

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-1

# Оценка эффективности тофацитиниба, упадацитиниба и олокизумаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике

Н.А. Лапкина<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>1</sup>, Е.А. Леонтьева<sup>1</sup>, В.Н. Амирджанова<sup>2</sup>, А.А. Колин'ко<sup>1</sup>, Г.М. Ашихмин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** провести не прямой сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения тофацитинибом (ТОФА), упадацитинибом (УПА), олокизумабом (ОКЗ) в реальной клинической практике.

**Материал и методы:** в исследование включено 30 пациентов с РА, развернутой стадией заболевания, умеренной или высокой его активностью по индексу DAS28-СОЭ и неэффективной предшествующей терапией метотрексатом, лефлуномидом или генно-инженерными биологическими препаратами в течение не менее 6 мес. Пациентов распределили в 3 группы: 10 пациентов получали ТОФА в дозе 5 мг 2 р/сут, 10 — УПА в дозе 15 мг/сут, 10 — ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 нед. Пациентов обследовали до лечения, через 3 и 6 мес. терапии. Сывороточный уровень интерлейкина 6 (ИЛ-6) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (США).

**Результаты исследования:** применение ТОФА, УПА и ОКЗ сопровождалось снижением индексов DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, HAQ-DI через 3 мес. лечения. УПА превосходил ТОФА в отношении уменьшения CDAI и SDAI через 6 мес. терапии. Применение ТОФА приводило к снижению концентрации ИЛ-6 через 3 и 6 мес. наблюдения. УПА не оказывал влияния на содержание ИЛ-6. Терапия ОКЗ приводила к повышению уровня ИЛ-6 через 3 мес., а через 6 мес. лечения его содержание снижалось, но не достигало исходных значений.

**Заключение:** результаты исследования продемонстрировали некоторые различия в клиническом эффекте ингибиторов янус-киназ, а также ОКЗ у больных РА. Все сравниваемые препараты показали хорошую эффективность в отношении подавления активности РА, независимо от исходной концентрации ИЛ-6 и ее изменения на фоне лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ревматоидный артрит, интерлейкин 6, тофацитиниб, упадацитиниб, олокизумаб, активность заболевания, эффективность терапии.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Лапкина Н.А., Баранов А.А., Леонтьева Е.А., Амирджанова В.Н., Колин'ко А.А., Ашихмин Г.М. Оценка эффективности тофацитиниба, упадацитиниба и олокизумаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(2):51–59. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-1.

## Efficacy of tofacitinib, upadacitinib and olokizumab in rheumatoid arthritis in real clinical practice

N.A. Lapkina<sup>1</sup>, A.A. Baranov<sup>1</sup>, E.A. Leont'eva<sup>1</sup>, V.N. Amirdzhanova<sup>2</sup>, A.A. Kolin'ko<sup>1</sup>, G.M. Ashikhmin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to perform an indirect comparative analysis of changes over time in clinical and laboratory parameters of inflammatory activity of rheumatoid arthritis (RA) in patients who receive tofacitinib (TOFA), upadacitinib (UPA), and olokizumab (OKZ) in real clinical practice.

**Patients and Methods:** the study included 30 patients with advanced RA and moderate or high activity (DAS28-ESR score) who had ineffective prior therapy with methotrexate, leflunomide, or genetically engineered biological drugs for at least 6 months. The patients were divided into three groups: 10 patients received TOFA 5 mg twice daily, 10 patients received UPA 15 mg daily, and 10 patients received OKZ 64 mg subcutaneously every 4 weeks. The patients underwent examination before treatment, as well as after 3 and 6 months. The serum level of interleukin 6 (IL-6) was measured using multiplex xMAP technology on the Bio-Plex™ 200 System analyzer (BIO-RAD, USA).

**Results:** treatment with TOFA, UPA, and OKZ was associated with a decrease in DAS28-ESR, CDAI, SDAI, and HAQ-DI scores after 3 months. After 6 months, UPA was found to be superior to TOFA in terms of reducing CDAI and SDAI. Treatment with TOFA resulted in a decrease in IL-6 levels after 3 and 6 months. The study found that UPA did not have an effect on IL-6 levels. However, therapy with OKZ resulted in an increase in IL-6 levels after 3 months, followed by a decrease after 6 months. Despite this, IL-6 levels did not return to baseline values.

**Conclusion:** the results of the study suggest that there are differences in the clinical effects of Janus kinase (JAK) inhibitors and OCZ in RA patients. Nevertheless, all drugs were found to be effective in suppressing RA activity, regardless of baseline IL-6 levels and changes during treatment.

**KEYWORDS:** rheumatoid arthritis, interleukin 6, tofacitinib, upadacitinib, olokizumab, disease activity, therapy efficacy.

**FOR CITATION:** Lapkina N.A., Baranov A.A., Leont'eva E.A., Amirdzhanova V.N., Kolin'ko A.A., Ashikhmin G.M. Efficacy of tofacitinib, upadacitinib and olokizumab in rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(2):51–59 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-1.

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуно-воспалительное (аутоиммунное) заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1].

Изучение патогенеза РА способствовало разработке широкого спектра новых лекарственных препаратов, прежде всего генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих патологическую активацию клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов) и провоспалительных цитокинов, а также таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), регулирующих синтез медиаторов воспаления.

Согласно современным зарубежным и российским рекомендациям ГИБП и ингибиторы янус-киназы (JAK, Janus kinase) назначают больным РА, как правило, при недостаточной эффективности или непереносимости стандартных БПВП [2–4]. Применение новых инновационных препаратов позволяет замедлить прогрессирование болезни, достигнуть ремиссии или снижения активности заболевания и повысить качество жизни пациентов.

Особое место в терапии РА занимают ингибиторы JAK, участвующие в передаче цитокин-опосредованного сигнала и являющиеся внутриклеточным интегральным компонентом сигнального пути JAK — STAT [5]. В зависимости от селективности к изоформам JAK препараты условно подразделяются на неселективные ингибиторы JAK (барicitиниб (БАРИ), тофациитиниб (ТОФА)) [6, 7] и селективные ингибиторы JAK (упадацитиниб (УПА)) [8].

Одно из последних достижений в лечении РА — создание препарата олокизумаб (ОКЗ). Это первый российский антагонист ИЛ-6, блокирующий сигнальные пути на этапе финальной сборки гексамерного комплекса ИЛ-6, ИЛ-6R, gp130 [9, 10].

Эффективность и безопасность ТОФА, УПА и ОКЗ в терапии РА были продемонстрированы на всех этапах клинических исследований [7, 11–15], а также в реальной клинической практике [16–20]. Однако в настоящее время отсутствуют прямые рандомизированные исследования, в которых сравнивается эффективность ТОФА, УПА и ОКЗ при РА.

**Цель исследования:** провести непрямо́й сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания у больных РА на фоне лечения ТОФА, УПА, ОКЗ в реальной клинической практике.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено нерандомизированное клиническое исследование с проспективным включением пациентов. Прото-

кол и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом ГБОУ ВО ЯГМА Минздрава России (протокол № 1 от 29.01.2015 и протокол № 44 от 13.04.2021).

В исследовании приняли участие 30 пациентов с установленным по критериям ACR/EULAR (2010 г.) диагнозом РА, развернутой стадией заболевания.

**Критерии включения** в исследование: установленный диагноз РА, умеренная или высокая активность заболевания, неэффективность предшествующей терапии БПВП (метотрексат, лефлуномид) или ГИБП в течение не менее 6 мес., подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения** в исследование: планирование беременности и период грудного вскармливания; активная тяжелая инфекция, включая локализованные инфекции; противопоказания для инициации терапии ТОФА, УПА, ОКЗ.

Лечение ТОФА, УПА, ОКЗ назначалось в соответствии с показаниями, утвержденными в инструкции по медицинскому применению препарата, и решением лечащего врача.

Клиническое обследование включало оценку числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным и врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 100 мм), подсчет индексов Disease Activity Score-28 (DAS28-СОЭ), Simple Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI) и оценку лабораторных показателей: уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидного фактора (РФ) IgM, антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП).

Пациентов распределили в группы: в группу ТОФА включили 10 пациентов, которые получали ТОФА в дозе 5 мг 2 р/сут, пациенты группы УПА (n=10) принимали УПА по 15 мг 1 р/сут, группу ОКЗ составили 10 пациентов, которым был назначен ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 нед. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты трех групп не различались между собой по полу, возрасту, длительности РА, выраженности боли, ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, HAQ-DI, серопозитивности по РФ IgM и/или АЦЦП, выраженности функциональных ограничений по индексу HAQ-DI, СОЭ ( $p>0,05$ ). Однако у пациентов группы УПА при включении в исследование значения СРБ оказались значительно ниже ( $p<0,05$ ) таковых в группе ОКЗ.

Большинство обследованных пациентов ранее принимали БПВП (метотрексат, лефлуномид), глюкокортикоиды (в дозе до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) и НПВП по потребности. Значимых различий в предшествующей терапии в сравниваемых группах не отмечено ( $p>0,05$ ).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с РА, находящихся на терапии ТОФА, УПА, ОКЗ; Ме [Q1; Q3]  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients with RA who receive TOFA, UPA, and OCZ; Me [Q1; Q3]

Признак Parameter	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OCZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
Пол, муж/жен, n / Gender, M/F, n	3/7	2/8	2/8	p>0,05
Возраст, годы / Age, years	51,0 [48,0; 62,0]	40,5 [40,0; 54,0]	46,0 [30,0; 60,0]	p>0,05
Длительность заболевания, годы Disease duration, years	7,0 [3,0; 20,0]	12,0 [3,0; 21,0]	9,0 [3,0; 12,0]	p>0,05
ЧБС, n / Painful joint count, n	11,0 [10,0; 14,0]	7,5 [4,0; 11,0]	9,0 [7,0; 13,0]	p>0,05
ЧПС, n / Swollen joint count, n	10,0 [9,0; 12,0]	7,0 [4,0; 10,0]	8,5 [7,0; 13,0]	p>0,05
DAS28-СОЭ / DAS28-ESR	5,88 [5,53; 5,94]	5,48 [4,50; 5,80]	5,13 [4,34; 5,80]	p>0,05
СДАИ	33,0 [29,0; 36,0]	28,0 [19,5; 32,0]	30,0 [24,0; 35,0]	p>0,05
SDAI	33,72 [30,75; 36,85]	29,18 [19,51; 33,05]	31,86 [24,36; 38,59]	p>0,05
HAQ-DI	1,50 [1,25; 1,62]	1,06 [1,00; 2,12]	1,06 [0,87; 1,75]	p>0,05
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/hr	22,5 [20,0; 30,0]	21,0 [15,0; 25,0]	16,5 [11,0; 37,0]	p>0,05
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	12,70 [6,54; 17,50]	5,45 [3,20; 10,50]	14,3 [7,0; 24,7]	p <sub>2-3</sub> <0,05
РФ «+», n / RF +, n	6	7	5	p>0,05
РФ IgM, МЕ/мл / RF IgM, IU/ml	69,5 [8,0; 138,0]	50,5 [25,5; 200,5]	9,0 [0,0; 218,0]	p>0,05
АЦЦП «+», n / ACCP +, n	5	6	8	p>0,05
АЦЦП, Ед/мл / ACCP, U/ml	10,18 [3,06; 76,10]	25,55 [10,66; 60,86]	14,10 [11,98; 29,44]	p>0,05
<b>Предшествующая терапия / Prior therapy</b>				
Метотрексат, n / Methotrexate, n	6	7	7	p>0,05
Лефлуноמיד, n / Leflunomide, n	2	3	2	p>0,05
Глюкокортикоиды, n Corticosteroids, n	8	8	8	p>0,05

Результаты лечения оценивали по динамике общепринятых клинических индексов и лабораторных показателей. Для оценки эффективности лечения использовали критерии EULAR [4]. Пациенты обследованы до лечения, через 3 и 6 мес. терапии.

Концентрацию СРБ и РФ IgM в сыворотке крови измеряли иммунотурбидиметрическим методом с использованием наборов (Diasys, Германия) на анализаторе Sapphire 400 (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc., Япония). Количество АЦЦП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов («ОМНИКС», Россия). Сывороточный уровень ИЛ-6 исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовали критерий Уилкоксона. Для сравнения параметров несвязанных (независимых) групп использовали критерии Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и нижне-

го и верхнего квартилей [Q1; Q3] среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменения клинических показателей у пациентов с РА на фоне терапии ТОФА, УПА, ОКЗ представлены в таблице 2.

Через 3 мес. лечения снизились ЧБС, ЧПС, индексы воспалительной активности заболевания (DAS28-СОЭ, СДАИ и SDAI), HAQ-DI, а также выраженность болевого синдрома по ВАШ во всех сравниваемых группах. Эти изменения сохранялись весь период наблюдения.

В группе пациентов, применявших УПА, через 6 мес. лечения наблюдалось достоверно более значимое уменьшение ЧБС, ЧПС, а также индексов воспалительной активности заболевания (СДАИ, SDAI) по сравнению с этими показателями у пациентов, принимающих ТОФА. Показатели DAS28-СОЭ, HAQ-DI, выраженность боли по ВАШ у пациентов, принимающих УПА и ТОФА, были сопоставимы весь период наблюдения (p>0,05). В группах пациентов, получавших УПА и ОКЗ, не отмечено статистически значи-

**Таблица 2.** Динамика клинических показателей у больных РА на фоне терапии ТОФА, УПА, ОКЗ, Ме [Q1; Q3]**Table 2.** Changes over time in clinical parameters in patients with RA in the setting of therapy with TOFA, UPA, and OCZ, Me [Q1; Q3]

Срок наблюдения Observation period	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OKZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
<b>ЧБС, n / Painful joint count, n</b>				
Исходно / Baseline	11,0 [10,0; 14,0]	7,5 [4,0; 11,0]	9,0 [7,0; 13,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	8,0 [4,0; 11,0]	2,5 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	p <sub>1-2</sub> <0,05
Через 6 мес. / After 6 months	6,0 [5,0; 8,0]	2,5 [0,0; 3,0]	2,5 [0,0; 5,0]	p <sub>1-2</sub> <0,01
Δ <sub>0-3</sub>	-4,0 [3,0; 6,0]*	-4,5 [2,0; 8,0]**	-5,5 [1,0; 10,0]*	p>0,05
Δ <sub>0-6</sub>	-5,0 [4,0; 8,0]*	-6,0 [2,0; 9,0]**	-6,0 [3,0; 9,0]*	p>0,05
<b>ЧПС, n / Swollen joint count, n</b>				
Исходно / Baseline	10,0 [9,0; 12,0]	7,0 [4,0; 10,0]	8,5 [7,0; 13,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	8,0 [4,0; 10,0]	2,0 [0,0; 2,0]	2,5 [0,0; 4,0]	p <sub>1-2</sub> <0,01 p <sub>1-3</sub> <0,05
Через 6 мес. / After 6 months	5,0 [5,0; 6,0]	1,5 [0,0; 2,0]	1,5 [1,0; 4,0]	p <sub>1-2</sub> <0,01
Δ <sub>0-3</sub>	-3,0 [3,0; 6,0]*	-4,5 [3,0; 8,0]**	-5,5 [3,0; 9,0]*	p>0,05
Δ <sub>0-6</sub>	-5,0 [3,0; 8,0]*	-5,0 [3,0; 8,0]**	-6,5 [3,0; 9,0]*	p>0,05
<b>СДАИ</b>				
Исходно / Baseline	33,0 [29,0; 36,0]	28,0 [19,5; 32,0]	30,0 [24,0; 35,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	16,5 [11,0; 23,0]	12,0 [5,0; 17,34]	11,0 [6,0; 16,0]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	18,0 [15,0; 19,0]	9,0 [3,0; 11,0]	10,0 [5,0; 15,0]	p <sub>1-2</sub> <0,01
Δ <sub>0-3</sub>	-15,0 [9,0; 20,0]**	-14,25 [9,0; 26,0]**	-17,5 [6,0; 26,0]**	p>0,05
Δ <sub>0-6</sub>	-15,5 [12,0; 21,0]**	-19,5 [10,0; 25,0]**	-20,5 [11,0; 25,0]**	p>0,05
<b>SDAI</b>				
Исходно / Baseline	33,72 [30,75; 36,85]	29,18 [19,51; 33,05]	31,86 [24,36; 38,59]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	16,60 [11,23; 23,06]	12,38 [5,02; 17,00]	11,05 [6,07; 16,07]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	18,07 [15,06; 19,10]	9,61 [3,06; 11,60]	10,17 [7,02; 15,02]	p <sub>1-2</sub> <0,05
Δ <sub>0-3</sub>	-16,28 [9,63; 19,61]**	-14,61 [9,03; 26,62]**	-17,99 [8,03; 29,16]**	p>0,05
Δ <sub>0-6</sub>	-18,45 [15,69; 31,06]**	-20,21 [10,05; 25,19]**	-21,94 [11,26; 25,69]**	p>0,05
<b>DAS28-C03 / DAS28-ESR</b>				
Исходно / Baseline	5,88 [5,53; 5,94]	5,48 [4,50; 5,80]	5,13 [4,34; 5,80]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	4,55 [3,47; 5,16]	3,78 [2,53; 4,20]	3,53 [2,83; 4,26]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	3,92 [3,80; 4,60]	3,50 [2,00; 3,68]	3,48 [2,80; 4,10]	p>0,05
Δ <sub>0-3</sub>	-1,11 [0,80; 2,73]**	-1,91 [0,99; 2,42]**	-1,37 [0,41; 2,97]**	p>0,05
Δ <sub>0-6</sub>	-1,69 [1,33; 3,05]**	-2,23 [1,26; 2,96]**	-1,70 [0,39; 3,00]**	p>0,05
<b>HAQ-DI</b>				
Исходно / Baseline	1,50 [1,25; 1,62]	1,06 [1,00; 2,12]	1,06 [0,87; 1,75]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	1,25 [0,62; 1,50]	1,00 [0,00; 1,75]	0,75 [0,37; 1,00]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	0,81 [0,75; 1,37]	0,93 [0,00; 1,25]	0,75 [0,12; 1,00]	p>0,05
Δ <sub>0-3</sub>	-0,37 [0,12; 0,63]*	-0,31 [0,12; 0,75]*	-0,19 [0,12; 0,25]*	p>0,05
Δ <sub>0-6</sub>	-0,69 [0,37; 1,50]*	-0,50 [0,13; 1,00]**	-0,37 [0,12; 0,75]*	p>0,05

## Окончание таблицы 2

Table 2 (continued)

Срок наблюдения Observation period	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OKZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
<b>ВАШ боли (0–100), мм / Pain VAS (0–100), mm</b>				
Исходно / Baseline	65,0 [45,0; 80,0]	60,0 [50,0; 70,0]	40,0 [50,0; 60,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	42,5 [25,0; 50,0]	35,0 [20,0; 50,0]	35,0 [10,0; 40,0]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	35,0 [20,0; 40,0]	35,0 [20,0; 40,0]	25,0 [0,0; 30,0]	p>0,05
$\Delta_{0-3}$	-22,5 [5,0; 35,0] <sup>*</sup>	-25,0 [10,0; 30,0] <sup>**</sup>	-25,0 [10,0; 50,0] <sup>*</sup>	p>0,05
$\Delta_{0-6}$	-25,0 [20,0; 35,0] <sup>*</sup>	-25,0 [20,0; 40,0] <sup>**</sup>	-40,0 [20,0; 50,0] <sup>*</sup>	p>0,05

**Примечание.**  $\Delta_{0-3}$ ,  $\Delta_{0-6}$  — изменение показателя относительно исходного через 3 и 6 мес. соответственно. Статистическая значимость различий в группе: \* — p<0,05, \*\* — p<0,001.

**Note.**  $\Delta_{0-3}$ ,  $\Delta_{0-6}$  — change from baseline after 3 and 6 months, respectively. Significance of differences in groups: \* — p<0,05, \*\* — p<0,001.

мых различий ЧБС, ЧПС, CDAI, SDAI, DAS28-СОЭ, HAQ-DI, а также интенсивности боли по ВАШ через 3 и 6 мес. лечения (p>0,05). Кроме того, через 3 и 6 мес. лечения динамика клинических показателей, индексов воспалительной активности РА и функционального состояния (разница конечных и исходных значений (Дисх. — 3 мес., Дисх. — 6 мес.)) была сопоставима в сравниваемых группах (p>0,05).

Через 3 и 6 мес. терапии ТОФА достоверно снизились значения СОЭ, СРБ (p<0,05), а также концентрация РФ IgM через 6 мес. наблюдения (p<0,05) (табл. 3). Статистически значимого изменения концентрации АЦЦП не выявлено. В группе пациентов, принимающих УПА, через 3 мес. терапии уменьшилась СОЭ (p<0,05), однако через 6 мес. этот показатель несколько увеличился и хотя не достигал исходных значений, достоверно от них не отличался (p>0,05). Не отмечено значимого влияния УПА на содержание СРБ, РФ IgM, АЦЦП (p>0,05). Применение ОКЗ сопровождалось достоверным снижением концентрации СРБ через 3 и 6 мес. лечения (p<0,05) и не оказывало существенного влияния на СОЭ, концентрации РФ IgM и АЦЦП (p>0,05).

В группе пациентов, которым был назначен УПА, при включении в исследование оказались более низкие значения СРБ по сравнению с таковыми у пациентов группы ОКЗ (p<0,05). Через 3 мес. лечения уровень СРБ стал достоверно ниже у пациентов группы ОКЗ (p<0,05), чем у пациентов группы УПА. Через 6 мес. лечения концентрации СРБ в сравниваемых группах не различались (p>0,05).

Во всех группах показатели СОЭ, содержание РФ IgM и АЦЦП были сопоставимы в течение всего периода наблюдения (p>0,05).

Динамика снижения концентрации СРБ (Дисх. — 3 мес.) оказалась статистически значимой у пациентов групп ТОФА и ОКЗ через 3 мес., а через 6 мес. (Дисх. — 6 мес.) — только у пациентов группы ОКЗ.

Кроме того, мы обнаружили статистически значимую динамику снижения концентрации РФ IgM (Дисх. — 6 мес.) у больных РА, принимающих ТОФА, через 6 мес. лечения (p<0,05). В таблице 4 представлены изменения концентрации ИЛ-6 в сравниваемых группах.

Применение ТОФА сопровождалось достоверным снижением концентрации ИЛ-6 через 3 и 6 мес. наблюдения (см. табл. 4). Напротив, через 3 мес. терапии ОКЗ уровень

ИЛ-6 статистически значимо повышался, а через 6 мес. лечения он снижался, не достигая, однако, исходных значений. Применение УПА не оказывало существенного влияния на уровень ИЛ-6 в течение всего периода наблюдения.

У пациентов группы ТОФА на момент включения в исследование значения ИЛ-6 оказались выше по сравнению со значениями у пациентов групп УПА или ОКЗ (p<0,05). Через 3 и 6 мес. лечения уровень ИЛ-6 также оставался выше в группе ТОФА по сравнению с таковым у пациентов группы УПА (p<0,05). У пациентов группы ОКЗ концентрация ИЛ-6 через 3 и 6 мес. лечения была достоверно выше, чем в других группах.

У части пациентов были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ). Так, на фоне лечения ТОФА одна пациентка выбыла из исследования через 3 мес. терапии в связи со снижением уровня гемоглобина до 78 г/л при исходно низком его уровне (98,0 г/л). У другого пациента через 2 мес. наблюдения отмечалось транзитное повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) на 20,0 ед/л от исходно нормального уровня, однако это событие не потребовало отмены препарата. Серьезных НЯ не было.

Наиболее частыми НЯ при применении УПА были отклонения лабораторных показателей, такие как повышение активности АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до значений, не превышающих 3-кратно верхних границ нормы (у 2 пациентов), и бессимптомное увеличение активности креатинфосфокиназы (у 6 пациентов). У одного пациента зафиксирована реактивация вируса *Varicella zoster*, потребовавшая назначения противовирусных препаратов. Серьезные НЯ не отмечены ни у одного из 10 пациентов.

При применении ОКЗ наиболее частыми НЯ были отклонения лабораторных показателей от референтных значений, такие как нейтропения легкой степени (у 2 пациентов), повышение уровней АЛТ, АСТ менее 3 верхних границ нормы (у 2 пациентов), гиперхолестеринемия (у 3 пациентов). Серьезных НЯ не было зарегистрировано ни у одного из 10 пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые в реальной клинической практике было проведено не прямое сравнение эффектив-

**Таблица 3.** Динамика лабораторных показателей у пациентов с РА на фоне терапии ТОФА, УПА, ОКЗ, Ме [Q1; Q3]  
**Table 3.** Changes over time in laboratory parameters in patients with RA in the setting of therapy with TOFA, UPA, and OCZ, Me [Q1; Q3]

Срок наблюдения Observation period	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OKZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
<b>СОЭ, мм/ч / ESR, mm/hr</b>				
Исходно / Baseline	22,5 [20,0; 30,0]	21,0 [15,0; 25,0]	16,5 [11,0; 37,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	19,0 [11,0; 26,0]	14,0 [11,0; 17,0]	15,50 [10,0; 18,0]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	7,0 [4,0; 18,0]	15,0 [11,0; 22,0]	16,5 [7,0; 20,0]	p>0,05
$\Delta_{0-3}$	-8,00 [2,00; 12,00]*	-6,50 [0,00; 10,00]*	-7,00 [-5,00; 19,00]	p>0,05
$\Delta_{0-6}$	-12,50 [4,00; 18,00]*	-6,00 [-4,00; 11,00]	1,50 [-5,00; 18,00]	p>0,05
<b>СРБ, мг/л / CRP, mg/l</b>				
Исходно / Baseline	12,70 [6,54; 17,50]	5,45 [3,20; 10,50]	14,3 [7,0; 24,7]	$p_{2-3}<0,05$
Через 3 мес. / After 3 months	0,56 [0,50; 1,99]	3,35 [0,80; 4,40]	0,7 [0,4; 0,9]	$p_{2-3}<0,05$
Через 6 мес. / After 6 months	0,71 [0,51; 1,10]	2,85 [1,10; 5,40]	0,65 [0,20; 3,00]	p>0,05
$\Delta_{0-3}$	-11,42 [5,98; 14,50]*	-0,90 [0,30; 2,70]	-13,70 [6,30; 20,70]*	$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,001$
$\Delta_{0-6}$	-9,39 [0,60; 16,86]*	-1,90 [-0,50; 6,50]	-7,40 [3,00; 16,90]*	$p_{2-3}<0,05$
<b>РФ IgM, МЕ/мл / RFIgM, IU/ml</b>				
Исходно / Baseline	69,5 [8,0; 138,0]	50,5 [25,5; 200,5]	9,0 [0,0; 218,0]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	50,0 [6,0; 67,0]	50,0 [29,0; 64,0]	30,5 [0,0; 80,0]	p>0,05
$\Delta_{0-6}$	-11,00 [6,00; 57,00]*	-0,00 [-6,00; 4,00]	-0,00 [-22,00; 9,00]	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,05$
<b>АЦЦП, Ед/мл / ACCP, U/ml</b>				
Исходно / Baseline	10,18 [3,06; 76,10]	25,55 [10,66; 60,86]	14,10 [11,98; 29,44]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	5,06 [4,82; 135,69]	20,40 [10,83; 57,25]	12,08 [8,02; 39,21]	p>0,05
$\Delta_{0-6}$	-2,79 [0,02; 10,23]	-0,31 [-0,60; 42,32]	-4,48 [-0,04; 15,59]	p>0,05

**Примечание.**  $\Delta_{0-3}$ ,  $\Delta_{0-6}$  — изменение показателя относительно исходного через 3 и 6 мес. соответственно. Статистическая значимость различий в группе: \* —  $p<0,05$ , \*\* —  $p<0,001$ .

**Note.**  $\Delta_{0-3}$ ,  $\Delta_{0-6}$  — change from baseline after 3 and 6 months, respectively. Significance of in groups: \* —  $p<0,05$ , \*\* —  $p<0,001$ .

ности терапии ТОФА, УПА и ОКЗ у больных РА с недостаточным ответом на стандартные БПВП.

Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ТОФА, УПА и ОКЗ у пациентов с умеренной или высокой активностью РА, резистентных к стандартному лечению БПВП, приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторных показателей активности заболевания: уменьшению ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, СРБ [11–14, 17]. Отсутствие статистически значимых различий в динамике концентрации СРБ на фоне терапии УПА, возможно, связано с его исходно низкой концентрацией до начала лечения. Применение ОКЗ не оказало существенного влияния на показатели СОЭ при статистически значимом снижении индексов DAS28-СОЭ, SDAI и концентрации СРБ. По нашему мнению, это связано с достижением клинического эффекта на фоне лечения ОКЗ за счет преимущественного подавления активности ИЛ-6.

Наминеотмеченозначимыхразличийвдинамикеконцентрации РФ IgM и АЦЦП на фоне терапии УПА и ОКЗ. Однако лечение ТОФА сопровождалось снижением уровня РФ IgM через 6 мес. наблюдения. В экспериментальных работах *in vitro* показано, что ТОФА способен подавлять активацию, дифференцировку и переключение различных классов В-клеток, но поддерживает их регуляторную функцию [21, 22]. Кроме того, K. Sonomoto et al. [23] установили, что применение ТОФА у больных РА приводит к уменьшению значений РФ IgG и РФ IgM, коррелирующих с уменьшением активности заболевания.

В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, в которых проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности ТОФА, УПА и ОКЗ у больных РА. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) изучалась эффективность данных препаратов в сравнении с эффективностью ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  — адалимумаба (АДА). Так, было показано, что комбинированная терапия ТОФА и метатрек-

**Таблица 4.** Динамика концентрации ИЛ-6 (пг/мл) у больных РА на фоне терапии ТОФА, УПА, ОКЗ, Ме [Q1; Q3]**Table 4.** Changes over time in IL-6 level (pg/mL) in RA patients in the setting of therapy with TOFA, UPA, and OCZ; Me [Q1; Q3]

Срок наблюдения Observation period	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OKZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
Исходно / Baseline	3,43 [2,44; 11,02]	0,95 [0,47; 1,28]	1,89 [1,61; 2,33]	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Через 3 мес. / After 3 months	2,28 [1,62; 3,85]*	0,61 [0,35; 0,89]	89,98 [35,09; 165,84]**	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Через 6 мес. / After 6 months	1,55 [1,33; 2,07]*	0,68 [0,52; 1,25]	44,88 [5,25; 80,90]**	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$

**Примечание.** Статистическая значимость различий в группе: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$ .

**Note.** Significance of differences in groups: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$ .

сатом (MT) у больных РА, резистентных к БПВП, не уступала в эффективности комбинации АДА и MT [24].

В самое крупное РПКИ в рамках программы SELECT — SELECT-COMPARE (n=1629) были включены пациенты, резистентные к терапии MT. Результаты этого исследования подтверждают более высокую длительную эффективность (72 нед.) комбинированной терапии УПА и MT по сравнению с эффективностью АДА и MT в отношении достижения ответа DAS28-СРБ  $\leq 3,3$  (45% против 29%;  $p < 0,001$ ), а на 12-й неделе терапии УПА превосходил АДА по критериям American College of Rheumatology (ACR) 50 (45% против 29%,  $p < 0,001$ ), снижению боли (-32 против -25 по ВАШ,  $p < 0,001$ ) и индексу HAQ-DI [25, 26].

В РПКИ CREDO 2 III фазы применение ОКЗ в дозе 64 мг каждые 2 или 4 нед. в комбинации с MT не уступало лечению АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед. в сочетании с MT в достижении ответа по критериям ACR 20 через 12 нед. терапии (70,3, 71,4, 66,9% соответственно) [14, 15].

Сетевой метаанализ РПКИ показал более высокую эффективность комбинированной терапии УПА (доза 15 мг/сут и 30 мг/сут) и MT, а также ТОФА (доза 5 мг/сут и 10 мг/сут) и MT по сравнению с применением АДА и MT в отношении достижения ответа по критериям ACR 20 у больных РА, резистентных к БПВП. Причем комбинация УПА (доза 15 мг/сут и 30 мг/сут) в сочетании с MT была наилучшим лечением с точки зрения частоты ответа ACR 20 и не ассоциировалась со значительным риском серьезных НЯ [27].

Данные сетевого метаанализа РПКИ, посвященного сравнительной оценке эффективности и безопасности ингибиторов JAK (БАРИ, ТОФА, УПА) и 8 ГИВП, включая тоцилизумаб, показали, что последний, а также цертолизумаба пэгол и УПА имели относительно равную эффективность по показателям ACR 20, DAS 28 и HAQ-DI [28]. При этом тоцилизумаб превосходил другие препараты по влиянию на снижение значений СОЭ, СРБ и DAS 28.

Непрямое сравнение комбинированного лечения ТОФА и MT, а также УПА и MT у больных РА, резистентных к предшествующей терапии MT, свидетельствует о более частом достижении ремиссии по индексам SDAI (mean difference in difference (DID) 9,1%,  $p = 0,011$ ), CDAI (DID 7,5%,  $p = 0,038$ ), DAS28-СОЭ (DID 11,3%,  $p = 0,002$ ) у пациентов, находящихся на лечении УПА и MT, через 6 мес. наблюдения [29].

В целом результаты настоящего непрямого сравнительного анализа не противоречат ранее полученным данным РПКИ и результатам метаанализов. Так, через 6 мес. наблюдения лечение УПА приводило к более значимому уменьшению ЧБС, ЧПС, CDAI, SDAI по сравнению с этими показателями на фоне терапии ТОФА. Изменения клинических показателей, индексов воспалительной активности РА и функционального состояния были сопоставимы в сравниваемых группах весь период наблюдения. ОКЗ превосходил УПА по снижению показателей СРБ через 3 мес. лечения. Концентрация СРБ (Дисх. — 3 мес.) значимо снизилась у пациентов, получающих ТОФА и ОКЗ через 3 мес., а через 6 мес. (Дисх. — 6 мес.) — только в группе пациентов, принимавших ОКЗ. Кроме того, мы выявили статистически значимую динамику снижения РФ IgM (Дисх.—6 мес) через 6 мес. терапии у больных РА, принимающих ТОФА ( $p < 0,05$ ).

В нашей работе мы также исследовали влияние ТОФА, УПА и ОКЗ на изменение содержания ИЛ-6, ключевого цитокина, вовлеченного в иммунопатогенез РА [30]. В настоящее время ингибиторы JAK (селективные и неселективные), наряду с ингибиторами рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб) или самого ИЛ-6 (ОКЗ), рассматриваются в контексте «анти-ИЛ-6-терапии» [31].

По нашим данным, на фоне клинической эффективности каждого из препаратов применение ТОФА сопровождалось значимым снижением концентрации ИЛ-6 через 3 и 6 мес. наблюдения. УПА не оказывал существенного влияния на уровень ИЛ-6 в течение всего периода исследования, что, возможно, связано с подавлением синтеза не только ИЛ-6, но и других цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе РА, а также с различной селективностью изучаемых препаратов.

Напротив, на фоне снижения индексов активности РА и СРБ терапия ОКЗ приводила к статистически значимому повышению уровня ИЛ-6 через 3 мес. Через 6 мес. лечения на фоне дальнейшего снижения значений DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI и СРБ концентрация ИЛ-6 уменьшалась, не достигая, однако, исходных значений. Данный феномен обусловлен замедлением скорости клиренса комплекса ОКЗ/ИЛ-6, который, в отличие от свободного ИЛ-6, не обладает провоспалительным потенциалом [32, 33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты исследования продемонстрировали некоторые различия в клиническом эффекте ингибиторов JAK у больных РА, резистентных к эффеcтующей терапии БПВП. Применение УПА приводило к более значимому уменьшению ЧБС, ЧПС, CDAI, SDAI через 6 мес. терапии по сравнению с таковым при лечении ТОФА. В то же время лечение ТОФА сопровождалось снижением уровня РФ IgM к 6 мес. наблюдения. ОКЗ превосходил ингибиторы JAK по снижению концентрации СРБ через 6 мес. лечения. При этом, независимо от исходной концентрации ИЛ-6 и ее изменения на фоне лечения, все сравниваемые препараты показали высокую эффективность в отношении подавления активности РА, а также безопасность.

Наше непрямоe сравнительное исследование носило поисковый характер, без проведения формальной оценки размеров выборок и поправки на множественное сравнение, в связи с чем полученные результаты и отмеченные тенденции должны быть подтверждены в будущих клинических исследованиях и реальной клинической практике.

## Литература / References

- Smolen J.S., Aletaha D., Barton A. et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1.
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
- Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. E.L. Nasonov, ed. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
- Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108–1123. DOI: 10.1002/art.41752.
- Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A. et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201.
- Al-Salama Z.T., Scott L.J. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2018;78(7):761–772. DOI: 10.1007/s40265-018-0908-4.
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лиля А.М. 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 E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62–79 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2020-62-79.
- Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(5):779–787. DOI: 10.1080/14397595.2020.1782049.
- Shaw S., Bourne T., Meier C. et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6(3):774–782. DOI: 10.4161/mabs.28612.
- Насонов Е.Л., Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505–518. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-505-518.
- Nasonov E.L., Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505–518 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-505-518.
- Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513–2524. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4.
- Strand V., Pope J., Tundia N. et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):272. DOI: 10.1186/s13075-019-2037-1.
- Nash P., Kerschbaumer A., Dörner T. et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218398.
- Nasonov E., Fatenejad S., Feist E. et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469–479. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-219876.
- Feist E., Fatenejad S., Grishin S. et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661–1668. DOI: 10.1136/ard-2022-222630.
- Caporali R., Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):485–495.
- Авдеева А.С., Мисюк А.С., Сатыбалдыев А.М. и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262–267. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-262-267.
- Avdeeva A.S., Misiyuk A.S., Satybalдыеv A.M. et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian arthritis registry (OREL). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):262–267 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2020-262-267.
- Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю. и др. Достигимы ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадациитиниб в реальной клинической практике? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):327–333. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-327-333.
- Amirjanova V.N., Karateev A.E., Pogozheva E.Yu. et al. Are the goals of therapy achievable in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib in real clinical practice? *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):327–333 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-327-333.
- Лисицына Т.А., Абрамкин А.А., Вельтищев Д.Ю. и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188–198. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-188-198.
- Lisitsyna T.A., Abramkin A.A., Veltishchev D.Yu. et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188–198 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-188-198.
- Лапкина Н.А., Баранов А.А., Абайтова Н.Е. и др. Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 (олокизумаба) у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: влияние на воспалительную активность и исходы заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):554–561. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-554-561.
- Lapkina N.A., Baranov A.A., Abaytova N.E. et al. Experience with the interleukin 6 inhibitor (Olokizumab) in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Influence on inflammatory activity and disease outcomes. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):554–561 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-554-561.
- Wang S.P., Iwata S., Nakayamada S. et al. Tofacitinib, a JAK inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2213–2215. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205615.
- Martina M.N., Ramirez Bajo M.J., Bañon-Maneus E. et al. Inhibition of JAK3 and PKC via immunosuppressive drugs Tofacitinib and Sotrastaurin inhibits proliferation of human B lymphocytes in vitro. *Transplant Proc*. 2016;48:3046–3052. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.07.052.
- Sonomoto K., Yamaoka K., Kubo S. et al. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):914–918. DOI: 10.1093/rheumatology/ket466.



24. Fleischmann R., Mysler E., Hall S. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457–468. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5.
25. Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H. et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788–1800. DOI: 10.1002/art.41032.
26. Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V. et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454–1462. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215764.
27. Song G.G., Choi S.J., Lee Y.H. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1563–1571. DOI: 10.1111/1756-185X.13616.
28. Weng C., Xue L., Wang Q. et al. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21999564. DOI: 10.1177/1759720X21999564.
29. Edwards C.J., Sawant R., Garg V. et al. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Upadacitinib Versus Tofacitinib in Adults with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):167–181. DOI: 10.1007/s40744-020-00257-w.
30. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590–599. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-590-599.
- Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-590-599.
31. Garbers C., Heink S., Korn T., Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):395–412. DOI: 10.1038/nrd.2018.45.
32. Kretsos K., Golor G., Jullion A. et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(5):388–395. DOI: 10.1002/cpdd.121.
33. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Левшин Н.Ю. и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):475–484. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-475-484.
- Lapkina N.A., Baranov A.A., Levshin N.Yu. et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis on olokizumab therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):475–484 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-475-484.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Лапкина Наталья Александровна** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0003-2692-399X.

**Баранов Андрей Анатольевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0001-7847-1679.

**Леонтьева Елена Андреевна** — ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ

Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0002-7979-1313.

**Амирджанова Вера Николаевна** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0001-5382-6357.

**Колинько Александр Андреевич** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0009-0005-1379-8511.

**Ашихмин Глеб Максимович** — студент 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0009-0006-3242-8257.

**Контактная информация:** Лапкина Наталья Александровна, e-mail: lanaal@rambler.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 08.02.2024.**

**Поступила после рецензирования 04.03.2024.**

**Принята в печать 27.03.2024.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Natalya A. Lapkina** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Polyclinics Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics, and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2692-399X.

**Andrey A. Baranov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinics Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics, and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7847-1679.

**Elena A. Leont'eva** — assistant of the Department of Polyclinics Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics, and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7979-1313.

**Vera N. Amirdzhanova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, leading researcher of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5382-6357.

**Aleksandr A. Kolin'ko** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Polyclinics Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics, and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0009-0005-1379-8511.

**Gleb M. Ashikhmin** — student of the 6<sup>th</sup> course of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0009-0006-3242-8257.

**Contact information:** Natalya A. Lapkina, e-mail: lanaal@rambler.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 08.02.2024.**

**Revised 04.03.2024.**

**Accepted 27.03.2024.**