвященный использованию БАРИ в реальной клинической практике, было включено 14 исследований, в которых оценивалось его влияние на боль [41]. Во всех исследованиях отмечено высокозначимое уменьшение боли к 6 и 12 мес, а в европейской когорте RA-BE-REAL — превосходство БАРИ в отно-

шении подавления боли по сравнению с другими тсБПВП и ГИБП [14, 42]. В многоцентровом итальянском исследовании (n=446) [27] терапия БАРИ приводила к значительному уменьшению боли уже через 3 мес с нарастанием эффекта при продолжении лечения, что согласуется с данными РКИ. Улучшение было сходным в группах монотерапии и комбинированной терапии, но более выраженное уменьшение боли отмечалось при использовании БАРИ в первой линии (до назначения других тсБПВП или ГИБП). В другом наблюдении, в котором БАРИ назначали в дозе 4 мг/сут после неудачи терапии хотя бы одним иФНОα [43], отмечено значимое снижение боли в первые недели лечения, хотя по данным УЗИ с использованием энергетического доплера (ежемесячно оценивались 44 сустава) значимое уменьшение гиперплазии синовии (p=0,0002) и общего счета изменений (p<0,001) зарегистрировано после 6 мес терапии. Эти исследования подтверждают, что обезболивающий эффект БАРИ реализуется независимо от подавления воспаления в синовиальной оболочке. Следовательно, помимо уменьшения боли при подавлении активности воспаления, имеется прямое центральное воздействие на восприятие боли [8, 44].

Общая оценка активности заболевания пациентом (ООАП) использовалась в ряде открытых наблюдательных работ. В исследовании RA-BE-REAL через 6 мес после начала лечения (n=1074) отмечалось снижение ООАП в среднем на 2,3 балла по сравнению с исходным уровнем на фоне применения БАРИ (n=509; монотерапия – у 51% пациентов). Среднее изменение значимо не отличалось от такового у пациентов, получавших другие тсБПВП/ГИБП [42]. При назначении БАРИ французским пациентам (n=55; монотерапия – у 45%), независимо от того, проводилась или не проводилась ранее терапия ГИБП, а также МТ, ООАП по визуальной аналоговой шкале снизилась примерно с 70 до 30 мм в течение 3 мес лечения, что сопровождалось уменьшением боли и улучшением других клинических параметров (число болезненных и число припухших суставов, утренняя скованность) [45]. В японской когорте (n=32) лечение БАРИ привело к раннему снижению ООАП, причем статистически значимое ее снижение по сравнению с исходным уровнем после первого месяца лечения зафиксировано у пациентов, как не применявших ГИБП (с $49,9 \pm 18,6$ до $21,2 \pm 17,6$ мм), так и применявших их ранее (с $66,6 \pm 25,2$ до $25,4 \pm 24,3$ мм; p<0,001), но при продолжении лечения более выраженное снижение ООАП через 3 и 6 мес отмечалось у больных, не получавших ранее ГИБП [46]. В другом исследовании у японских пациентов (n=59; у 47,5% – монотерапия) с неадекватным ответом на ксБПВП или их непереносимостью ООАП и выраженность боли на фоне лечения БАРИ также значительно уменьшились в течение 4 нед, и достигнутое улучшение сохранялось на протяжении всего последующего наблюдения [28]. В целом исследования показали, что уменьшение боли и ООАП регистрировалось при использовании БАРИ как в первой линии, так и после предшествующего лечения тсБПВП/ГИБП.

Клинические наблюдения в реальной практике продемонстрировали, что назначение БАРИ приводило к значимому улучшению функциональной способности больных в ранние сроки терапии – через 3–6 мес [25, 37, 42, 46, 47], а в когорте японских пациентов – уже после 1-го месяца лечения [46], и подчас это улучшение было более выраженным, чем при

использовании иФНОα [25, 48]. Интересны данные японских авторов [49], оценивавших функциональный статус у больных (n=67), у которых БАРИ был отменен при достижении НАЗ по CDAI (n=23), по сравнению с пациентами, продолжившими прием этого препарата (n=28). Авторы не отметили статистически значимой разницы по HAQ-DI, хотя его медиана после прекращения лечения увеличилась на 0,17 (т. е. у ряда больных функция может ухудшиться). Повторное назначение БАРИ позволило вернуться к НАЗ и улучшить функциональный статус.

Важное место при оценке эффективности фармакотерапии РА занимает способность препарата подавлять прогрессирование структурных повреждений. Известно, что ранняя контролируемая терапия в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) [50] приводит к замедлению прогрессирования эрозивного артрита в суставах кистей и стоп. Развитие деструкции суставов ассоциируется с большей выраженностью синовиального воспаления, более активного у больных, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [51]. Однако анализ терапии таргетными препаратами (тсБПВП и ГИБП) в 10 странах в исследовании RA-BODAM (n=511) показал, что более строгое следование принципам T2T не привело к меньшему прогрессированию рентгенологических изменений. Способность БАРИ подавлять деструкцию при РА была доказана в РКИ [9]. Тщательный анализ динамики структурных повреждений в зависимости от степени подавления активности РА [52] выявил, что БАРИ и в монотерапии, и в комбинации с МТ, даже при сохранении умеренной или высокой активности РА, способствовал подавлению структурного прогрессирования, более выраженному при его назначении в комбинации с МТ. Эти данные имеют большое практическое значение, так как торможение структурного прогрессирования независимо от активности заболевания может обеспечить среднесрочную и долгосрочную профилактику инвалидизации у пациентов, которые не могут достичь ремиссии/НАЗ или которым требуется больше времени для достижения такой цели. Это имеет еще одно значение для клинициста: соблюдение принципов T2T требует быстрой смены препарата, если цель лечения (ремиссия или НАЗ) не достигнута. Однако, когда состояние пациента последовательно улучшается на фоне приема БАРИ, хотя еще и не в желаемой степени [6], то решение об изменении лечения может быть отложено на некоторое время, поскольку не нужно опасаться прогрессирования повреждения суставов и, следовательно, необратимой потери функции.

Таким образом, многолетний опыт применения БАРИ при активном РА в условиях реальной клинической практики показал его высокую эффективность и при предшествующей неэффективности ксБПВП, тсБПВП и ГИБП, и в качестве препарата первой линии таргетной терапии с большей эффективностью у пациентов, ранее не получавших тсБПВП или ГИБП. Отмечена высокая безопасность БАРИ при длительном использовании, в том числе в отношении кардиоваскулярных и онкологических осложнений, при отсутствии новых НЯ. Продемонстрировано быстрое уменьшение боли, также важными являются данные о подавлении прогрессирования структурных повреждений даже в период, когда не достигнута ремиссия или НАЗ.

1. Nash P, Kerschbaumer A, Dorner T, et al. Points to consider for the treatment of immunemediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398. Epub 2020 Nov 6.
2. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094. Epub 2016 Sep 29.
3. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
4. 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 Rheumatol.* 2017 Mar;69(3):506-517. doi: 10.1002/art.39953. /N
5. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Mar 31;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
6. Smolen J, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10.
7. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: an updated integrated safety analysis. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jun;2(6):e347-e357. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30032-1.
8. Taylor PC, Laedermann C, Alten R, et al. A JAK Inhibitor for Treatment of Rheumatoid Arthritis: The Baricitinib Experience. *J Clin Med.* 2023 Jul 6;12(13):4527. doi: 10.3390/jcm12134527.
9. Van der Heijde D, Kartman CE, Xie L, et al. Baricitinib inhibits structural joint damage progression in patients with rheumatoid arthritis – a comprehensive review. *Arthritis Res Ther.* 2021 Jan 4;23(1):3. doi: 10.1186/s13075-020-02379-6.
10. Caporali R, Aletaha D, Sanmartin R, et al. POS0701 Long-term efficacy of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis who have had inadequate response to csDMARDs: Results from RA-beyond up to 7 years of treatment. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl.1):630-631. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4546
11. 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 May 15; 22(1):115. doi: 10.1186/s13075-020-02199-8.
12. Fraenkel L, Bathon JM, Bryant R, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Jul;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596. Epub 2021 Jun 8.
13. 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 Feb;78(2):171-178. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271. Epub 2018 Sep 7.
14. Alten R, Burmester GR, Edwards CE, et al. POS0848. Discontinuation and effectiveness of baricitinib in rheumatoid arthritis according to patient age and prior treatment: 2-year data from the European cohort of the RA-BE-REAL study. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(suppl1):724-725. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.2554
15. Voshaar MO, Klooster PT, Tedjo D, et al. Baricitinib versus TNF-inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to csDMARDs: 12 weeks results of a pragmatic, multicenter, open label, noninferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(Suppl 1):713. doi:10.1136/annrheumdis-2023-eular.4317
16. Edwards CJ, Mount J, Meeks A, et al. Characteristics of patients initiating treatment with baricitinib and outcomes at follow-up: analysis of BSRBR-RA Registry data. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Oct 3;62(10):3400-3408. doi: 10.1093/rheumatology/kead074.
17. Lauper K, Iudici M, Mongin D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAKpot' collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2022 Oct;81(10):1358-1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586. Epub 2022 Jun 15.
18. Aymon R, Mongin D, Bergstra SA, et al. Evaluation of discontinuation for adverse events of JAK inhibitors and bDMARDs in an international collaboration of rheumatoid arthritis registers (the 'JAK-pot' study). *Ann Rheum Dis.* 2024 Mar 12;83(4):421-428. doi: 10.1136/ard-2023-224670.
19. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.
20. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):119-129. doi: 10.1136/ard-2022-222259. Epub 2022 Sep 22.
21. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):901-910. doi: 10.1136/ard-2022-223715. Epub 2023 Mar 17.
22. Aymon R, Mongin D, Bergstra SA, et al. Incidence of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with JAK-inhibitors compared to bDMARDs: data from an international collaboration of registries (the "JAK-POT" study). *Ann Rheum Dis.* 2023;82(Suppl 1):143-145. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.660
23. Meissner Y, Albrecht R, Kekow J, et al. Risk of cardiovascular events under Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: observational data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(Suppl 1):86-87. Doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.779.
24. Hoisnard L, Vegas P, Dray-Pira R, et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):182-188. doi: 10.1136/ard-2022-222824. Epub 2022 Oct 5.
25. Barbulescu A, Askling J, Chatzidionysiou K, et al. Effectiveness of baricitinib and tofacitinib compared with bDMARDs in RA: results from a cohort study using nationwide Swedish register data. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Oct 6;61(10):3952-3962. doi: 10.1093/rheumatology/keac068.
26. Gilbert B, Courvoisier D, Mongin D, et al. Real world effectiveness of baricitinib in the Swiss rheumatoid arthritis register (SCOM-RA). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):577-578. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1781.
27. Guidelli GM, Viapiana O, Luciano N, et al. Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Jul-Aug;39(4):868-873. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/pudtpo. Epub 2020 Dec 18.
28. Takagi M, Atsumi T, Matsuno H, et al. Safety and effectiveness of baricitinib for rheumatoid arthritis in Japanese clinical practice: 24-week results of all-case post-marketing surveillance. *Mod Rheumatol.* 2023 Jul 4;33(4):647-656. doi: 10.1093/mr/roac089.
29. Pope JE, Fleischmann RM. Jack pot! What can we learn about registries with respect to treatment cycling in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):161-163. doi: 10.1136/ard-2022-223071. Epub 2023 Jan 6.

30. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gomez-Reino J, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question — data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):175-181. doi: 10.1136/ard-2022-222835. Epub 2022 Sep 13.
31. Perrone V, Losi S, Rogai V, et al. Real-world analysis of therapeutic patterns in patients affected by rheumatoid arthritis in Italy: a focus on baricitinib. *Rheumatol Ther.* 2020 Sep;7(3):657-665. doi: 10.1007/s40744-020-00218-3. Epub 2020 Jul 18.
32. Perrone V, Losi S, Rogai V, et al. Treatment patterns and pharmacoutilization in patients affected by rheumatoid arthritis in Italian settings. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 26;18(11):5679. doi: 10.3390/ijerph18115679.
33. Littlejohn G, Smith T, Tymms K, et al. THU0209 Uptake of Janus kinase inhibitors for management of rheumatoid arthritis in Australia. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):329. Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5055.
34. Egeberg A, Rosenø NAL, Aagaard D, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis — a nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2022 Apr;53:151979. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151979. Epub 2022 Feb 9.
35. Gilbert B, Courvoisier D, Mongin D, et al. POS0668 Real world effectiveness of baricitinib in the Swiss Rheumatoid Arthritis Register (SCQM-RA). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):577-578. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.1781.
36. Takahashi N, Asai S, Kobayakawa T, et al. Predictors for clinical effectiveness of baricitinib in rheumatoid arthritis patients in routine clinical practice: Data from a Japanese multicenter registry. *Sci Rep.* 2020 Dec 14;10(1):21907. doi: 10.1038/s41598-020-78925-8.
37. <https://acrabstracts.org/abstract/a-multi-national-prospective-observational-study-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-receiving-baricitinib-targeted-synthetic-or-biologic-disease-modifying-therapies-6-month-effectiveness-and-pat/>
38. Page J, Kearsley-Fleet L, Davies R, et al. AB0434 Early experience with JAK inhibitor prescribing in the uk: results from the British Society For Rheumatology Biologics Register For Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):1680. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.508.
39. Rosas J, Senabre-Gallego JM, Soler GS, et al. AB0442 Response to baricitinib in patients with rheumatoid arthritis with failure to conventional synthetic DMARD and/or biological DMARD: data from a local registry. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):1684. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.3820.
40. Ciciriello S, Littlejohn G, Treuer T, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Baricitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis in the Australian OPAL Data Set. *ACR Open Rheumatol.* 2023 Jul;5(7):345-353. doi: 10.1002/acr2.11577. Epub 2023 Jun 12.
41. Hernandez-Cruz B, Kiltz U, Avouac J, et al. Systematic Literature Review of Real-World Evidence on Baricitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2023 Dec;10(6):1417-1457. doi: 10.1007/s40744-023-00591-9. Epub 2023 Sep 16.
42. Alten R, Burmester GR, Matucci Cerinic M, et al. POS0666 A multinational, prospective, observational study in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib, targeted synthetic or biologic disease-modifying therapies: 12 month time to discontinuation, effectiveness and patient reported outcome data from the European cohort. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):606-607. doi:10.1136/annrheumdis-2022-eular.265.
43. Baldi C, Falsetti P, Conticini E, et al. POS0661 Rapid response to baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate and at least one biologic DMARD: a clinical and power doppler ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):573. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.1007.
44. 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 Jun 12;8(6):831. doi: 10.3390/jcm8060831.
45. Depez V, Le Monnier L, Sobhy-Daniel JM, et al. Therapeutic maintenance of baricitinib and tofacitinib in real life. *J Clin Med.* 2020 Oct 16;9(10):3319. doi: 10.3390/jcm9103319.
46. Torikai E, Suzuki D. THU0196 Efficacy and safety up to 24 weeks of baricitinib for Japanese patients with rheumatoid arthritis in real world multicenter clinical data. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):375-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4496.
47. Cometi L, Bruni C, Tofani L, et al. AB0256 Baricitinib (BARI) versus biologics impact on steroid tapering in rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):1154-5. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.1343.
48. Yoshii I, Sawada N, Chijiwa T. AB0383 Comparison of efficacy and safety in jak inhibitor due to a difference of selectivity — tofacitinib vs baricitinib. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):1318-1319. doi:10.1136/annrheumdis-2022-eular.129.
49. Torikai E, Hirano Y, Suzuki D, Kanayama Y. FRI0137 Discontinuation of baricitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice; a multicenter observational study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):651. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.1546.
50. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
51. Sepriano A, van Dijk B, Ramiro S, et al. Distinction and prognosis of early arthritis phenotypes: an analysis in three European cohort. *RMD Open.* 2023 Nov;9(4):e003611. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003611.
52. Lopez-Romero P, de la Torre I, Haladyj E, et al. Baricitinib further enhances disease-modifying effects by uncoupling the link between disease activity and joint structural progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 May;81(5):622-631. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221323. Epub 2022 Feb 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.05.2024/19.07.2024/22.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чичасова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

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