

## Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности

**Б.С. Белов**<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru

**Н.В. Муравьева**, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: n-muravjeva@mail.ru

**Г.М. Тарасова**, ORCID: 0000-0001-9933-5350, e-mail: verizubgm@gmail.com

**М.М. Баранова**, ORCID: 0000-0002-5264-337X, e-mail: efimova.marina.m@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

### Резюме

В последние десятилетия в ревматологии достигнут явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также таргетных базисных противовоспалительных препаратов, к которым относятся ингибиторы янус-киназ (и-ЯК). На сегодняшний день и-ЯК активно применяются и изучаются при различных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) – ревматоидном артрите, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите (АС), а также псориазе, atopическом дерматите и воспалительных заболеваниях кишечника. С целью обобщения накопленного опыта экспертами Европейской антиревматической лиги был разработан консенсус, в котором изложены основные принципы и положения, касающиеся рационального применения и-ЯК у больных ИВРЗ. При этом большое внимание уделяется проблеме безопасности указанных лекарственных препаратов. В настоящей статье подробно рассмотрены вопросы, связанные с различными аспектами безопасности применения и-ЯК у больных ИВРЗ, а именно: корректировка дозы в связи с лекарственными взаимодействиями, противопоказания, предварительный скрининг и оценка рисков. Проанализированы возможные нежелательные явления, касающиеся инфекционных осложнений, злокачественных новообразований, тромбоемболических феноменов, перфорации желудочно-кишечного тракта. Подчеркнута значимость клинического и лабораторного мониторинга при катamnестическом наблюдении за больными, получающими и-ЯК. Представлена программа дальнейших исследований по указанной проблеме. Она включает изучение эффективности и безопасности «переключения» между и-ЯК у пациентов с плохой переносимостью конкретного препарата или не отвечающих на лечение, оценку влияния и-ЯК на сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые болезни и остеопороз, исследование долгосрочной безопасности и-ЯК, исходя из данных реальной практики, а также эффективности и безопасности комбинированной терапии и-ЯК и ГИБП у пациентов с тяжелым РА или другими заболеваниями и т. д. Указанный консенсус разработан для информационной поддержки и адресован врачам, стремящимся достичь оптимального применения этих препаратов у больных ИВРЗ, а также самим пациентам и другим заинтересованным сторонам, включая администраторов лечебных учреждений. Несомненно, рекомендации будут расширены и дополнены по мере накопления новых данных.

**Ключевые слова:** таргетные базисные противовоспалительные препараты, ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, филготиниб, безопасность, нежелательные явления

**Благодарности.** Статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

**Для цитирования:** Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности. *Медицинский совет.* 2021;(2):76–84. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-76-84.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Use of Janus kinase inhibitors in the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases: safety issues

**Boris S. Belov**<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru

**Natalia V. Muravyeva**, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: n-muravjeva@mail.ru

**Galina M. Tarasova**, ORCID: 0000-0001-9933-5350, e-mail: verizubgm@gmail.com

**Marina M. Baranova**, ORCID: 0000-0002-5264-337X, e-mail: efimova.marina.m@yandex.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

### Abstract

There has been clear progress in rheumatology in recent decades with the introduction of genetically engineered biological drugs (GEBDs) as well as targeted baseline anti-inflammatory drugs, which include Janus kinase inhibitors (i-JAKs). To date, i-JAKs have been actively used and studied in various immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRDs) – rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis (AS), as well as psoriasis, atopic dermatitis and inflammatory bowel disease. In order to summarize the

accumulated experience, the experts of the European League Against Rheumatism developed a consensus, which outlined the main principles and provisions concerning the rational use of i-JAKs in patients with IIRDs. At the same time, much attention is paid to the problem of the safety of these drugs. In the present article, issues related to various aspects of the safety of the use of i-JAKs in patients with IIRDs are discussed in detail, namely: dose adjustments due to drug interactions, contraindications, pre-screening, and risk assessment. Possible adverse events related to infectious complications, malignancies, thromboembolic phenomena, and gastrointestinal perforation were analyzed. The significance of clinical and laboratory monitoring in catamnestic follow-up of patients receiving i-JAKs is emphasized. A program for further research on the mentioned problem is presented. It includes studies of the efficacy and safety of «switching» between i-JAKs in patients with poor tolerance of a particular drug or who do not respond to treatment, evaluation of the effect of i-JAKs on comorbidities including cardiovascular disease and osteoporosis, studies of the long-term safety of i-JAKs based on actual practice data, and of the effectiveness and safety of i-JAKs and GEBDs combination therapy in patients with severe RA or other conditions, etc. This consensus is designed to inform and target physicians seeking to achieve optimal use of these drugs in patients with IIRDs, as well as patients themselves and other interested parties, including facility administrators. The recommendations will undoubtedly be expanded and supplemented as new data accumulate.

**Keywords:** targeted baseline anti-inflammatory drugs, Janus kinase inhibitors, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, safety, adverse events

**Acknowledgments.** This article was prepared as part of the Scientific and Research Work on “Comorbid Infections in Rheumatic Diseases and Safety Problems of Antirheumatic Therapy” (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

**For citation:** Belov B.S., Muravyeva N.V., Tarasova G.M., Baranova M.M. Use of Janus kinase inhibitors in the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases: safety issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(2):76–84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-76-84.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В течение двух последних десятилетий достигнут существенный прогресс в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). В первую очередь это связано с активным внедрением в практику высокотехнологичных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В дальнейшем на рынке появились препараты нового класса, обладающие способностью ингибировать внутриклеточные сигнальные молекулы янус-киназы (JAK). Эти лекарственные средства получили название «таргетных» (*англ.* target – мишень) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В настоящее время в РФ зарегистрированы 3 препарата этой группы – тофацитиниб (ТОФА – блокирует преимущественно JAK1 и JAK3, в меньшей степени JAK2), барицитиниб (БАРИ – ингибирует преимущественно JAK1 и JAK2) и упадацитиниб (УПА – селективный ингибитор JAK1). Еще 2 препарата – пефидитиниб (ПЕФ – ингибитор JAK 1–3) и филготиниб (ФИЛ – селективный ингибитор JAK1) разрешены для применения при одном или нескольких аутоиммунных заболеваниях в различных географических регионах.

На сегодняшний день ингибиторы JAK (и-JAK) активно применяются и изучаются при различных ИВРЗ, в первую очередь при воспалительных заболеваниях суставов – ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА), анкилозирующем спондилите (АС), а также псориазе, атопическом дерматите и воспалительных заболеваниях кишечника.

## КОНСЕНСУС EULAR

В ноябре 2020 г. на сайте журнала «Annals of Rheumatic Diseases» был опубликован консенсус экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), целью

которого явилось обобщение опыта применения и-JAK на современном этапе [1]. Авторами указанного консенсуса были разработаны 4 общих принципа и 6 отдельных положений, представленных в *табл. 1*.

Эксперты EULAR подчеркивают, что сведения о показаниях и дозировках и-JAK при соответствующих нозологиях могут быть получены из инструкций по применению отдельных препаратов. Более важные аспекты упомянутого консенсуса для практических врачей касаются противопоказаний, безопасности, рисков, а также мониторинга и последующего наблюдения за пациентами, получающими и-JAK. Этим вопросам будет уделено основное внимание в настоящей статье.

## КОРРЕКТИРОВКА ДОЗЫ В СВЯЗИ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯМИ

ТОФА метаболизируется в печени под действием изофермента CYP3A4 из системы цитохрома P450. Следовательно, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, являющимися ингибиторами или индукторами данного изофермента, что в ряде случаев требует соответствующей корректировки дозы. 70% дозы БАРИ выводится через почки. ФИЛ метаболизируется карбоксилэстеразами печени и имеет основной метаболит GS-829845, который является фармакологически активным селективным ингибитором JAK1, но в 10–20 раз менее эффективен, чем исходное соединение. УПА подвергается преимущественно метаболизму в печени под влиянием CYP3A4 и с минимальным участием CYP2D6, а ПЕФ – путем метилирования и конъюгации с сульфатами. Ингибиторы транспортеров органических анионов 3-го типа (например, пробенецид) взаимодействуют с БАРИ, что требует снижения дозы последнего до 2 мг в день (при нормальной функции почек). Рифампицин, применяемый для про-

● **Таблица 1.** Что следует учитывать при лечении пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями и-ЯК

● **Table 1.** What to consider when treating patients with i-JAK immune-mediated inflammatory diseases

Пункт	Формулировка
<b>Общие принципы</b>	
A	Начало терапии и-ЯК и цель лечения, которую необходимо достичь, должны основываться на совместном решении пациента и врача, что требует полной информации больного о потенциальной пользе и риске этой терапии
B	Терапевтические подходы к лечению пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями должны соответствовать международным и национальным рекомендациям (алгоритмам) по ведению соответствующей нозологической формы
C	Положения, которые следует учитывать при начале терапии и-ЯК, не дают информации о том, когда эти препараты следует использовать в алгоритме лечения, а, скорее, призваны оказать содействие клиницисту после принятия решения о назначении и-ЯК
D	Эти положения следует учитывать при рассмотрении конкретных (но не всех) аспектов, связанных с применением терапии и-ЯК, и врачу следует дополнительно обратиться к информации о препарате при определенном заболевании
<b>Отдельные положения</b>	
I	Показания
1	Пациенты с ИВРЗ, у которых предшествовавшая терапия БПВП и/или ГИБП была неэффективной; по состоянию на 2019 г. к ним отнесены РА, ПсА и язвенный колит
2	В настоящее время нет непосредственных доказательств превосходства одного и-ЯК над другим в отношении эффективности или безопасности
II	Терапевтические дозы и сопутствующее лечение при различных ИВРЗ
1	Применять дозу, рекомендованную для конкретного заболевания
2	Рассмотреть возможность корректировки дозы у пациентов старше 70 лет, со значительным нарушением функции почек или печени и/или риском лекарственных взаимодействий или вследствие других сопутствующих заболеваний в соответствии с информацией о конкретном препарате
3	При выборе сопутствующей терапии следовать конкретным рекомендациям для соответствующего заболевания; например, при РА рассмотреть возможность добавления и-ЯК к продолжающемуся лечению БПВП при условии хорошей переносимости последних
4	Рассмотреть возможность снижения дозы и-ЯК у пациентов с РА при достижении ремиссии на фоне БПВП
III	Противопоказания
1	Тяжелые активные (или хронические) инфекции, включая туберкулез и оппортунистические инфекции
2	Текущие злокачественные новообразования
3	Тяжелая органная дисфункция, например тяжелое заболевание печени (пункт С по шкале Чайлд – Пью) или тяжелое заболевание почек
4	Беременность и период лактации

Пункт	Формулировка
5	Рецидивирующая венозная тромбоземболия – ВТЭ (без терапии антикоагулянтами)
IV	Предварительный скрининг и риски
1	Анамнез болезни и физикальное обследование
2	Стандартные лабораторные исследования (развернутый анализ крови, тесты печени (трансаминазы) и функции почек; уровни липидов примерно через 3 мес. после начала терапии (и возможно, на исходном уровне, если они не определены в течение последних 12 мес.); исследование КФК не рекомендуется)
3	Исследования на гепатит В (поверхностный антиген гепатита В, антитела к поверхностному антигену гепатита В, антитела к серцевинному антигену гепатита В с тестированием ДНК HBV или без такового). Исследование на гепатит С (антитела к гепатиту С, при их выявлении – тестирование РНК ВГС)
4	Исследование на вирус иммунодефицита человека в группах высокого риска
5	Скрининг на туберкулез – ТВ в соответствии с национальными рекомендациями
6	Оценка и обновление вакцинального статуса
7	Учет факторов риска ВТЭ, особенно перенесенных ВТЭ
V	Нежелательные явления
1	Серьезные инфекции (аналогичные таковым при ГИБП), оппортунистические инфекции, включая ТВ, опоясывающий герпес (повышенная частота по сравнению с ГИБП); риск инфекционных осложнений можно снизить за счет уменьшения или отказа от одновременного приема глюкокортикоидов – ГК
2	Частота злокачественных новообразований не увеличивается при ингибировании ЯК, хотя может быть повышен риск немеланомного рака кожи (НМРК)
3	Возможны лимфопения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия
4	Повышенный риск ВТЭ был зарегистрирован в исследовании по безопасности РА среди пациентов, принимавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в день, и в рамках плацебо-контролируемого периода исследования БАРИ у пациентов с РА
5	Повышение уровня КФК отмечается при применении и-ЯК, но не связано с клиническими проявлениями. Повышение уровня креатинина отмечено при приеме и-ЯК, но оно не имело связи с почечной недостаточностью или гипертензией
VI	Лабораторный и клинический мониторинг в период наблюдения
1	Минимальный лабораторный мониторинг: развернутый анализ крови и исследование трансаминаз через 1 и 3 мес., а затем периодически, например каждые 3 мес.; контроль уровня липидов только на 3-м мес.
2	Ежегодное дерматологическое обследование на предмет выявления рака кожи
3	Оценка ответа на лечение с использованием валидированных, специфических методов определения активности болезни; следует иметь в виду, что СРБ и СОЭ могут быть снижены независимо от уменьшения активности заболевания и, возможно, даже при инфекциях

филактики латентного туберкулеза (ТБ) или терапии активного ТБ, является мощным индуктором изофермента СУР3А4 и, следовательно, повышает метаболизм ТОФА и УПА в печени, поэтому необходимо иметь в виду возможность увеличения дозы последних. Кетоконазол оказывает противоположный эффект, подавляя метаболизм ТОФА и УПА, поэтому при одновременном применении рекомендуется снижение дозы указанных и-ЈАК.

Дозирование отдельных препаратов и данные об их метаболизме приведены в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** Дозирование и метаболизм различных и-ЈАК  
● **Table 2.** Dosing and metabolism of various i-JAKs

Препарат	Дозировка	Утвержденные показания	Метаболизм
ТОФА	РА, ПсА: 5 мг 2 раза в день ЈАК: 10 мг 2 раза в день	РА, ПсА, ПсО, ЈАК	СУР3А4; 30% – почечная экскреция
БАРИ	2 или 4 мг в день	РА, АД	> 66% – почечная экскреция
УПА	15 мг в день	РА, АС, ПсА	СУР3А4; 20% – почечная экскреция
ФИЛ	100 или 200 мг в день	РА	СЕС2; активный метаболит в соотношении 1:10
ПЕФ	100 или 150 мг в день	РА	NNMT, SULТ2А1; 16% – почечная экскреция

СЕС2, карбоксилэстеразы изоформа 2; СУр, цитохром Р; NNMT, никотинамид-N-метилтрансфераза; SULТ2А1, сульфотрансфераза 2А1; ЈАК – язвенный колит, АД – атопический дерматит.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания в первую очередь обусловлены возможными нежелательными явлениями и фармакокинетическим/фармакодинамическим профилем различных и-ЈАК.

Тяжелые активные инфекции, острые или хронические, включая латентный ТБ и условно-патогенные инфекции, могут наблюдаться у пациентов, получавших и-ЈАК [2]. Встречаемость серьезных инфекций в исследованиях ТОФА, БАРИ и УПА при РА и ПсА была сопоставима с адалимумабом (АДА), причем показатели частот нарастали при более высоких дозах [2, 3]. У пациентов с РА старше 65 лет (с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний), получавших ТОФА, наблюдалась более высокая частота серьезных инфекций по сравнению с больными, получавшими ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ). Согласно решению Европейского медицинского агентства (ЕМА), ТОФА следует использовать у этих пациентов только в том случае, если нет другой альтернативы<sup>1</sup>. Недавно опубликованный апостериорный анализ данных исследования с включением АДА в качестве препарата

сравнения у больных РА выявил повышение риска серьезных инфекций у пожилых людей, в частности, среди тех, кто принимал ТОФА в дозе 10 мг два раза в день (отношение рисков – hazard ratio – HR 5,61, 95% ДИ 1,422,4) [4].

Злокачественные новообразования. Применение и-ЈАК в этой ситуации должно быть совместным решением пациента и врача с учетом времени от момента перенесенного злокачественного новообразования, контролируемости злокачественного образования или продолжающейся химиотерапии, включая ингибиторы контрольных точек. До сих пор, по данным клинических испытаний и регистров, влияющих на развитие и-ЈАК на развитие злокачественных новообразований не отмечено. Данные, позволяющие предположить, что предшествующее злокачественное новообразование является проблемой для терапии и-ЈАК, отсутствуют.

Выраженная органная дисфункция. При тяжелом заболевании печени (класс С по шкале Чайлд – Пью) и-ЈАК применять не следует. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) рекомендуется снижение дозы ТОФА до 5 мг/сут; при этом применение БАРИ не рекомендуется. При клиренсе креатинина 30–60 мл/мин БАРИ применяют в дозе 2 мг в день. Для других и-ЈАК в настоящее время снижение дозировки не рекомендуется.

Беременность и кормление грудью. В связи с отсутствием адекватных данных при приеме и-ЈАК рекомендуется контрацепция как для женщин, так и для мужчин. Показано, что ТОФА обладает тератогенным действием у крыс и кроликов и влияет на пери- и постнатальное развитие потомства [5]. Аналогичные эффекты описаны в инструкциях по медицинскому применению БАРИ и УПА. В исследованиях на животных ФИЛ снижает сперматогенез дозозависимым образом; на сегодняшний день этот факт у людей не отмечен, но исследование по данной проблеме продолжается<sup>2</sup>. Результаты последнего, вероятно, будут приняты во внимание при назначении препарата пациентам мужского пола. Несмотря на короткий период полураспада и-ЈАК в плазме, при планировании беременности рекомендуется сделать 4-недельный перерыв после приема последней дозы. В эксперименте ТОФА секретировался с молоком кормящих крыс. Следовательно, нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Поэтому применение ТОФА во время кормления грудью противопоказано. В базе данных по безопасности ТОФА зарегистрировано 158 случаев приема препарата во время беременности. Наблюдаемая частота врожденных пороков развития и самопроизвольных абортов (1,0 и 10,8% соответственно) соответствовала фоновым рискам в популяции США (3% и 10,8% соответственно) [6].

ВТЭ в анамнезе. У пациентов с тромбоемболическими явлениями в анамнезе следует тщательно оценить вероятность их развития в связи с риском этих событий.

<sup>1</sup> EMA Confirms Xeljanz to Be Used with Caution in Patients at High Risk of Blood Clots. 2019. European Medicines Agency. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf).

<sup>2</sup> Study to Evaluate the Testicular Safety of Filgotinib in Adult Males with Moderately to Severely Active Inflammatory Bowel Disease (MANTA). 2020. U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03201445>.



Нарастание частоты ВТЭ, особенно тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), наблюдалось у пациентов, имевших факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и получавших ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в день<sup>3</sup> [7], что также следует учитывать при планировании терапии и другими и-ЯК. Пациенты с рецидивирующими тромбоэмболическими явлениями обычно получают антикоагулянтную терапию, которая, вероятно, снижает риск.

Безопасность и эффективность и-ЯК изучаются у молодых пациентов. Так, на основании опубликованных данных 3-й фазы клинических исследований ТОФА был зарегистрирован FDA для терапии ювенильного идиопатического артрита [8]. Регистрация этого показателя в ЕМА и в России ожидается в конце 2021 г.

И-ЯК не изучались и, следовательно, не рекомендуются для применения в сочетании с ГИБП или такими мощными иммунодепрессантами, как циклоспорин или такролимус, из-за возможности усиления степени иммуносупрессии и повышенного риска инфекции или лимфомы.

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И ОЦЕНКА РИСКОВ

Анамнез и физикальное обследование. Важные сведения о пациенте, которые необходимо получить перед началом терапии, включают анамнез, оценку риска ВТЭ, инфекций, туберкулеза, гепатита В и С. Также имеют значение факторы риска сердечно-сосудистых болезней, сопутствующие заболевания и получаемые в связи с этим препараты, например ингибиторы ЦОГ-2, преднизолон в дозе > 7,5 мг в день или оральные контрацептивы.

Пациентам старше 70 лет рекомендуется снизить дозу БАРИ до 2 мг в день в связи с возрастным снижением функции почек. Более того, ЕМА ограничила использование ТОФА у людей старше 65 лет из-за повышенного риска серьезных инфекций. При умеренном нарушении функции почек на фоне терапии ТОФА, УПА и ФИЛ снижение дозы не рекомендуется.

Показан исходный осмотр кожных покровов на предмет наличия/исключения НМРК у пациентов из группы риска, а также рентгенологическое исследование грудной клетки (если оно недавно не проводилось).

Перед началом терапии и-ЯК рекомендуются рутинные лабораторные исследования, включающие развернутый анализ крови (в т. ч. лейкоцитарную формулу), содержание ферментов печени (в частности, трансаминаз), показатели функции почек и исходные уровни липидов. Исследование КФК не требуется.

Всем пациентам рекомендуется обследование на вирус гепатита В (HBV), включая поверхностный («австралийский») антиген HBsAg, антитела к поверхностному (анти-HBs) и сердцевинному – «сог» (анти-HBc) антигенам. Пациентам с признаками хронической HBV-инфекции целесообразно избегать применения и-ЯК или лечения

ГИБП. Если это невозможно, следует вместе с гепатологом провести соответствующее лечение или профилактику противовирусными препаратами (например, энтекавиром, тенофовиром или тенофовиром алафенамидом) [9]. Для пациентов с доказанным предшествующим контактом с HBV (анти-HBc+) и без признаков активной репликации вируса (например, HBsAg-) необходимо исследовать исходную вирусную нагрузку (ДНК HBV), чтобы исключить латентную активную HBV-инфекцию. Обнаружение ДНК HBV (без HBsAg) в 50% случаев приводит к сероинверсии и гепатиту. Если HBV-ДНК не выявляется, может быть начата терапия и-ЯК с регулярным контролем вирусной нагрузки и HBsAg в соответствии с существующими национальными рекомендациями. Если ДНК HBV или HBsAg выявляются в процессе наблюдения, терапию и-ЯК временно приостанавливают и пациента направляют к гепатологу для консультации и лечения. В случае назначения противовирусной терапии продолжение лечения и-ЯК не противопоказано [10].

При исходном выявлении антител к вирусу гепатита С (HCV) выполняют тест на РНК HCV. Если результат положительный, констатируется активный гепатит С и пациент направляется на лечение к гепатологу. В этом случае прием и-ЯК следует приостановить до завершения лечения HCV.

Тестирование на ВИЧ рекомендуется лицам с факторами риска данной инфекции.

Рекомендуется скрининг на ТБ, поскольку риск реактивации этой инфекции при лечении и-ЯК аналогичен таковому для иФНО-α. Случаи ТБ при лечении и-ЯК в основных исследованиях отмечались чаще, чем с плацебо. При этом, по крайней мере, в эндемичных районах наблюдали ряд случаев ТБ de novo, а не реактивацию инфекции [2, 3].

Необходимо выяснить вакцинальный статус в соответствии с национальными и региональными требованиями, а также с учетом недавно обновленных рекомендаций EULAR по вакцинации пациентов с аутоиммунными заболеваниями [11]. Учитывая значимость инфекции, вызванной Herpes zoster – HZ, целесообразно рассмотреть вопрос об иммунизации противогерпетической вакциной. Однако доказательства эффективности живой аттенуированной вакцины Зоставакс представляются сомнительными, более того, ее применение требует задержки начала терапии и-ЯК на 3–4 нед. Недавно была одобрена новая инактивированная вакцина против HZ (Shingrix), которая не противопоказана пациентам, получающим иммуносупрессоры. Однако в настоящее время нет данных о безопасности и иммуногенности этой вакцины у пациентов, получающих и-ЯК. Поскольку исследования продолжаются, эти вопросы должны быть решены в ближайшее время.

Факторы риска ВТЭ [12, 13] хотя и являются редкими событиями, но при наличии в анамнезе должны быть обязательно приняты во внимание. Риск развития тромбоэмболии повышается у пациентов с предшествующими ВТЭ; с возрастом (у пациентов старше 65 лет риск развития ВТЭ при приеме ТОФА более высокий; при ожире-

<sup>3</sup> Increased Risk of Blood Clots in Lungs and Death with Higher Dose of Xeljanz (Tofacitinib) for Rheumatoid Arthritis. 2019. EMA. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis_en.pdf).

нии (риск ВТЭ в два раза выше, чем при нормальном весе); при длительном пребывании в неподвижном состоянии (например, продолжительное путешествие, паралич нижних конечностей из-за травмы спинного мозга, травма с ограничением подвижности); при наследственной (мутация Лейдена, мутация протромбина 20210 и т.д.) и приобретенной (антифосфолипидный синдром, злокачественная опухоль) тромбофилии; терапии ингибиторами ЦОГ-2 [14] или преднизолоном в дозе  $\geq 7,5$  мг/сут; крупных хирургических вмешательствах (нейрохирургические, урологические, гинекологические и ортопедические операции). В недавно опубликованном шведском исследовании показано, что вероятность ВТЭ в значительной степени связана с активностью заболевания. По сравнению с ремиссией при низкой активности РА скорректированный относительный риск развития ВТЭ составил 1,12 (95% ДИ 0,96–1,31), средний – 1,48 (95% ДИ 1,30–1,68), высокий – 2,03 (95% ДИ 1,73–2,38) [15]. Возможная связь частоты ВТЭ и активности РА требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательные явления (НЯ) большей частью обусловлены основным механизмом действия препаратов, т.е. ингибированием внутриклеточной сигнальной системы JAK/STAT, и включают упомянутые выше риски. Однако некоторые НЯ требуют более подробного рассмотрения.

Развитие серьезных инфекций, включая оппортунистические (ТВ и др.), а также реактивация НЗ и других вирусных инфекций. Частота инфекционных осложнений зависит от дозы и-ЯК и сопутствующей терапии. Риск реактивации НЗ повышен примерно в 3–4 раза по сравнению с плацебо [16, 17]. Частота реактивации НЗ составляет от 3–4 (Западная Европа, США, Австралия) до 9 (Япония, Корея) случаев на 100 пациенто-лет, в то время как для иФНО- $\alpha$  – 2–3 на 100 пациенто-лет. Факторы риска НЗ включают возраст, женский пол, дозу преднизолона  $> 7,5$  мг в день, перенесенную инфекцию и госпитализацию [3, 18–22]. В случае развития НЗ лечение и-ЯК следует временно прервать до разрешения эпизода инфекции.

Злокачественные новообразования. В целом их частота не увеличивается, однако в клинических исследованиях сообщалось о случаях развития НМРК. В связи с этим у пациентов с повышенным риском развития рака кожи рекомендуется проводить периодическое дерматологическое обследование. По мнению экспертов EULAR, текущее злокачественное новообразование (кроме НМРК и карциномы шейки матки *in situ*, по поводу которых проводится лечение) может быть противопоказанием для и-ЯК, но, как указывалось выше, это должно быть совместным решением с пациентом.

Анемия хронического заболевания, наблюдаемая в большинстве случаев ИВРЗ, не претерпевает положительной динамики при лечении всеми и-ЯК, за исключением ФИЛ. У некоторых пациентов выраженность ранее существовавшей анемии может нарастать, предположительно

из-за ингибирования JAK 2. При лечении всеми и-ЯК возможно развитие нейтропении и/или лимфопении.

ВТЭ/легочная эмболия (ЛЭ). По данным анализа безопасности 9,5-летнего применения ТОФА, риск ВТЭ при дозе препарата 5 мг два раза в день не повышался [7, 18]. Однако в недавно завершившемся исследовании A3921133 по безопасности ТОФА у больных РА старше 50 лет с сопутствующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что прием препарата в дозе 5 мг два раза в сутки повышал риск ЛЭ примерно в 3 раза, а в дозе 10 мг два раза в сутки – примерно в 6 раз по сравнению с иФНО- $\alpha^4$  [7]. В этом же исследовании, по сообщению ЕМА, встречаемость ВТЭ без ЛЭ была несколько выше при приеме ТОФА, чем иФНО- $\alpha$ , но различия были статистически незначимы. В рамках данного исследования применение ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки было прекращено. С другой стороны, в клинических испытаниях, в которых большинство пациентов с язвенным колитом (ЯК) получали ТОФА в дозе 10 мг два раза в день, показано, что за время плацебо-контролируемого периода ни у одного пациента с ЯК не было случаев ВТЭ. В течение длительного периода открытого продолженного исследования, включавшего около 2400 пациенто-лет экспозиции, у 1 пациента наблюдалась ВТЭ, у 4 – ТЭЛА, при этом все больные имели факторы риска данных событий [23]. В целом ТОФА следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами риска ВТЭ независимо от показаний и дозировки.

В течение 24-недельного плацебо-контролируемого периода признаки ВТЭ были зарегистрированы у 6 из 997 пациентов, получавших БАРИ в дозе 4 мг/сут, в то время как среди больных, получавших БАРИ в дозе 2 мг/сут и плацебо, подобных случаев не зафиксировано. Факторами риска ВТЭ были возраст, высокий индекс массы тела (ИМТ), иммобилизация, хирургическое вмешательство, использование ингибиторов ЦОГ-2 и перенесенные ВТЭ в анамнезе. При этом у больных, принимавших ингибиторы ЦОГ-2, риск тромбоэмболических поражений повышался в 1,9 раза, а при наличии ВТЭ в анамнезе – в 10 раз [24].

Нарастание числа случаев ВТЭ также наблюдалось в ходе двойных слепых испытаний УПА, преимущественно при дозе 15 мг один раз в день, хотя при сопоставлении (head-to-head) с АДА подобная закономерность не выявлена [25–27]. По мнению ЕМА, ФИЛ следует рассматривать как препарат с потенциальным риском развития ВТЭ. При этом агентство отмечает, что не наблюдалось нарастания сообщений о ВТЭ для ФИЛ (дозы 100 и 200 мг) при сопоставлении с плацебо или препаратами сравнения (метотрексат, АДА). Однако важно отметить, что ЕМА затребовала дополнительные данные по фармаконадзору в отношении ФИЛ [1].

Вышеуказанное послужило основанием для внесения соответствующих дополнений относительно ВТЭ в инструкции по применению всех и-ЯК.

<sup>4</sup> Xeljanz to Be Used with Caution for All Patients at High Risk of Blood Clots. 2020. EMA. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>.

В популяции риск ВТЭ зависит от возраста и составляет порядка 1:100–1:1000 (частота встречаемости 0,25/100 пациенто-лет), у пациентов с РА этот риск возрастает примерно в 2 раза<sup>5</sup>. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить механизмы, посредством которых и-ЯК повышают частоту ВТЭ, и как это соотносится с РА в целом. В настоящее время отсутствует четкое понимание того, каким образом ГК, ЦОГ-2-ингибиторы, пероральные контрацептивы, тамоксифен, талидомид и нейрелептики повышают риск ВТЭ. Во всяком случае следует внимательно рассмотреть вопрос о целесообразности назначения и-ЯК любому пациенту, имеющему факторы риска ВТЭ.

По данным рандомизированных контролируемых и продолженных исследований нарастания рисков основных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений не наблюдалось.

Лабораторные отклонения от нормы без клинических последствий у большинства пациентов: кратковременное повышение уровней КФК и креатинина.

Также в ходе клинических исследований ТОФА и БАРИ сообщалось о фактах перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), риск которой, вероятно, может повышаться и для других и-ЯК. Следовательно, и-ЯК следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском перфорации ЖКТ (например, наличие дивертикулита в анамнезе либо сопутствующее лечение НПВП или ГК). При развитии новых симптомов со стороны ЖКТ больные подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов пищеварения с учетом того, что такие признаки воспаления, как лихорадка и повышение реактантов острой фазы, могут быть ослаблены терапией и-ЯК.

## ЛАБОРАТОРНЫЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

В качестве минимального лабораторного мониторинга во время последующего наблюдения эксперты EULAR рекомендуют проведение развернутого анализа крови, определение уровней трансаминаз, показателей функции почек через 1 и 3 мес., а затем периодически, например каждые 3 мес., плюс контроль уровней липидов через 3 мес.

Анализ крови: при изменении гемоглобина (Hb) менее чем на 20 г/л и сохранении содержания Hb на уровне  $\geq 90$  г/л коррекция дозы не требуется. Снижение концентрации Hb более чем на 20 г/л или общего содержания  $< 80$  г/л (с подтверждением при повторном исследовании) является показанием для прерывания лечения вплоть до нормализации значений Hb. В отличие от других и-ЯК ФИЛ может вызывать небольшое дозозависимое увеличение уровня Hb.

Абсолютное количество нейтрофилов в пределах 500–1000/мм<sup>3</sup> в двух последовательных определениях предполагает снижение дозы или временное прекращение приема препарата. Возобновление терапии и-ЯК возможно при абсолютном количестве нейтрофилов, превышающем 1000/мм<sup>3</sup>.

Абсолютное количество лимфоцитов в пределах 500–750/мм<sup>3</sup> в двух последовательных определениях предполагает снижение дозы или временное прекращение приема препарата. Возобновление терапии ЯК возможно при абсолютном количестве лимфоцитов, превышающем 750/мм<sup>3</sup>. Имеются данные, что количество лимфоцитов ниже 500/мм<sup>3</sup> значительно увеличивает риск оппортунистической инфекции.

Функциональные пробы печени: следует периодически контролировать уровни трансаминаз. Наличие слабо выраженной печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд – Пью) не требует коррекции дозы. При умеренной печеночной недостаточности (Чайлд – Пью В) дозу ТОФА следует уменьшить до 5 мг 1 раз в сутки. ТОФА и УПА не следует применять при тяжелой печеночной недостаточности (Чайлд – Пью С).

Функция почек: следует периодически оценивать уровень креатинина. При хронической почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется; при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин дозу БАРИ следует снизить до 2 мг в день. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) дозу ТОФА следует снизить до 5 мг один раз в сутки, применение БАРИ не рекомендуется. Более подробные рекомендации по коррекции дозы содержатся в инструкциях по медицинскому применению препаратов.

Реактанты острой фазы: при оценке ответа на терапию следует иметь в виду, что СРБ и СОЭ могут быть снижены независимо от активности заболевания. При этом необходимо рассмотреть возможность использования шкал активности, не включающих лабораторные маркеры воспаления (например, CDAI при РА).

Уровни липидов надо оценивать примерно через 3 мес. после начала приема и-ЯК, при их повышении следует принимать меры в соответствии с национальными рекомендациями.

Следует учесть целесообразность ежегодного общего осмотра кожи, поскольку имеются данные о повышенном риске НМПК при применении ТОФА, возможно, из-за предшествующего воздействия метотрексата и ИФНО- $\alpha$  [28]. По другим и-ЯК пока недостаточно опубликованных данных.

Активность заболевания следует регулярно контролировать с использованием валидированных комплексных показателей, включающих подсчет пораженных суставов, чтобы оценить, наблюдалось ли улучшение более чем на 50% в течение 3 мес. и достигнута ли цель лечения через 6 мес. (treat-to-target – лечение до достижения цели) [29, 30] в соответствии с действующими рекомендациями для РА и ПсА [31, 32], а также других ИВРЗ. Необходимо иметь в виду, что уровни реактантов острой фазы могут быть снижены под влиянием и-ЯК независимо от клинического улучшения. Следовательно, методы оценки, включающие значения СОЭ и СРБ, как например, DAS-28, нецелесообразно применять для катамнестического наблюдения за этими пациентами [33].

<sup>5</sup> Xeljanz to Be Used with Caution for All Patients at High Risk of Blood Clots. 2020. EMA. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>.

## ПРОГРАММА ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По мнению комитета экспертов EULAR, многие вопросы остаются открытыми и требуют изучения в будущих исследованиях как у взрослых, так и у детей. Эти вопросы, имеющие отношение ко всем и-ЯК, представлены ниже.

1. Какова эффективность и безопасность «переключения» с одного и-ЯК на другой у пациентов с плохой переносимостью конкретного препарата или не отвечающих на лечение?
2. Каковы предикторы ответа на и-ЯК по сравнению с ГИБП, применяемыми при РА?
3. Каково влияние оказывают и-ЯК на сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые болезни и остеопороз?
4. Является ли ВТЭ класс-эффектом или эффектом ингибирования конкретной ЯК и каков механизм ВТЭ? Каков реальный риск ВТЭ при лечении и-ЯК? Касается ли это только РА или наблюдается при других нозологиях?
5. Какова долгосрочная безопасность и-ЯК, исходя из реальных данных? Каким пациентам должны быть противопоказаны и-ЯК на основании риска (особенно для ВТЭ) и следует ли рассмотреть вопрос о профилактике?
6. Какова безопасность ингибирования ЯК у пациентов с предшествующим или текущим злокачественным новообразованием, а также у тех, кто получает лечение по этому поводу?
7. Эффективны и безопасны ли и-ЯК в терапии аутоиммунных заболеваний, вызванных ингибиторами контрольных точек, у пациентов со злокачественными новообразованиями?
8. Насколько безопасны и-ЯК для пациентов, инфицированных гепатитом В, С, SARS-CoV-2, а также другими вирусными инфекциями?
9. Насколько безопасны и-ЯК при беременности и кормлении грудью? Что следует рекомендовать,

- если женщина, принимающая и-ЯК, забеременела?
10. Безопасность и-ЯК при плановых хирургических вмешательствах: следует ли препараты отменить, и если да, то на какой срок, и когда их следует возобновлять?
  11. Какова эффективность и-ЯК при внесуставных проявлениях РА, включая васкулит, ревматоидные узелки, перекрестные синдромы?
  12. Какова эффективность и-ЯК при заболеваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка, воспалительный миозит и системный склероз?
  13. Какова эффективность и безопасность комбинированной терапии и-ЯК и ГИБП у пациентов с тяжелым РА или другими заболеваниями?
  14. Каковы нисходящие молекулярные эффекты ингибирования ЯК *in vivo* при отдельных заболеваниях?
  15. Каковы различия между отдельными и-ЯК с точки зрения эффективности и безопасности?
  16. Какова безопасность и-ЯК у пациентов старше 65 лет?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

И-ЯК – это новый класс препаратов для лечения различных ИВРЗ с хорошей эффективностью и приемлемым профилем безопасности. Как подчеркивают авторы, консенсус экспертов EULAR разработан для информационной поддержки и адресован врачам, стремящимся достичь оптимального применения этих препаратов у больных ИВРЗ, а также самим пациентам и другим заинтересованным сторонам, включая администраторов лечебных учреждений. Разумеется, вышеизложенные рекомендации будут расширены и дополнены по мере накопления новых данных.



Поступила / Received 17.01.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2021  
Принята в печать / Accepted 11.02.2021

## Список литературы / References

1. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann R.M., Geissler K. 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.
2. Cohen S, Radominski S.C., Gomez-Reino J.J., Wang L, Krishnaswami S., Wood S.P. et al. Analysis of Infections and All-Cause Mortality in Phase II, Phase III, and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):2924–2937. doi: 10.1002/art.38779.
3. Smolen J.S., Genovese M.C., Takeuchi T, Hyslop D.L., Macias W.L., Rooney T. et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019;46(1):7–18. doi: 10.3899/jrheum.171361.
4. Winthrop K.L., Citera G., Gold D., Henrohn D., Connell C.A., Shapiro A.B. et al. Age-Based (<65 vs ≥65 years) Incidence of Infections and Serious Infections with Tofacitinib versus Biological DMARDs in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials and the US Corrona RA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):134–136. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218992.
5. Picardo S., Seow C.H. A Pharmacological Approach to Managing Inflammatory Bowel Disease During Conception, Pregnancy and Breastfeeding: Biologic and Oral Small Molecule Therapy. *Drugs.* 2019;79(10):1053–1063. doi: 10.1007/s40265-019-01141-w.
6. Mahadevan U., Dubinsky M.C., Su C., Lawendy N., Jones T.V., Marren A. et al. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2494–2500. doi: 10.1093/ibd/izy160.
7. Mease P., Charles-Schoeman C., Cohen S., Fallon L., Woolcott J., Yun H. et al. Incidence of Venous and Arterial Thromboembolic Events Reported in the Tofacitinib Rheumatoid Arthritis, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Development Programmes and from Real-World Data. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1400–1413. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216761.
8. Ruperto N., Synoverska O., Ting T., Abud-Mendoza C., Spindler A., Vyzhga Y. et al. OP0291 Tofacitinib for the Treatment of Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Withdrawal Study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):180–181. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.396.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.



10. Harigai M., Winthrop K., Takeuchi T., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Smolen J.S. et al. Evaluation of Hepatitis B Virus in Clinical Trials of Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001095. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001095.
11. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 Update of EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
12. Heit J.A. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):370–372. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545.
13. Schmidt M., Christiansen C.F., Horváth-Puhó E., Glynn R.J., Rothman K.J., Sørensen H.T. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Risk of Venous Thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1326–1333. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04354.x.
14. Lee T., Lu N., Felson D.T., Choi H.K., Dalal D.S., Zhang Y., Dubreuil M. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Correlates with the Risk of Venous Thromboembolism in Knee Osteoarthritis Patients: A UK Population-Based Case-Control Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1099–1105. doi: 10.1093/rheumatology/kew036.
15. Molander V., Bower H., Frisell T., Askling J. Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis, and Its Association with Disease Activity: A Nationwide Cohort Study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):169–175. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218419.
16. Curtis J.R., Xie F., Yang S., Bernatsky S., Chen L., Yun H., Winthrop K. Risk for Herpes Zoster in Tocacitinib-Treated Rheumatoid Arthritis Patients with and without Concomitant Methotrexate and Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(9):1249–1254. doi: 10.1002/acr.23769.
17. Winthrop K.L., Harigai M., Genovese M.C., Lindsey S., Takeuchi T., Fleischmann R. et al. Infections in Baricitinib Clinical Trials for Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1290–1297. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216852.
18. Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R., Silverfield J., Terry K., Soma K. et al. Safety and Efficacy of Tocacitinib for Up to 9.5 Years in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Final Results of a Global, Open-Label, Long-Term Extension Study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89. doi: 10.1186/s13075-019-1866-2.
19. Harigai M., Takeuchi T., Smolen J.S., Winthrop K.L., Nishikawa A., Rooney T.P. et al. Safety Profile of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Over 1.6 Years Median Time in Treatment: An Integrated Analysis of Phases 2 and 3 Trials. *Mod Rheumatol*. 2020;30(1):36–43. doi: 10.1080/14397595.2019.1583711.
20. Winthrop K.L. The Emerging Safety Profile of JAK Inhibitors in Rheumatic Disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):234–243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23.
21. Winthrop K.L., Lebowitz M., Cohen A.D., Weinberg J.M., Tyring S.K., Rottinghaus S.T. et al. Herpes Zoster in Psoriasis Patients Treated with Tocacitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):302–309. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.023.
22. Winthrop K.L., Curtis J.R., Lindsey S., Tanaka Y., Yamaoka K., Valdez H. et al. Herpes Zoster and Tocacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1960–1968. doi: 10.1002/art.40189.
23. Sandborn W.J., Panés J., Sands B.E., Reinisch W., Su C., Lawendy N. et al. Venous Thromboembolic Events in the Tocacitinib Ulcerative Colitis Clinical Development Programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(10):1068–1076. doi: 10.1111/apt.15514.
24. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., Rooney T.P., Witt S., Walls C.D. et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1042–1055. doi: 10.1002/art.40841.
25. Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P., Rigby W., Tanaka Y., Vargas J.I. et al. Upadacitinib as Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303–2311. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2.
26. Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H., Mysler E., Bessette L., Peterfy C. 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.
27. Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B., Hall S., Rubbert-Roth A., Zhang Y. 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.
28. Scott F.I., Mamtani R., Brensinger C.M., Haynes K., Chiesa-Fuxench Z.C., Zhang J. et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol*. 2016;152(2):164–172. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3029.
29. Smolen J.S., Schöls M., Braun J., Dougados M., FitzGerald O., Gladman D.D. et al. Treating Axial Spondyloarthritis and Peripheral Spondyloarthritis, Especially Psoriatic Arthritis, to Target: 2017 Update of Recommendations by an International Task Force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
30. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., Bykerk V., Dougados M., Emery P. et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: 2014 Update of the Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
31. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A. 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.
32. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S., de Wit M., Cutolo M., Dougados M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2015 Update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
33. Aletaha D., Smolen J.S. Remission in Rheumatoid Arthritis: Missing Objectives by Using Inadequate DAS28 Targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):633–634. doi: 10.1038/s41584-019-0279-6.

### Информация об авторах:

**Белов Борис Сергеевич**, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: belovbor@yandex.ru

**Муравьева Наталья Валерьевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

**Тарасова Галина Михайловна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: verizubgm@gmail.com

**Баранова Марина Михайловна**, аспирант лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: efimova.marina.m@yandex.ru

### Information about the author:

**Boris S. Belov**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Drug Therapy Safety Monitoring, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: belovbor@yandex.ru

**Natalia V. Muravyeva**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Drug Therapy Safety Monitoring, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

**Galina M. Tarasova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Drug Therapy Safety Monitoring, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: verizubgm@gmail.com

**Marina M. Baranova**, Postgraduate Student of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Drug Therapy Safety Monitoring, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: efimova.marina.m@yandex.ru