

Барицитиниб при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: объединенный анализ общей когорты пациентов и подгруппы пациентов с трудно поддающейся лечению формой заболевания, по данным Московского регистра

Гаврикова Ю.А.^{1,3}, Долгов В.В.^{1,3}, Симонова Е.Н.¹, Загребнева А.И.^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³Россия, 115184, Москва, ул. Большая Татарская, 30

Барицитиниб (БАРИ) широко применяется при ревматоидном артрите (РА), однако данные реальной практики о его месте в терапии и эффективности у больных с трудно поддающимся лечению (D2T) РА ограничены.

Цель исследования – оценить клинико-демографические характеристики больных РА, в том числе из подгруппы D2T РА, результаты использования БАРИ в рутинной практике, в разных линиях терапии (ЛТ) и стратегиях переключений, а также его стероидсберегающий эффект.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ включенных в Московский регистр пациентов с иммуновоспалительными/аутоиммунными заболеваниями, наблюдавшихся с 19.08.2021 по 26.12.2024, которым был назначен БАРИ. Проанализированы данные трех визитов – В1–В3 (с интервалом в 6 мес). Конечными точками исследования были изменение DAS28-СОЭ/СРБ, CDAI/SDAI, числа болезненных (ЧБС) и числа припухших (ЧПС) суставов, общей оценки активности болезни больным и врачом; доли пациентов с ремиссией и низкой активностью болезни; числа больных, получавших глюкокортикоиды (ГК) и метотрексат (МТ), а также дозы ГК и МТ. Проанализирована терапия, которую больные получали на момент исследования, а также предшествовавшая терапия; отдельно проведен анализ подгруппы D2T РА.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 188 больных (82% женщин), средний возраст – 56,0±12,1 года, медиана длительности РА – 11 (7–18) лет. Средняя длительность наблюдения составила 12,6 (2,3–29,7) мес. Интервалы между визитами достигали в среднем 6,5 мес. В подгруппу D2T РА вошли 17 (9%) больных. БАРИ назначался как препарат 1-й ЛТ у 62,2% пациентов, 2-й ЛТ – у 14,9%, 3-й ЛТ – у 22,9%; 62,2% больных ранее не получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), 37,8% – были переключены на БАРИ с ГИБП или тсБПВП. К В3 при использовании БАРИ в 1-й ЛТ медиана DAS28-СОЭ снизилась с 3,4 до 3,1 (-8,8%; $p < 0,05$), во 2-й ЛТ – с 3,3 до 2,9 (-12,1%), в 3-й ЛТ – с 4,1 до 2,9 (-29,3%), медиана DAS28-СРБ – соответственно на 6,9; 6,9 и 24,1%. Максимальное снижение индексов активности отмечалось после переключений с ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 6: медиана DAS28-СОЭ уменьшалась с 4,02 до 2,99 (-25,6%; $p = 0,0174$), CDAI – с 14,47 до 10,88 (-24,8%). Минимальное уменьшение индексов зафиксировано после предшествующей терапии ингибиторами Янус-киназ (иЯК). У таких пациентов DAS28-СОЭ снизился в среднем на 3,0%, а CDAI увеличился на 9,1%. В группе D2T РА отмечено значимое уменьшение ЧПС (-74,1%) и ЧБС (-59,6%), $p < 0,05$ при клинически заметном, но статистически незначимом снижении DAS28-СОЭ (-18,3%), DAS28-СРБ (-23,8%), CDAI (-34,6%), SDAI (-39,4%). К В3 у 52,1% ($p < 0,05$) пациентов удалось уменьшить дозу (21,7%) или полностью отменить (30,4%) ГК; доза МТ и доля получавших его больных также снизились.

Заключение. В реальной практике терапия БАРИ обеспечивала снижение активности РА в разных ЛТ и стероидсберегающий эффект. Даже у пациентов с D2T РА отмечено клинически значимое уменьшение активности артрита. Наиболее благоприятные результаты при переключении отмечались у пациентов, ранее получавших иИЛ6, тогда как у больных, использовавших иЯК, эффект БАРИ ограничен, что связано со сменой механизма действия при назначении другого препарата. Полученные данные нуждаются в подтверждении в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; трудно поддающийся лечению ревматоидный артрит; барицитиниб; реальная клиническая практика; ингибиторы Янус-киназ; стероидсберегающий эффект.

Контакты: Елена Игоревна Загребнева; alrheumo@mail.ru

Для цитирования: Гаврикова ЮА, Долгов ВВ, Симонова ЕН, Загребнева АИ. Барицитиниб при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: объединенный анализ общей когорты пациентов и подгруппы пациентов с трудно поддающейся лечению формой заболевания, по данным Московского регистра. Современная ревматология. 2026;20(1):98–105. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-98-105>

Baricitinib in rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: pooled analysis of the overall patient cohort and a subgroup of patients with difficult-to-treat disease according to the Moscow registry

Gavrikova Yu.A.^{1,3}, Dolgov V.V.^{1,3}, Simonova E.N.¹, Zagrebneva A.I.^{1,2}

¹Moscow Clinical Scientific Center, Hospital №52, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department, Moscow
¹3, Pekhotnaya Street, Moscow 123182, Russia; ²41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia;
³30, Bolshaya Tatarskaya Street, Moscow 115184, Russia

Baricitinib (BARI) is widely used in rheumatoid arthritis (RA); however, real-world data on its place in therapy and efficacy in patients with difficult-to-treat (D2T) RA are limited.

Objective: to assess the clinical and demographic characteristics of patients with RA, including those in the D2T RA subgroup, the outcomes of BARI use in routine practice across different lines of therapy (LT) and switching strategies, as well as its steroid-sparing effect.

Material and methods. A retrospective analysis was performed of patients included in the Moscow registry of immune-mediated inflammatory/autoimmune diseases who were followed up from 19.08.2021 to 26.12.2024 and were prescribed BARI. Data from three visits (V1–V3) with a 6-month interval were analyzed. Study endpoints were changes in DAS28-ESR/CRP, CDAI/SDAI, tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC), patient and physician global assessment of disease activity; the proportion of patients in remission and with low disease activity; the number of patients receiving glucocorticoids (GCs) and methotrexate (MTX), as well as GCs and MTX doses. Current therapy at the time of the study and prior therapy were analyzed; a separate analysis was performed for the D2T RA subgroup.

Results and discussion. The study included 188 patients (82% women); mean age was 56.0±12.1 years; median RA duration was 11 (7–18) years. The mean follow-up duration was 12.6 (2.3–29.7) months. The intervals between visits averaged 6.5 months. The D2T RA subgroup included 17 (9%) patients. BARI was prescribed as 1st LT in 62.2% of patients, as 2nd LT in 14.9%, and as 3rd LT in 22.9%; 62.2% of patients had not previously received biologic DMARDs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), whereas 37.8% were switched to BARI from bDMARDs or tsDMARDs. By V3, with BARI used as 1st LT, the median DAS28-ESR decreased from 3.4 to 3.1 (-8.8%; $p<0.05$); as 2nd LT, from 3.3 to 2.9 (-12.1%); and as 3rd LT, from 4.1 to 2.9 (-29.3%); the median DAS28-CRP decreased by 6.9%, 6.9%, and 24.1%, respectively. The greatest reduction in activity indices was observed after switching from interleukin-6 inhibitors (IL-6i): the median DAS28-ESR decreased from 4.02 to 2.99 (-25.6%; $p=0.0174$) and CDAI from 14.47 to 10.88 (-24.8%). The smallest decrease in indices was recorded after prior therapy with Janus kinase inhibitors (JAKi). In such patients, DAS28-ESR decreased on average by 3.0%, while CDAI increased by 9.1%. In the D2T RA group, a significant reduction in SJC (-74.1%) and TJC (-59.6%) was noted ($p<0.05$), with a clinically noticeable but statistically non-significant decrease in DAS28-ESR (-18.3%), DAS28-CRP (-23.8%), CDAI (-34.6%), and SDAI (-39.4%). By V3, in 52.1% of patients ($p<0.05$) it was possible to reduce the GCs dose (21.7%) or discontinue GCs completely (30.4%); the MTX dose and the proportion of patients receiving it also decreased.

Conclusion. In real-world practice, BARI therapy provided a reduction in RA activity across different LT and demonstrated a steroid-sparing effect. Even in patients with D2T RA, a clinically meaningful decrease in arthritis activity was observed. The most favorable switching outcomes were noted in patients previously treated with IL-6i, whereas in patients who had used JAKi, the effect of BARI was limited, which is associated with a change in the mechanism of action when another drug is prescribed. These findings require confirmation in prospective studies.

Keywords: rheumatoid arthritis; difficult-to-treat rheumatoid arthritis; baricitinib; real-world clinical practice; Janus kinase inhibitors; steroid-sparing effect.

Contact: Alena Igorevna Zagrebneva; alrheumo@mail.ru

For citation: Gavrikova YuA, Dolgov VV, Simonova EN, Zagrebneva AI. Baricitinib in rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: pooled analysis of the overall patient cohort and a subgroup of patients with difficult-to-treat disease according to the Moscow registry. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):98–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-98-105>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся персистирующим синовитом, прогрессирующим поражением суставов и внесуставными проявлениями, что приводит к снижению качества жизни и инвалидизации. Современные рекомендации указывают на необходимость применения стратегии Treat-to-Target с ранним назначением базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и последовательной эскалации терапии с учетом эффективности, безопасности, предпочтений пациента и стоимости [1].

У части больных формируется трудно поддающийся лечению (difficult-to-treat, D2T) РА. Его определение, разработанное экспертами EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) в 2021 г. [1], включает неэффективность по крайней мере двух ГИБП/таргетных синтетических (тс) БПВП с разным механизмом действия, высокую/умеренную активность болезни и/или необходимость в поддерживающих дозах глюкокортикоидов (ГК) при исключении псевдорезистентности. Частота D2T РА, по данным когортных и регистровых исследований, составляет от 5 до 20%, что отражает гетерогенность популяции и вы-

сокий неудовлетворенный спрос на эффективные стратегии лечения [1, 2].

Ингибиторы Янус-киназы (иJAK) заняли важное место в лечении РА благодаря быстрому противовоспалительному эффекту и удобству перорального приема. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) RA-VEAM иJAK1/2 барицитиниб (БАРИ) продемонстрировал превосходство над плацебо и большую эффективность по сравнению с адалимумабом (АДА) по ряду клинических параметров, включая ответ по критериям ACR (American College of Rheumatology) и подавление рентгенологического прогрессирования [3].

Данные реальной клинической практики, в том числе мультицентровые наблюдения и систематические обзоры [4], дополняют результаты РКИ, подтверждая эффективность и профиль безопасности БАРИ. Одновременно в международных рекомендациях отмечается необходимость минимизации дозы и поэтапной отмены ГК при достижении стойкой ремиссии/низкой активности заболевания (НАЗ), а растущий объем доказательств, полученных в реальной практике [1], указывает на возможный стероидсберегающий эффект терапии иJAK.

Цель настоящей работы – по данным Московского регистра иммуновоспалительных/аутоиммунных заболеваний о применении БАРИ в общей когорте пациентов с РА и в подгруппе больных D2T РА уточнить место препарата в терапии РА, оценить результаты переключения пациентов после разных вариантов предшествующей терапии и влияние на потребность в ГК в условиях реальной клинической практики [1].

Материал и методы. *Дизайн исследования и источник данных.* Проведен ретроспективный когортный анализ данных регистра. В анализ включали пациентов с РА, начавших терапию БАРИ в реальной клинической практике с 19.08.2021 по 26.12.2024. Наблюдение предусматривало минимум три визита (с интервалом в 6 мес) с документированием клинико-лабораторных показателей и сопутствующей терапии.

Этические аспекты. Исследование представляет собой вторичный анализ полностью обезличенных данных регистра, полученных в рамках рутинной медицинской практики. Никаких вмешательств, изменения тактики лечения, дополнительного контакта с пациентами или доступа к персональным идентификаторам не осуществлялось. Обработка и анализ данных выполнялись в соответствии с регламентом и политиками регистра, а также применимыми нормами защиты данных; публикуются лишь агрегированные результаты.

В силу характера исследования (вторичное использование обезличенных данных регистра, минимальный риск, отсутствие доступа к персональным данным и взаимодействия с участниками) отдельного одобрения этического комитета и получения индивидуального информированного согласия не требовалось, что соответствует действующим правилам использования данных регистра. Работа проведена с учетом принципов Хельсинкской декларации и рекомендаций STROBE для наблюдательных исследований.

Критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше; верифицированный диагноз РА по критериям ACR/EULAR; начало терапии БАРИ в рутинной практике; наличие минимум трех визитов наблюдения (V1–V3) с заполненными ключевыми полями.

К подгруппе D2T РА относили пациентов с неэффективностью ≥ 2 ГИБП/тсБПВП с разным механизмом дей-

ствия и/или необходимостью в поддерживающих дозах ГК (в эквиваленте $\geq 7,5$ мг/сут преднизолона) при сохраняющейся активности заболевания и исключении псевдорезистентности (несоблюдение режима, сопутствующие факторы и т.п.).

Переменные и определение показателей. Анализировали демографические характеристики (возраст, пол) пациентов и длительность заболевания. Серологический статус определяли по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) как положительный/отрицательный. Коморбидность фиксировали по наличию в регистровых полях артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), ожирения и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Учитывали число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов из 28, а также интенсивность боли, общую оценку активности заболевания врачом (ОАЗВ) и пациентом (ОАЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см). В качестве лабораторных маркеров использовали СОЭ и уровень СРБ. Активность болезни оценивали с помощью индексов DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СОЭ), DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Анализировали количество и классы ГИБП/тсБПВП, применявшихся до назначения БАРИ: ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 6, ритуксимаб (РТМ), абатацепт (АБЦ), другие ингибиторы Янус-киназы (иJAK), а также режим лечения (монотерапия или комбинация с БПВП), дозы ГК в пересчете на преднизолон и метотрексат (МТ) во время V1–V3.

Конечные точки. Первичной конечной точкой в общей когорте было изменение DAS28-СОЭ от V1 к V3. К вторичным конечным точкам относили изменения DAS28-СРБ, CDAI и SDAI; динамику ЧПС, ЧБС, ОАЗВ, ОАЗП, доли больных с ремиссией и НАЗ по DAS28-СОЭ/СРБ к V2 и V3; числа пациентов, получающих ГК, и их дозу, а также частоту применения и среднюю дозу МТ; зависимость результатов лечения от характера предшествующей терапии, своевременной (≤ 1 года от момента манифестации до диагноза) и поздней диагностики. Отдельно выполнялся анализ подгруппы D2T РА с теми же клинико-лабораторными параметрами и оценкой потребности в сопутствующей терапии.

Статистическая обработка данных. Все статистические расчеты выполнялись в R (R Foundation for Statistical Computing). Количественные переменные описывали средним арифметическим и стандартным отклонением ($M \pm SD$) при распределении, близком к нормальному, либо медианой с интерквартильным интервалом ($Me [25\text{-й}; 75\text{-й перцентили}]$) при распределении, отличном от нормального; категориальные – частотами и долями. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Сравнение показателей между V1 и V3 проводили с помощью парного t-теста (при нормальном распределении) или критерия Уилкоксона для связанных выборок (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения частот применяли критерий Макнемара, а при анализе более чем двух визитов – Q-тест Кохрена. Коррекцию множественных сравнений выполняли методом Бенджамини–Хохберга (FDR 5%). В расширенном анализе, при достаточном объеме данных, для оценки динамики ин-

дексов использовались линейные смешанные модели (со случайными эффектами), а факторов достижения ремиссии и НАЗ к В3 – логистическая регрессия с включением ковариат: линия терапии (ЛТ), предшествующий класс, режим (монотерапия/комбинация), своевременная диагностика (≤ 1 год) и исходный уровень индекса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Размер выборки. В анализ включено 188 пациентов, начавших терапию БАРИ (общая когорта), 17 из них соответствовали критериям D2T РА. Когорты определялись данными регистра без априорного расчета мощности; интерпретация результатов для малочисленных подгрупп, в частности D2T РА, и отдельных классов предшествующей терапии носила поисковый характер.

Результаты. Базовые характеристики общей когорты пациентов приведены в табл. 1. Средняя длительность наблюдения после назначения терапии БАРИ составила 382 дня (~12,6 мес).

Подгруппа D2T РА. В подгруппе D2T РА ($n=17$) преобладали женщины (14, 82,4%). Из 17 пациентов 13 (76,5%) были серопозитивны по РФ, 15 (88,2%) – по АЦЦП, двойная серопозитивность по РФ и АЦЦП отмечена у 13 (81,3% среди тех, у кого были доступны результаты обоих тестов). В возрасте моложе 45 лет было 23,5% больных, 45–59 лет – 35,3% и 60–74 лет – 41,2%, что типично для популяции D2T РА с длительным течением и многократной предшествующей терапией.

Диагнозы по МКБ-10 распределились следующим образом: M05.3 – серопозитивный РА с системными проявлениями (вовлечение других органов и систем) имелся у 35,3% пациентов; M05.8 – другие серопозитивные формы РА (варианты серопозитивного РА, не уточненные в подрубриках) – у 47,1% и M06.0 – серонегативный РА – у 17,6%.

Таблица 1. Основные характеристики общей когорты пациентов ($n=188$)
Table 1. Main characteristics of the overall patient cohort ($n=188$)

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	56,0 \pm 12,1
Женщины, n (%)	154 (82)
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [7,0; 18,0]
РФ+, n (%)	134 (92) из 146
АЦЦП+, n (%)	171 (92) из 186
D2T РА, n (%)	17 (9)
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 4]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1]
Боль по ВАШ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [3,0; 5,0]
DAS28-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,9 [2,3; 3,5]
DAS28-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,8; 4,2]
СДАИ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [7,0; 16,0]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,8 [8,0; 16,4]
СД/ожирение/АГ/ИБС, %	6,9/32/23/25
ЛТ БАРИ: 1/2/ ≥ 3 , %	62,2/14,9/22,9
Предшествующая терапия ГИБП/тс БПВП, n (%)	71 (37,8)
Сопутствующая терапия на момент включения МТ/ЛЕФ/ССЗ/ГКХ/ГК, n	51/37/21/23/13

Примечание. Процент больных рассчитан от числа протестированных.

Коморбидная нагрузка была высокой и практически универсальной: у всех больных диагностированы ИБС, СД и ожирение, в 94,1% случаев – ХОБЛ, в 64,7% – АГ. Такой профиль (высокая доля серопозитивности/двойной серопозитивности + системные проявления и тяжелая коморбидность) указывает на активный и резистентный фенотип заболевания, характерный для D2T РА, и обуславливает повышенные требования к мониторингу безопасности и сопутствующей терапии на фоне таргетного лечения.

Таблица 2. Динамика индексов активности в общей когорте пациентов от В1 к В3 ($n=188$)
Table 2. Changes in activity indices in the overall patient cohort from V1 to V3 ($n=188$)

Показатель	В1	В2	В3
DAS28-СРБ:			
$M \pm SD$	3,01 \pm 1,05 ($n=185$)	2,75 \pm 1 ($n=186$)	2,73 \pm 0,96 ($n=176$)
Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,94 [2,28; 3,55] ($n=185$)	2,68 [1,94; 3,36] ($n=186$)	2,69 [2,01; 3,26] ($n=176$)
DAS28-СОЭ:			
$M \pm SD$	3,55 \pm 1,14 ($n=140$)	3,28 \pm 1,1 ($n=150$)	3,32 \pm 1,1 ($n=141$)
Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,8; 4,2] ($n=140$)	3,2 [2,58; 3,92] ($n=150$)	3,2 [2,55; 3,84] ($n=141$)
СДАИ:			
$M \pm SD$	12,58 \pm 8,31 ($n=185$)	11,17 \pm 7,11 ($n=186$)	11,07 \pm 8,06 ($n=176$)
Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [7; 16] ($n=185$)	10 [6; 14] ($n=186$)	10 [6; 14] ($n=176$)
SDAI:			
$M \pm SD$	13,39 \pm 8,7 ($n=185$)	11,61 \pm 7,33 ($n=186$)	11,54 \pm 8,25 ($n=176$)
Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,77 [8; 16,39] ($n=185$)	10,11 [7; 14,08] ($n=186$)	10 [6,23; 14,6] ($n=176$)

Таблица 3. Динамика активности РА на фоне лечения в общей когорте пациентов, n (%)
Table 3. Changes in RA activity during treatment in the overall patient cohort, n (%)

Показатель	n	Активность РА				
		ремиссия	низкая	умеренная	высокая	ремиссия+низкая
DAS28-СРБ:						
B1	185	69 (37,3)	52 (28,1)	57 (30,8)	7 (3,8)	121 (65,4)
B2	186	85 (45,7)	45 (24,2)	51 (27,4)	5 (2,7)	130 (69,9)
B3	176	80 (45,5)	45 (25,6)	49 (27,8)	2 (1,1)	125 (71)
DAS28-СОЭ:						
B1	140	28 (20)	27 (19,3)	73 (52,1)	12 (8,6)	55 (39,3)
B2	150	40 (26,7)	35 (23,3)	66 (44,0)	9 (6,0)	75 (50,0)
B3	141	38 (27)	32 (22,7)	64 (45,4)	7 (5)	70 (49,6)
СDAI:						
B1	185	6 (3,2)	81 (43,8)	78 (42,2)	20 (10,8)	87 (47,0)
B2	186	10 (5,4)	95 (51,1)	70 (37,6)	11 (5,9)	105 (56,5)
B3	176	10 (5,7)	96 (54,5)	60 (34,1)	10 (5,7)	106 (60,2)
SDAI:						
B1	185	7 (3,8)	79 (42,7)	85 (45,9)	14 (7,6)	86 (46,5)
B2	186	11 (5,9)	94 (50,5)	71 (38,2)	10 (5,4)	105 (56,5)
B3	176	9 (5,1)	94 (53,4)	65 (36,9)	8 (4,5)	103 (58,5)

Место БАРИ в алгоритме терапии. БАРИ назначался преимущественно в 1-й ЛТ (n=117, 62,2%); 28 (14,9%) больных получали его во 2-й ЛТ, 43 (22,9%) – в ≥3. У 117 (62,2%) пациентов лечение ГИБП/тсБПВП ранее не проводилось; 71 (37,8%) пациенту БАРИ был назначен после предшествующей таргетной терапии. В этой группе 28 больных получали ранее иФНОα, 15 – иИЛ6: 8 – РТМ, 7 – АБЦ, 9 – иJAK, 2 – прочие/неуточненные ГИБП/тсБПВП и у 2 больных соответствующей информации нет.

Динамика активности РА в общей когорте. В общей когорте отмечено снижение значений стандартных индексов активности (DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, СDAI и SDAI) от В1 к В3 (табл. 2).

На фоне терапии отмечалось увеличение числа больных с ремиссией и НАЗ (табл. 3).

Доля пациентов с ремиссией или НАЗ увеличилась по СDAI с 47,0% на момент В1 до 60,2% к В3; по SDAI – с 46,5 до 58,5%; по DAS28-СОЭ – с 39,3 до 49,6%; по DAS28-СРБ – с 65,4 до 71,0%. Изменения были статистически значимыми для DAS28-СОЭ (p=0,045), СDAI (p=0,003) и SDAI (p=0,005), но не для DAS28-СРБ (p=0,277).

Подгруппы по предшествующим классам терапии. В субанализах по предшествующим классам терапии динамика

Таблица 4. Подгруппы пациентов в зависимости от предшествующей терапии разными классами ГИБП/тсБПВП
Table 4. Patient subgroups according to prior therapy with different classes of bDMARDs/tsDMARD

Предшествующая терапия	DAS28-СОЭ, Ме		Δ, %	СDAI, Ме		Δ, %
	В1	В3		В1	В3	
Без ГИБП/тсБПВП	3,54	3,39	-4,2	12,82	11,25	-12,2
иФНОα	3,74	3,40	-9,1	12,56	10,76	-14,3
иИЛ6	4,02	2,99	-25,6	14,47	10,88	-24,8
АБЦ	3,77	3,18	-15,6	10,67	8,92	-16,4
иJAK	3,69	3,58	-3,0	11,40	12,44	+9,1
РТМ	4,06	3,35	-17,5	14,00	11,00	-21,4

активности заболевания на фоне лечения БАРИ оказалась неоднородной и зависела от механизма действия препарата, с которого проводилось переключение.

В целом снижение DAS28-СОЭ к В3 наблюдалось во всех подгруппах, однако выраженность эффекта варьировалась от минимальной после применения иJAK до максимальной после терапии иИЛ6. Сходные закономерности отмечались и при оценке СDAI.

Наиболее заметное улучшение зафиксировано у пациентов, переключенных на БАРИ после иИЛ6 (p=0,0174). Это может отражать комплементарность путей JAK/STAT и ИЛ6-зависимого воспаления: при недостаточной эффективности иИЛ6 переход на иJAK обеспечивает более широкий контроль цитокиновых каскадов и подавление активности заболевания. Дополнительным объяснением служит более высокая исходная активность (например, по DAS28-СОЭ), что дает больший «потенциал» для абсолютного снижения, однако достигнутая динамика выглядит существенной и в относительных величинах.

При переключении на БАРИ после терапии иФНОα и АБЦ отмечено устойчивое, хотя и умеренное, улучшение (табл. 4). Снижение индексов активности в реальной практике у части больных соответствует клинически значимой положительной динамике и подтверждает рациональность смены механизма действия при недостаточном ответе на предыдущую терапию ГИБП. Схожая по масштабу динамика выявлена и в подгруппе, ранее получавшей РТМ, что указывает на целесообразность переключения на иJAK после анти-В-клеточной терапии.

Иная картина наблюдалась при переключении с одного иJAK на другой. Зарегистрированное при этом минимальное снижение активности может указывать на истощение потенциала эффективности у части пациентов и/или на более тяжелый фенотип с множе-

ственной резистентностью, который чаще попадает в этот сценарий. Эти данные поддерживают тактику смены механизма действия при недостаточном ответе на предшествующий иЯК вместо повторного назначения препарата того же класса.

У пациентов, не получавших ранее ГИБП/тсБПВП, изменения были наименьшими в относительных величинах. Это может объясняться более низкой исходной активностью (эффект «низкого потолка»), более ранним достижением целевого состояния к промежуточным визитам, а также параллельной деэскалацией сопутствующей терапии (например, ГК), что может частично нивелировать «видимое» уменьшение активности заболевания.

Следует учитывать ряд факторов, способных влиять на сопоставимость подгрупп: различия в исходной активности и длительности заболевания, неодинаковое использование БПВП и ГК, размер подгрупп и несбалансированность ковариат, а также множественные сравнения и ограниченная мощность анализа для отдельных траекторий (особенно иЯК→иЯК и пост-ИЛ6). В связи с этим результаты, кроме случая с иИЛ6 (для которого подтверждена статистическая значимость), следует трактовать прежде всего как описательные, но клинически ориентирующие: после неудачи иИЛ6 целесообразен переход на иЯК; после неудачи иЯК предпочтительна смена механизма действия.

Оптимизация сопутствующей терапии. К В3 более чем у половины пациентов (52,1%) оказалось возможным снизить дозу ГК (21,7%) или отменить их (30,4%), одновременно отмечалось уменьшение доли больных, получавших МТ, и его дозы как в общей когорте, так и в подгруппе D2T PA.

Подгруппа D2T PA: клиническая эффективность. В подгруппе D2T PA на фоне терапии БАРИ зафиксировано статистически значимое уменьшение показателей активности заболевания, при этом не отмечено статистически значимой динамики суммарных индексов (вероятно, вследствие малой мощности анализа). ОА3В и ОА3П также снизились (в обоих случаях на 17,5%; табл. 5).

Обсуждение. Основные результаты. В нашей когорте пациентов БАРИ обеспечил клинически значимое снижение активности РА, а в ряде случаев и возможность деэскалации сопутствующей терапии (в том числе ГК). Эти данные согласуются с результатами РКИ RA-VEAM, в котором БАРИ превосходил плацебо и демонстрировал преимущество по ряду параметров по сравнению с АДА [3]. Данные реальной клинической практики, в частности многоцентровые когортные исследования и обзоры, также подтверждают эффективность БАРИ и удержание на терапии этим препаратом [5, 6].

Стратегии переключения и выбор механизма действия. В дополнительных анализах нашей когорты наибольшее снижение активности наблюдалась у пациентов, переключенных на БАРИ после иИЛ6, тогда как после предшествующей терапии иЯК эффект был менее выраженным. Это согласуется с результатами наблюдательных исследований и обзоров, указывающими, что смена класса препаратов может давать более

Таблица 5. Динамика показателей активности в подгруппе D2T PA (n=17)
Table 5. Changes in activity measures in the D2T RA subgroup (n=17)

Показатель	В1	В3	Δ, %1	p
ЧПС, М±SD	1,12±1,2	0,29±0,6	-74,1	<0,05
ЧБС, М±SD	4,06±1,8	1,64±1,5	-59,6	<0,05
DAS28-СОЭ, Ме	3,93	3,21	-18,3	>0,05
DAS28-СРБ, Ме	3,20	2,44	-23,8	>0,05
СDAI, Ме	13,65	8,93	-34,6	>0,05
SDAI, Ме	15,26	9,25	-39,4	>0,05
ОА3В, см, Ме	4,24	3,50	-17,5	>0,05
ОА3П, см, Ме	4,24	3,50	-17,5	>0,05

предсказуемый клинический эффект, чем циклическое переключение внутри класса иЯК [7]. Это соответствует современным рекомендациям по поэтапной эскалации и смене механизма действия в стратегии Treat-to-Target [1].

Стероидсберегающий эффект и оптимизация применения тсБПВП. Снижение дозы ГК и доли получающих их пациентов в нашей выборке соответствует международным рекомендациям, последовательно регламентирующим минимизацию дозы и отмену ГК при достижении контроля активности заболевания [1]. В реальной практике ранее также были продемонстрированы возможности уменьшения дозы пероральных ГК и вероятности их отмены на фоне применения иЯК, эти наблюдения совпадают с нашими результатами [8]. Дополнительно изучение БАРИ в длительных расширенных наблюдательных исследованиях свидетельствует об устойчивости контроля заболевания и возможности уменьшения дозы препарата у части пациентов при сохранении эффективности, что важно для индивидуализации стратегий деэскалации терапии [9].

D2T PA: «трудная» популяция и ожидаемая мощность. Подгруппа D2T PA, по определению EULAR, объединяет пациентов с множественной неэффективностью, сохраняющейся активностью и трудностями при выборе терапии; именно у них традиционно хуже прогноз и выше коморбидность [2, 10, 11]. При этом даже в такой подгруппе мы зафиксировали выраженное снижение активности артрита (ЧПС/ЧБС). Отсутствие статистической значимости в отношении части суммарных показателей, несмотря на клинически заметное улучшение, вероятнее всего, отражает ограниченную мощность анализа (малое число наблюдений), что подчеркивает важность последующих более крупных исследований, посвященных D2T PA. Авторы обзорных публикаций последних лет сходятся в том, что D2T PA – гетерогенное состояние, требующее гибкой смены механизма действия и адресной деэскалации сопутствующей терапии [2, 10, 11].

Безопасность и длительное наблюдение. Наши данные о безопасности ограничены структурой регистра. Однако, по материалам крупных интегрированных баз данных и долгосрочных расширенных исследований, профиль риска БАРИ сопоставим с описанным в РКИ при многолетнем применении, что следует учитывать при принятии клинических решений и мониторинге [12].

Клиническая важность данных. БАРИ — эффективный препарат для лечения РА на разных этапах терапии в реальной практике с доказанным потенциалом снижения активности заболевания и возможностью уменьшения лекарственной нагрузки [6]. После неудачи терапии и ИЛ6 переход на иЖАК (в том числе БАРИ) представляется рациональным; при неэффективности предшествующего иЖАК переключение внутри класса ЖАК в настоящем исследовании не сопровождалось снижением активности заболевания [7].

Сильные стороны и ограничения исследования. Работа отражает реальную клиническую практику крупного городского регистра, охватывает полную когорту пациентов, начавших терапию БАРИ (n=188), и дает представление о месте этого препарата в комплексной фармакотерапии (1/2/≥3 ЛТ) и стратегиях переключений после применения таргетных препаратов с разным механизмом действия, а также о его стероидсберегающем эффекте и частоте применения и дозах МТ.

Существенным преимуществом является анализ подгруппы пациентов с D2T РА по данным реальной клинической практики. Исходы оценены с помощью стандартизированных индексов (DAS28-СОЭ/СРБ, CDAI, SDAI), суставного счета (ЧБС/ЧПС), ОАЗВ, ОАЗП с наблюдением на протяжении трех визитов.

Ретроспективный дизайн и отсутствие контрольной группы и рандомизации создают риск ошибочных оценок: выбор БАРИ, ЛТ и деэскалация сопутствующего лечения могли зависеть от исходной тяжести РА и коморбидности. Как и в любом регистре, возможны несинхронность визитов, пропуски и ошибки кодирования. Набор показателей, оцениваемых пациентом (ПОП), и рентгенологических исходов в этой работе также ограничен. Мы не анализировали данные о безопасности, поэтому оценка рисков требует осторожности.

Некоторые подгруппы пациентов (особенно с D2T РА и отдельными траекториями переключения, включая иЖАК→иЖАК) были малочисленными, что снижает мощность анализа и устойчивость оценок; множественные сравнения, несмотря на FDR-коррекцию, не исключают риск ошибок I/II рода. Так, пациенты, не дошедшие до В3, меньше представлены в анализе динамики. Наконец, исследование опирается на один региональный регистр, что ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на другие сегменты здравоохранения.

Несмотря на перечисленные ограничения, согласованность результатов по нескольким стандартным показателям (DAS28-СОЭ/СРБ, CDAI/SDAI, ЧБС/ЧПС) и их воспроизводимость в разных вариантах терапии подтверждают основное заключение: БАРИ эффективен в рутинной практике и позволяет уменьшить потребность в ГК; даже в группе D2T РА отмечено клинически значимое снижение активности артрита.

Направления дальнейших исследований. Необходимы проспективные многоцентровые исследования с использованием унифицированных показателей (включая ПОП), протоколов деэскалации терапии ГК и методов выравнивания сравнимых групп для уточнения относительной эффективности БАРИ после применения разных классов ГИБП/тсБПВП, в том числе у пациентов с D2T РА.

Заключение. Как показал анализ реальной клинической практики Москвы, БАРИ обеспечивал устойчивое снижение активности РА в общей когорте и возможность деэскалации сопутствующей терапии, включая уменьшение дозы ГК и их отмену. В подгруппе D2T РА выявлено выраженное уменьшение ЧПС/ЧБС, что указывает на клиническую пользу применения БАРИ даже при множественной неэффективности предшествующей терапии. Подгрупповой анализ подтверждает рациональность стратегий переключения с изменением механизма действия терапии, в частности переход на иЖАК после неудачи иИЛ6. Ограничения, связанные с ретроспективным дизайном, гетерогенностью и малой численностью подгруппы D2T РА, требуют осторожной интерпретации и подтверждения полученных результатов в более крупных проспективных исследованиях. В совокупности наши данные позволяют рассматривать БАРИ как эффективный препарат на разных этапах терапии РА, обладающий потенциалом для снижения лекарственной нагрузки и улучшения долгосрочных исходов.

Благодарности

Авторы выражают признательность Medical Advisers Group за помощь в планировании и проведении статистического анализа, обработке и верификации результатов, а также за методическую поддержку при подготовке и редактировании рукописи. Отдельная благодарность Якову Пахомову за содержательные комментарии и вклад в улучшение статистической части и структуры статьи. Ответственность за интерпретацию данных и окончательное содержание рукописи целиком лежит на авторах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, 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.
- Hofman ZLM, Roodenrijs NMT, Nikiphorou E, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: what have we learned and what do we still need to learn? *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Jan 1;64(1):65-73. doi: 10.1093/rheumatology/keae544.
- 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.
- 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.
- Garcia-Vivar ML, Prior-Espacal A, Fakhouri W, et al. Patient Profile and Outcomes Among Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Baricitinib Versus Other Therapies in Spain: The RA-BE-REAL Study. *Rheumatol Ther*. 2025 Oct;12(5):889-907. doi: 10.1007/s40744-025-00781-7.
- Alten R, Burmester GR, Matucci-Cerinic M, et al. The RA-BE-REAL Multinational, Prospective, Observational Study in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Baricitinib, Targeted Synthetic, or Biologic Disease-Modifying Therapies: a 6-Month Interim Analysis. *Rheumatol Ther*. 2023 Dec;10(6):1575-1595. doi: 10.1007/s40744-023-00597-3.
- 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.

8. Conigliaro P, Minerba C, Vendola A, et al. The steroid-sparing effect of JAK inhibitors across multiple patient populations. *Front Immunol*. 2024 Apr 12;15:1376476. doi: 10.3389/fimmu.2024.1376476.

9. Edwards CJ, Krönke G, Avouac J, et al. Baricitinib Dose Reduction in Patients With Rheumatoid Arthritis Achieving Sustained Disease Control: Final Results From the RA-BEYOND Study. *J Rheumatol*. 2025

Apr 1;52(4):316-322. doi: 10.3899/jrheum.2024-0906.

10. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.

11. Cincinelli G, Maioli G, Posio C, et al. Truth unveiled by time and the marbled definition of D2T-RA: retrospective analysis on the persistence of the difficult-to-treat status among refractory RA patients. *Arthritis Res*

Ther. 2024 Sep 17;26(1):161. doi: 10.1186/s13075-024-03390-x.

12. Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):335-343. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221276.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.10.2025/25.12.2025/29.12.2025

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.

Гаврикова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-8414-1545>

Долгов В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8007-5499>

Симонова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8372-6995>

Загребнева А.И. <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>