

Досвід, тенденції та інновації у лікуванні ревматичних хвороб: сторінками VIII Національного конгресу ревматологів України

Із 26 по 29 жовтня 2021 р. у Києві відбувся VIII Національний конгрес ревматологів України. Захід включав засідання, майстер-класи та круглі столи, до яких у режимі реального часу могли дистанційно долучитися міжнародні й вітчизняні фахівці за допомогою онлайн-трансляції. Зокрема, у круглих столах, присвячених таким актуальним темам, як застосування біосимілярів, інгібіторів янус-кінази (JAK) та менеджмент пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ), взяли участь провідні українські ревматологи та спікери Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR).

Голова Української асоціації ревматологів, академік НАМН України, д. мед. н., професор Володимир Миколайович Коваленко зазначив, що проведення спільних сесій з EULAR сприятиме розширенню наукових і практичних зв'язків, а також інтеграції українських спеціалістів у європейський медичний простір.

Ера біосимілярів у ревматології



Круглий стіл «Усвідомлений підхід до використання біосимілярів» відкрив професор відділення ревматології та кафедри внутрішньої медицини III Віденського медичного університету Йозеф Смолен (Австрія), присвятивши доповідь застосуванню біосимілярів у ревматології. Він наголосив, що фармакологічні препарати слід використовувати раціонально, зокрема у дозах, що відповідають індивідуальним потребам пацієнтів упродовж адекватного періоду часу, та за можливою найнижчою ціною (для них або спільноти).

Згідно з оновленою настановою EULAR щодо ведення осіб із ревматоїдним артритом (РА), у перше діагностованих пацієнтів рекомендовано починати лікування із метотрексату (MTX) у комбінації з глюкокортикоїдами (ГК) короткої дії, щоб досягти покращення протягом трьох місяців та ремісії або низької активності захворювання упродовж шести місяців. Якщо мети не досягнуто, слід додати до терапії біологічні хворобомодифікувальні антиревматичні препарати (ХМАРП) або інгібітори JAK (Smolen et al., 2020). Раніше, при черговому оновленні рекомендацій щодо лікування хворих на РА синтетичними та біологічними ХМАРП, було зазначено, що можна також застосовувати біосиміляри, які були затверджені Європейським медичним агентством (ЕМА) або Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA): інгібітори фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) адалімумаб, сертолізумаб, етанерцепт, голімумаб та інфліксимаб (Smolen et al., 2014).

На сьогодні у Європі існує 16 препаратів, зокрема біосимілярів, що модифікують перебіг захворювання. Біосиміляри — це терапевтичні продукти, які схожі в контексті, якості, ефективності й безпеки до вже зареєстрованих біологічних препаратів.

Професор Смолен також розглянув аспекти варіабельності тих чи інших характеристик антиревматичних засобів, пов'язаних зі змінами у процесі виробництва. Як приклад лектор навів результати власного дослідження, в якому порівнювали відповідь на оригінальний ритуксимаб та біосиміляр за критерієм Американської колегії ревматологів (ACR), вираженим як ACR20, що була досить подібною.

Натомість при вивченні оригінальних продуктів ритуксимабу та біосимілярів європейського й американського виробництва було встановлено схожу відповідь за спрощеним індексом активності захворювання (SDAI), але фармакодинаміка щодо кількості В-клітин відрізнялася. Основні відмінності через 52 тижні спостерігалися між ритуксимабом американського та європейського виробництва, тоді як показники біосиміляру знаходилися між відповідними значеннями цих оригінальних препаратів. Також було встановлено суттєву різницю в імуногенності між ритуксимабом європейського й американського виробництва, тоді як біосиміляр був ближчим до будь-кого з них, ніж вони між собою (Smolen et al., 2017). Вочевидь, компанії-розробники біосимілярів збирають величезну кількість фактів, щоб знайти найменшу варіацію із мінімальними ризиками.

Лектор також звернув увагу на питання переходу з оригінального препарату на біосиміляр та підкреслив, що відповідні дослідження було проведено для багатьох патологій (зокрема, псоріазу та РА). Було продемонстровано порівнянню ефективності у групах переключення терапії та серед пацієнтів, які продовжували отримувати оригінальний препарат (Griffiths et al., 2017; Weinblatt et al., 2018).

Широке використання біосимілярів, зокрема етанерцепту та інфліксимабу, сприяє покращенню доступу до препаратів та зменшенню фінансових витрат до 50% (Jensen et al., 2019). Водночас процес переведення з оригінального препарату на біосиміляр або перехід між біосимілярами потребує позитивної комунікації між пацієнтом та лікарем, від якої певною мірою залежить успіх лікування (Smolen et al., 2021).

Біосимілярні підходи у ревматології: чи існують ефективні й безпечні можливості?



Лікар-ревматолог вищої категорії, керівник Клініки сучасної ревматології (м. Запоріжжя), д. мед. н., професор Дмитро Геннадійович Рекалов розглянув біосимілярні підходи у ревматології. Він підкреслив, що ревматологія є провідною галуззю, де біосиміляри застосовують найчастіше. Зокрема, для лікування РА схвалено шість препаратів: адалімумаб, сертолізумаб, етанерцепт, голімумаб, інфліксимаб і ритуксимаб. Біосиміляри мають фізичні, хімічні та біологічні властивості, які дуже схожі на оригінальний засіб, при цьому клінічно значущої різниці між біосиміляром та оригінальним продуктом немає.

Позиція FDA щодо обґрунтування впровадження біосимілярів полягає в тому, що біопрепарати — ефективні, але дороговартісні. Ексклюзивність фармринку дозволяє виробникам встановлювати вищу ціну на біологічні засоби. Високі витрати обмежують доступність для пацієнтів, які не можуть дозволити собі їх придбати. Отже, впровадження біосимілярів має багато потенційних переваг, а саме:

- більше терапевтичних опцій;
- кращий доступ до ліків, що рятують життя;
- нижчі ціни.

Водночас усі біопрепарати, зокрема біосиміляри, можуть індукувати утворення антитіл проти ліків. Небажані імунні реакції інколи призводять до втрати ефективності терапевтичного білка, гострого імунного ефекту або навіть серйозних станів, що загрожують життю. Імуногенність є важливим критерієм для демонстрації

«біологічної подібності» в умовах переадресації та підтримує рішення лікарів щодо переходу на біосиміляр.

Також професор Рекалов детальніше зупинився на новому класі медикаментів, так званих покращених копіях (англ. BioBetter): рекомбінантних протеїнових препаратах того ж класу, як і наявний схвалений біологічний агент, які модифіковано для покращення порівняно з оригіналом. Модифікації здатні поліпшити ефективність, збільшити період напіввиведення, знизити токсичність та ризик імуногенності. Також «покращені копії» можуть мати простіший спосіб застосування або покращений режим дозування (Sharma et al., 2019).

Доступність до біологічних препаратів в Україні є низькою. Станом на жовтень 2021 р. в Україні зареєстровано п'ять біосимілярів ритуксимабу та по одному біосиміляру інфліксимабу, етанерцепту й адалімумабу.

Доповідач зазначив, що біосиміляри дозволяють розширити доступ до ефективної, але дорогої терапії, збільшують вибір лікувальних методик та допомагають знизити медичні витрати. Доступніші біосиміляри є стимулом для зниження вартості оригінальних продуктів. Заміна оригінальних біологічних агентів на біосиміляри у рандомізованих клінічних дослідженнях не продемонструвала зростання частоти побічних явищ та/або імуногенності. Стратегія переключення на біосиміляр є ефективною, безпечною та доцільною з точки зору співвідношення ціни й ефекту.

Показники активності захворювання при запальних артропатіях



Завідувач клінічного відділення ревматології та кафедри внутрішніх хвороб III Віденського медичного університету (Австрія), професор Деніел Алетаха розглянув показники активності захворювання при запальних артропатіях. Доповідач зазначив, що ремісія — це мета терапії РА, псоріатичного артриту (ПсА), аксіального спондилоартриту (Smolen et al., 2017). Зокрема, показниками ремісії при РА для клінічних досліджень та клінічної практики є критерії Буліна (Felson et al., 2011). Своєю чергою оцінки за шкалами активності захворювання РА DAS та DAS28 не є адекватними критеріями ремісії (van der Heijde et al., 2005). При терапії нецитокін-таргетними препаратами ремісії за DAS28 можна досягти так само часто, як і згідно з ACR70. Але якщо розглянути препарати, які є цільовими для інтерлейкіну (ІЛ)-6, картина буде зовсім іншою: показники ремісії за DAS28 вищі, ніж за ACR50, тобто кількість пацієнтів у стані ремісії є більшою, ніж тих, хто досягнув відповіді на 50%, що не зовсім правильно із клінічної точки зору.

Така ж ситуація спостерігається із таргетними препаратами ФНП- α . Тип терапії впливає на те, якою буде частота ремісії за DAS, тож цей критерій є недоцільним інструментом для оцінки ремісії при РА, оскільки, найімовірніше, відповідає низькій активності патології.





Щодо анкілозівного спондиліту (АС), зазвичай ремісію оцінюють за батьським індексом активності АС (BASDAI), що у кінцевому підсумку є відповіддю на перелік запитань, які відображають думки пацієнта щодо ефективності терапії, що, вочевидь, є не вельми об'єктивним (Garrett et al., 1994). Натомість, шкала активності АС ASDAS враховує як думки пацієнта, так і показник С-реактивного білка (Lukas et al., 2009).

При ПсА ремісію зазвичай оцінюють за індексом активності хвороби DAPSA, що включає кількість набряклих суглобів, суглобів із болем, оцінку болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та рівня С-реактивного білка (Schoels et al., 2016). Стосовно АС із позасуглобовою маніфестацією, для оцінки, зокрема, ентезиту зазвичай використовують чотири шкали – індекс ентезитів Мандера/Ньюкасл (MEI), маастрихтський індекс ентезитів при АС (MASES), канадський консорціум із вивчення спондилоартритів (SPARCC) та лідський ентезійний індекс (LEI).

Оцінка нігтів при псоріазі може бути проведена візуально або за допомогою індексу NAPSI окремо для кожного нігтя (Richtig et al., 2003). Стан шкіри при псоріазі визначають за індексом PASI, при цьому кількісна оцінка комбінується із якісною (Robinson et al., 2012).

Окрім того, професор Алетаха наголосив на проблемі мультипросторової оцінки, що актуалізує потребу чітко визначати мішені терапії та не забувати окремо розглядати той чи інший показник, оскільки від того, який саме демонструє активність патології, залежить його місце у лікувальному алгоритмі. Отже, цільова терапія є ключовою стратегією ведення осіб із хронічними запальними захворюваннями, а ідеальна мета – ремісія, яку також необхідно правильно визначати.

Питання зменшення базисної терапії



Старша наукова співробітниця ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Юлія Вікторівна Білявська присвятила виступ питанням зниження дозування препаратів у межах базисної терапії при ревматичних хворобах.

У цьому контексті спікерка представила результати опитування Асоціації ревматологів України, відповідно до якого 2/3 вітчизняних лікарів у своїй практиці використовують стратегію зниження, зокрема 50% – незалежно від діагнозу та першочергово зменшують дози синтетичних ХМАРП при комбінованій терапії. Запровадження такої лікувальної тактики має супроводжуватися ретельним моніторингом стану пацієнта. Окрім того, фінансова неспроможність є вагомим причиною оптимізації базисної терапії.

Із позиції доказової медицини найбільш доцільною є стратегія поступового зниження дози ХМАРП із подальшою повільною його відміною порівняно з одномоментним припиненням прийому препарату. При цьому ідеальні характеристики хворого для зменшення дозування ХМАРП не визначені (Schett et al., 2016). Своєю чергою зниження дози біологічних ХМАРП можливе лише у пацієнтів із довготривалою ремісією, оскільки залишкова активність захворювання є предиктором неефективності й неспроможності такого лікувального підходу. При клінічній необхідності та за умови відновлення повнодозової терапії ремісія у більшості випадків є досяжною та відновлюваною.

Так само зменшення дози синтетичних ХМАРП може призводити до наростання активності хвороби. При цьому рівень відповіді відновлюється при реініціації препарату.

Згідно з наявними настановами, підходи до послідовності відміни препаратів відрізняються. Зокрема, за рекомендаціями EULAR, якщо хворий перебуває

у стійкій ремісії після зниження дози ГК, можна розглянути зменшення дозування біологічного ХМАРП або таргетного синтетичного ХМАРП, за умови комбінованої терапії із синтетичними ХМАРП. Якщо і в цьому випадку в пацієнта зберігається стан стійкої ремісії, можливо розглянути зниження дози синтетичного ХМАРП (Smolen et al., 2020).

При цьому в усіх рекомендаціях провідних міжнародних спільнот (EULAR, APLAR, ACR) наголошено на ризиках загострення із потенційною ймовірністю рентгенологічного прогресування процесу.

На додаток, Ю.В. Білявська розглянула три стратегії деескалації, як-от:

1. Відміна одного препарату за умови повнодозового використання інших ліків у межах комбінованої терапії.
2. Зниження дози одного препарату, зокрема зменшення наполовину або збільшення інтервалів між введеннями, за умови повнодозового застосування інших ліків у режимі комбінованої терапії.
3. Поступове зниження дози препарату в монотерапії до досягнення найменш ефективної дози без можливості повної відміни.

Водночас варто зазначити, що за даними метааналізу зниження дози ХМАРП порівняно зі стандартним дозовим режимом не асоціювалось зі зміною профілю безпеки, зокрема, відсутня достовірна різниця щодо зниження ризиків серйозних інфекцій, серцево-судинних подій, малігнізації, летальних випадків тощо.

Також було окреслено концепцію зниження дозування ХМАРП, згідно з якою лікування до досягнення мети стає реальною частиною клінічної практики та передбачає використання різних способів залежно від конкретної клінічної ситуації. Ця концепція має розглядатися сумісно з пацієнтом за умови його перебування у стійкій ремісії (останні 6-12 місяців) та здійснюватися із поступовим зменшенням дози ХМАРП. Зниження дози ХМАРП потребує ретельного моніторингу активності процесу та у разі втрати контролю передбачає невідкладну інтенсифікацію/ескалацію терапії.

Під час сесії запитань та відповідей Йозеф Смолен зазначив, що на прийняття лікарем рішення щодо призначення оригінального препарату чи біосиміляру може вплинути тільки ціна, жодної іншої причини немає. Зокрема, прозвучало запитання стосовно того, як саме діяти, коли пацієнт після переключення з оригінального засобу на біосиміляр втратив відповідь на лікування. За словами професора, якщо пацієнт перейшов на біосиміляр, і його стан погіршився – цей препарат застосовувати вже не можна. Потрібно переходити на іншу молекулу, але в жодному разі не на інший біосиміляр того ж самого оригінального препарату.

Інгібітори JAK: мандрівка від механістичних досліджень до клінічної практики



Круглий стіл, присвячений застосуванню інгібіторів JAK, розпочав завідувач кафедри опорно-рухового апарату Оксфордського університету, керівник відділу експериментальної ревматології Центру дослідження артриту Великої Британії, професор Пітер Тейлор. У своїй доповіді він зосередив увагу на цитокінах, що використовують сигнальні шляхи через JAK-рецептори. Лектор зазначив, що сигнальні шляхи через JAK застосовують такі прозапальні цитокіни, як ІЛ-7, ІЛ-9, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-23, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , протизапальні цитокіни ІЛ-10, а також невизначені – онкостатин М та ІЛ-22. Тяжкість РА залежить саме від балансу цитокінів, тому основна мета терапії полягає

у відновленні цього балансу та імунного гомеостазу. Отже, теоретично, якщо блокувати JAK (які зазвичай працюють у парах), можна покращити показники РА, у розвитку якого важливу роль відіграють ІЛ-15, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, IFN- γ , GM-CSF, що виконують різноманітні фізіологічні функції.

Лектор нагадав слухачам, що історія JAK розпочалася 1991 р. із відкриття JAK-1. Сьогодні є низка інгібіторів JAK, затверджених для терапії РА. Зокрема, у країнах Європи це препарати, що різняться за структурою та фармакологією, а також механізмом впливу на JAK, а саме:

- тофацитиніб;
- упадацитиніб;
- філготиніб;
- барицитиніб.

Було проведено дослідження щодо оцінки окремих JAK-інгібіторів, а також їх порівняння з терапією інгібіторами ФНП- α (Taylor et al., 2017). Зокрема, у пацієнтів із РА, які мали неадекватну відповідь на МТХ, барицитиніб асоціювався зі значним клінічним поліпшенням на відміну від плацебо та адалимумабу.

Селективність інгібіторів JAK відносна, і результати досліджень можуть відрізнятися залежно від типу аналізу та умов тестування. Чим нижча концентрація JAK-інгібітора, яка потрібна для того, щоб попередити будь-яку ферментативну активність JAK, тим кращим вибором буде саме цей препарат. Наприклад, тофацитиніб найефективніший щодо JAK-1 та JAK-3, барицитиніб – JAK-1 та JAK-22, тоді як упадацитиніб та філготиніб більш селективні до JAK-1.

Додавання JAK-інгібіторів до цільної крові допомагає зрозуміти, як довго вони діятимуть. Тофацитиніб у дозуванні 5 мг двічі на добу інгібує ІЛ-6 та ІЛ-21 протягом певного часу, але не всього дня, що може допомогти попередити імуносупресію. При цьому в зазначеному дозуванні препарат фактично не впливає на еритропоетин. Відповідно, таким чином можна виявити саме ті цитокіни, які будуть більше інгібуватися у разі використання кожного окремого JAK-інгібітора.

Підсумовуючи, доповідач зазначив, що цитокіни передають інформацію через специфічні рецептори і мають систему сигналів за допомогою різних внутрішньоклітинних шляхів. Своєю чергою JAK наймовірно важливі для великої родини цитокінів, що залучені до патологічної складової РА. На сьогодні найуспішніші низькомолекулярні інгібітори передачі сигналів цитокінів націлені на JAK.

Профіль безпеки JAK-інгібіторів



Старша наукова співробітниця відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Олена Олексіївна Гармій розглянула профіль безпеки JAK-інгібіторів. Зокрема, було актуалізовано такі основні питання безпеки JAK-інгібіторів, як тромбози, інфекції, серцево-судинні захворювання (ССЗ) та вагітність. Доповідачка зазначила, що в Україні зареєстровано два препарати JAK-інгібіторів – тофацитиніб та упадацитиніб, профіль безпеки яких вивчали у численних дослідженнях.

Тофацитиніб не підвищує ризику шлунково-кишкових перфорацій, венозних і артеріальних тромбозів та тромбоемболій, інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної (СС) смерті, загальної летальності, туберкульозу та опортуністичних інфекцій.

Початок на попередній стор.

Натомість його застосування корелює із більшою ймовірністю серйозних інфекцій, як-то пневмонія, сечові інфекції, *Herpes zoster* (Cohen et al., 2020). Факторами ризику для розвитку інфекції *Herpes zoster* є доза тофацитинібу 10 мг два рази на добу (препарат у такій дозі застосовують для лікування запальних захворювань кишечника, доза ж для терапії РА — 5 мг двічі на добу), літній вік, регіон проживання (Азія), куріння, приймання ГК.

Профіль безпеки упацицитинібу в дозі 15 мг/добу за кількістю побічних реакцій зівставний із синтетичними ХМАРП (МТХ) та інгібіторами ФНП (адалімумаб).

У клінічних дослідженнях із застосуванням JAK-інгібіторів було доведено, що ризик СС-подій вірогідно більший у пацієнтів старшого віку з наявністю ожиріння, гіперліпідемії, цукрового діабету та артеріальної гіпертензії (Charles-Schoerman et al., 2019).

Тофацитиніб, за даними одного клінічного дослідження, підвищував ризик тромбозів у дозі 5 мг двічі на добу лише у пацієнтів, які мали ≥ 1 традиційний фактор СС-ризiku. Натомість у хворих із високим СС-ризиком варто детально аналізувати співвідношення користь/ризик перед призначенням JAK-інгібіторів (Mease et al., 2020).

Якщо порівнювати результати вагітності на тлі застосування тофацитинібу та у загальній популяції, частота вроджених вад, спонтанних абортів у пацієток із РА та псоріазом не перевищує таку в загальній популяції. Натомість кількість спонтанних абортів на тлі лікування МТХ майже вдвічі більша за популяційний рівень.

Відповідно до консенсусу EULAR, інгібітори JAK показані для застосування пацієнтам із запальними артритидами (РА, ПсА, АС) за попередньої неефективності синтетичної та/або біологічної терапії. Натепер немає даних стосовно переваги одного JAK-інгібітора над іншими з позицій ефективності або безпеки. Протипоказаннями для призначення JAK-інгібіторів є тяжкі активні (або хронічні) інфекції, зокрема туберкульоз та опортуністичні інфекції, онкопатології на момент лікування, тяжка дисфункція органів, зокрема захворювання печінки та ниркова недостатність, вагітність, лактація, а також рецидивуючі венозні тромбоемболії (навіть за умови приймання антикоагулянтів) (Nash et al., 2021). Не рекомендовано призначати ці препарати при значних гематологічних порушеннях (анемія <90 г/л, лімфопенія $<0,5-0,75 \times 10^9$ кл/л, нейтропенія $<1,0 \times 10^9$ кл/л).

Як зауважила Олена Олексіївна, зробити терапію тофацитинібом безпечною допоможуть скринінг на латентні вогнища інфекції, наявність традиційних факторів ризику СС-захворювань та венозних тромбозів, моніторинг рівня лімфоцитів і ліпідів упродовж лікування, призначення ліпідознижувальної терапії за необхідності.

Модифікація автоімунного запалення на основі JAK-інгібіторів



Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Борисович Яременко приділив увагу модифікації автоімунного запалення на основі JAK-інгібіторів. Доповідач розглянув нозології, при яких можна застосовувати препарати даного класу. Оскільки JAK-інгібітори потенційно

впливають на різні етапи автоімунних захворювань, інгібуючи ті чи інші цитокіни, спектр та масштаб цих ефектів є досить широким (СЧВ, вогнищева алопеція, atopічний дерматит тощо) (Virtanen et al., 2019).

Професор Яременко коротко зупинився на результатах рандомізованих клінічних досліджень застосування JAK-інгібіторів у хворих на активний ПсА, у котрих вже за два тижні від початку терапії спостерігалось достовірне суттєве покращення порівняно із початковими даними. Надалі ефективність наростала або залишалася на тому ж рівні протягом кількох місяців, тобто ефекту звикання або рикошету не було. Ці результати стосуються як оцінки перебігу захворювання самим хворим, так і визначення виразності болю за ВАШ, показників за шкалою оцінки втоми (FAS) та опитувальником про стан здоров'я пацієнта (PHQ-9) за індексом інвалідності (Strand et al., 2021).

Що стосується безпеки, у зазначених дослідженнях загальний показник JAK-інгібіторів був прийнятним для клінічної практики та не відрізнявся від такого інших класів протиревматичних засобів. Частота побічних ефектів у групах препаратів та плацебо була однаковою або незначно відрізнялась у бік збільшення інфекційних ускладнень при застосуванні JAK-інгібіторів.

Важливими є також результати рандомізованих клінічних випробувань JAK-інгібіторів у пацієнтів з АС, що не мали адекватної відповіді на ≥ 2 нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Зокрема, філготиніб у дозі 200 мг/добу порівняно із плацебо продемонстрував відповідь за критеріями Міжнародного товариства зі спондилоартриту (ASAS), зокрема ASAS20, через 12 тижнів у 75% хворих, за ACR40 — у 38% (40 та 19% у групі плацебо відповідно) (van der Heijde et al., 2018). Своєю чергою упацицитиніб по 15 мг/добу був ефективним через 14 тижнів за критерієм ASAS20 у 55% пацієнтів та ACR40 — у 52% (40 та 26% у групі плацебо відповідно) (van der Heijde et al., 2019). Нарешті, на тофацитиніб у дозі 5 мг двічі на добу через 16 тижнів за критерієм ASAS20 відповіли 56,4% осіб, а за ASAS40 — 40,6% (у групі плацебо — 29,4 та 12,5% відповідно) (Deodhar et al., 2020).

Водночас у дослідженні тофацитинібу в дозі 5 мг двічі на добу vs плацебо (I фаза) та барицитинібу по 2-4 мг/добу vs плацебо (II фаза) не вдалося отримати достовірного позитивного результату.

Щодо ефективності й безпеки JAK-інгібіторів у пацієнтів із первинним синдромом Шегрена, на сьогодні ще не завершилося жодне з досліджень, присвячених барицитинібу (I/II фаза, II фаза) та тофацитинібу (Ib-IIa фаза).

Також спектр потенційного застосування JAK-інгібіторів включає ідіопатичні запальні міопатії/дерматоміозит, ювенільний ідіопатичний артрит, гігантоклітинний артеріїт, артеріїт Такаюсу, вогнищеву алопецію, псоріаз, atopічний дерматит, вітиліго та системну склеродермію. Ефективність препаратів вивчається у клінічних дослідженнях (Rosmarin et al., 2020).

На додачу, JAK-інгібітори застосовують у гастроентерології при лікуванні неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, в гематології — при мієлофіброзі та істинній поліцитемії.

Також слід зазначити, що у пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями достовірно погіршується тяжкість перебігу та результатів COVID-19 при застосуванні JAK-інгібіторів як базисної терапії (гіршим за даними критеріями є лише ритуксимаб) (Regler et al., 2021).

На завершення, Олег Борисович перелічив переваги застосування JAK-інгібіторів у клінічній практиці, до яких належать (Bellin et al., 2019):

- вплив на множинні цитокіни;
- пероральне приймання;
- швидкий початок дії (швидке покращення за багатьма критеріями ефективності, ефект протягом двох тижнів за оцінкою пацієнта, дозозалежність);
- сприятлива переносимість.

Водночас нерозв'язаними залишаються питання щодо кращої відповіді на певні препарати, чи є JAK-інгібітори пріоритетними засобами, та яка послідовність оптимальна, чи доцільно комбінувати біологічні й синтетичні ХМАРП із різними молекулярними мішенями, а також якою є безпека тривалого застосування цих ліків. Лектор висловив сподівання, що відповіді на ці запитання буде отримано найближчим часом.

Під час сесії запитань та відповідей Пітер Тейлор зазначив, що основним побоюванням щодо безпеки клінічного застосування JAK-інгібіторів особисто для нього є інфекційні ускладнення, ризик яких збільшується у 3-5 разів на 100 тис. пацієнтів. Хворим потрібно пояснювати,

що у разі появи таких симптомів, як нежить і біль у горлі, лікування JAK-інгібіторами варто зупинити. Це дасть можливість відновити адекватну імунну відповідь. Після одужання від інфекції терапію можна відновити.

Також можливою є реактивація *Herpes zoster*, але із цим можна впоратися у клінічній практиці. Вкрай рідко зустрічаються такі побічні явища, як венозний тромбоз, СС-події. Тому завжди потрібно оцінювати наявність факторів ризику. Так, у пацієнтів із високою ймовірністю тромбозу або СС-ускладнень JAK-інгібітори, ймовірно, не є найкращим варіантом. Але це відносні, а не абсолютні протипоказання.

Із приводу того, чи варто продовжувати терапію JAK-інгібіторами, якщо у хворих спостерігаються гематологічні ускладнення (нейтропенія, лімфопенія, анемія), професор наголосив, що відповідь залежить від того, наскільки потужними є зміни гематологічних параметрів пацієнта. Наприклад, якщо кількість лімфоцитів <500 , слід розглянути припинення застосування препарату. За нормалізації показників використання JAK-інгібітора можна відновити. Коли ж кількість нейтрофілів становить ≤ 1000 , вчиняють аналогічним чином. Доцільним є моніторинг гематологічних показників один раз на 2-3 місяці. Схожа ситуація із трансаміазами — якщо їх кількість збільшена у 2-3 рази, застосування JAK-інгібіторів варто призупинити та, можливо, зменшити дозу супутнього МТХ.

Зокрема, у настановах EULAR рекомендоване застосування JAK-інгібіторів після випадків неадекватних відповідей на лікування.

Вельми цікавим було обговорення питання щодо однакової клінічної ефективності JAK-інгібіторів у пацієнтів із РА та іншими імунозалежними артропатіями попри те, що різні препарати цієї групи по-різному впливають на кожну із чотирьох JAK. За словами П. Тейлора, варто завжди пам'ятати, що зазначені ліки інгібують багато цитокінів (кожен з яких важливий у патологічному процесі РА), наслідком чого є пригнічення первинних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-15), а також цитокінів, що не залежать від JAK (ФНП). Отже, із клінічної точки зору в різних пацієнтів ефективність JAK-інгібіторів буде схожою, проте фармакологічно вони варіюють. Тому, наприклад, у пацієнтів із порушенням функції печінки недоцільно використовувати філоцитиніб, а в осіб із дисфункцією нирок — барицитиніб, який виводиться нирками.

Олег Борисович Яременко, на додаток до зазначеного вище стосовно розмаїття фармакологічної дії JAK-інгібіторів, запропонував механістичний підхід, який полягає в тому, що «бажаючих скористатися послугами JAK» досить багато — десятки різних цитокінів, тоді як самих JAK — лише чотири. Тому існують певні складнощі у реалізації послуг цих «провідників». Тож при блокуванні входу (так само як і для великої кількості людей у метро) блокується низка процесів, залежних від цитокінів. Це частково пояснює те, чому JAK-інгібітори, які по-різному впливають на кожну з JAK, чинять однаковий клінічний ефект. До того ж це дозволяє припустити, що JAK-інгібітори можуть бути ефективними не лише при РА та інших ревматичних захворюваннях, але й широкому колі патологічних процесів, до патогенезу яких залучені патологічні цитокінові ланцюги.



Останні дані про системний червоний вовчак — світанок нового дня?



У межах круглого столу «Останні досягнення у менеджменті системного червоного вовчака» останні новини про СВЧ озвучив **завідувач відділення ревматології та клінічної імунології Медичного центру Університету Амстердама (Нідерланди), професор Роналд ван Волленговен**. Він зауважив, що у лікуванні СЧВ є реальна надія щодо суттєвих покращень найближчими роками. Це дуже комплексна та неоднорідна хвороба із різними клінічними проявами та довготривалими, інколи досить тяжкими, наслідками.

Пацієнти із СЧВ мають украй низьку якість життя та у 1,8 раза підвищений рівень смертності від усіх причин порівняно з особами відповідного віку та статі, при цьому відносний ризик найвищий у хворих віком 18-39 років (Vexelius et al., 2013; Bultink et al., 2020). Найчастіше пацієнти помирають не від самої хвороби, а від її довготривалих наслідків для різних органів та систем, а також результатів лікування.

Досягти успіху щодо покращення якості життя хворих можна за допомогою найбільш оптимальних лікарських засобів. Та поки триває розробка нових препаратів, можна застосовувати ті, що вже є в арсеналі, підбираючи найліпші стратегії лікування.

Тактика лікування СЧВ передбачає знаходження належної мішені для досягнення тих чи інших цілей у кожного конкретного пацієнта. Якщо через певний проміжок часу (1, 3, 6 місяців) мети не досягнуто, треба зробити наступний крок (Van Vollenhoven et al., 2014). Зазвичай найважливішим є досягнення ремісії, що є цілком реальним для багатьох хворих. Міжнародна робоча група DORIS визначає ремісію при СЧВ як (van Vollenhoven et al., 2021):

- 0 балів за індексом, що реєструє клінічні прояви хвороби (cSLEDAI);
- <0,5 (0-3) балів за загальною лікарською оцінкою (PhGA).

В-лімфоцити давно визнані мішенню патогенетичної терапії, та єдиний біологічний агент у Європі, що застосовують для впливу на них, — це белімуаб.

У пацієнтів із тяжкою формою СЧВ (активним проліферативним вовчаковим нефритом), терапія ритуксимабом приводила до зростання рівня відповіді на лікування та суттєвішого зниження вмісту антитіл до дволанцюгової ДНК (анти-дцДНК) і С3/С4, але не покращувала клінічні результати після 1-го року терапії (Rovin et al., 2012). Незважаючи на це, даний препарат сьогодні використовують як терапію порятунку при дуже тяжких формах СЧВ.

Натомість обінутумаб, що є також моноклональним антитілом до CD20, але порівняно із ритуксимабом характеризується кращою проникністю у тканини, продемонстрував поліпшення функції нирок у пацієнтів, що отримували обінутумаб зі стандартним лікуванням, перевершивши стандартну монотерапію на 22% (40 та 18% відповідно) (Furie et al., 2021).

Також доповідач нагадав про значну роль цитокінів у патофізіології СЧВ, блокувати які можна за допомогою інгібіторів контрольних точок. Одним із таких препаратів є барицитиніб — пероральний селективний інгібітор JAK-1 та JAK-2, що у дозі 4 мг значно зменшує симптоми активного СЧВ (Wallace et al., 2018). Тож не виключено, що після завершення досліджень барицитиніб стане новою стратегією терапії СЧВ.

Найбільш інноваційним аспектом лікування СЧВ є націлювання на патофізіологічні шляхи інтерферону. Так, пацієнти із СЧВ дуже часто мають активну систему інтерферону з високими значеннями у системному кровотоку внаслідок активації його продукції. Дослідження аніфрولумабу — моноклонального антитіла до рецептора інтерферону α , показали, що препарат суттєво знижував активність захворювання порівняно із плацебо в багатьох клінічних кінцевих точках у пацієнтів із помірним та виразним СЧВ (Furie et al., 2017). Результати III фази підтвердили ефективність терапії аніфролумабом (Morand et al., 2020). FDA затвердило аніфролумаб для лікування СЧВ, ЕМА оприлюднить рішення наприкінці поточного року.

Ще одним перспективним препаратом для пацієнтів із СЧВ є ВІВ059 — гуманізоване моноклональне антитіло, що спрямоване на антиген-2 дендритних клітин крові (BDCA2) та зменшує продукцію інтерферону, яке наразі знаходиться у дослідженні II/III фази, але вже

демонструє позитивний вплив щодо уражень шкіри (Werth et al., 2020).

Як зазначив насамкінець професор ван Волленговен, краще розуміння імунології СЧВ зумовлює появу нових лікарських засобів. Комбіновані результати усіх докладених зусиль можуть суттєво змінити терапію СЧВ найближчим часом, тож слід очікувати на значні прориви у лікуванні.

Проблема кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із СЧВ



Віце-президент Асоціації ревматологів України, д. мед. н., професор Івано-Франківського національного медичного університету Роман Іванович Яцишин висвітлює проблему СС-ризик у осіб із СЧВ. Як засвідчив спікер, у пацієнтів із СЧВ насамперед можуть бути наявні СС-ураження, які супроводжуються гіперпродукцією рідини: перикардит, міокардит, хвороба коронарних артерій, захворювання клапанної структури. Загалом ризик ССЗ у хворих на СЧВ є значно вищим, ніж в осіб із цукровим діабетом та у загальній популяції (8,99; 7,07 і 2,36 відповідно). Отже, за наявності ССЗ у пацієнтів із СЧВ (як спричинених СЧВ, так і коморбідних патологій) необхідний постійний ретельний моніторинг.

Можливі механізми розвитку ССЗ при СЧВ передбачають такі, як:

- запалення;
- дисліпідемія;
- артеріальна гіпертензія;
- запалення нирок;
- вироблення автоантитіл та антифосфоліпідних антитіл;
- перекисне окиснення ліпідів;
- підвищене утворення атеросклеротичних бляшок.

Роман Іванович підкреслив, що біологічні агенти (Т- і В-лімфоцити, нейтрофіли, дендритні клітини, моноцити/макрофаги тощо) можуть запускати запальний синдром при СЧВ. Анти-дцДНК змінюють ключові молекулярні процеси, які керують специфічною та скоординованою імунною/судинною активацією, що є потенційним інструментом для лікування цієї супутньої патології (Patiño-Trives et al., 2021).

Сьогодні доступні інструменти, зокрема опитувальники та калькулятори (FRS, mFRS, QRISK2, QRISK3, SLECRE), які дозволяють прогнозувати СС-ризик саме у зазначеної групи пацієнтів (Sivakumaran et al., 2021). SLECRE вважається золотим стандартом, оскільки має найвищу чутливість: враховує вік, стать, систолічний артеріальний тиск, рівень холестерину, статус куріння, цукровий діабет, середній індекс активності СЧВ, наявність вовчакового антикоагулянту та низький середній рівень С3 при генеруванні 10-річного ризику ССЗ.

Своєю чергою у перехресному дослідженні було встановлено позитивний вплив середньоморської дієти на активність захворювання та СС-ризик у пацієнтів із СЧВ. Збільшення споживання таких продуктів, як оливкова олія, фрукти, овочі, риба тощо та утримання від червоного м'яса і м'ясних продуктів, цукру й випічки асоціювалося зі зменшенням виразності клінічної активності захворювання та розвитку ССЗ у хворих на СЧВ (Rosovi-Gerardino et al., 2021). Також встановлено, що перехід від малорухливого способу життя до помірно/інтенсивної фізичної активності сприятливо корелює зі зниженням СС-ризик у осіб із СЧВ (Leggeet al., 2020).

Планування вагітності при СЧВ



Завідувачка ревматологічного відділення № 2 КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», к. мед. н. Тетяна Олександрівна Меффорд присвятила доповідь плануванню вагітності при СЧВ. Вона зазначила, що ризики вагітності залежать від пошкодження органів, які розвинулися протягом СЧВ (тяжкості хвороби), активності захворювання

на момент планування вагітності та у попередні шість місяців, лікарських засобів, які застосовує пацієнтка, наявності антитіл, а саме анти-Ro/SSA, анти-La/SSB та антифосфоліпідних. Тож оцінку зазначених факторів потрібно проводити на етапі планування вагітності, оскільки найголовніше — це правильно обраний час.

Протипоказаннями для вагітності, що значно підвищують ризик для матері, є виразна ниркова чи серцева недостатність, тяжке ураження клапанів серця або виразна легенева гіпертензія.

Що стосується оцінки активності захворювання, ризик загострення СЧВ при вагітності підвищується на 58% у жінок з активним та на 8% — неактивним СЧВ. Значна активність захворювання впродовж шести місяців до зачаття асоційована із 4-кратним підвищенням ризику переривання вагітності. З цього приводу існує рекомендація щодо призначення лікування до низької активності хвороби препаратами, які дозволені для використання при вагітності протягом півроку (Sammaritano et al., 2020).

Лекторка наголосила на важливості оцінки лікарських засобів, які отримує пацієнт. Зокрема, циклофосфамід впливає на фертильність як чоловіків, так і жінок. Також слід оцінити препарати, які хворий приймав протягом 3-6 місяців, за потреби (якщо вони несумісні з вагітністю) — замінити на допустимі ліки та оцінити ефективність і безпеку цієї терапії. На особливу увагу заслуговують препарати, використання яких заплановане протягом вагітності (I, II, III триместри) та періоду лактації.

При призначенні препаратів для лікування СЧВ у пацієнтки обов'язково слід дізнатися — чи планує вона вагітність у наступні 12 місяців, та обговорити питання контрацепції, оскільки інсують гормональні засоби, протипоказані при СЧВ.

На початку вагітності рекомендовано продовжувати використання гідроксихлорохіну, якщо пацієнтка його приймає, або розпочати його застосування (за відсутності протипоказань). Корекцію терапії необхідно проводити, беручи до уваги наявність тих чи інших антитіл у пацієнтів. Лабораторне обстеження щодо активності захворювання здійснюють принаймні один раз на триместр.

У період лактації необхідно виключити лефлуномід, циклофосфамід, мікофенолату мофетил, метотрексат, талідомід та з обережністю призначати преднізолон у дозі більш як 20 мг/добу (при дозі >20 мг слід відтермінувати годування на 4 год).

У підсумку Т.О. Меффорд зазначила, що вагітність має бути запланованою, адже правильно обраний час є запорукою успішної вагітності (4-6 місяців низької активності захворювання). Важливий контроль за препаратами до, під час вагітності та у період лактації, при цьому слід заздалегідь обговорити з пацієнткою (та партнером) можливі ризики.

Під час сесії запитань та відповідей **Роберт ван Валленговен** зазначив, що коли пацієнти досягають ремісії (6 місяців, 1 або 2 роки), при прийнятті рішення стосовно відміни терапії необхідно зважати на особливості її перебігу. Відтак, якщо йдеться про низькі дози ГК, відсутні побічні явища та низькі ризики на тлі позитивних ефектів — лікування варто продовжувати. Щодо імуносупресивних, біологічних агентів, голімуабу, питання є ще складнішим, оскільки наслідком припинення терапії часто буває рецидив. Отже, якщо лікування добре переноситься, його не слід припиняти.

Якщо пацієнт знаходиться у стані ремісії впродовж двох років, можна розглянути подальшу відміну імуносупресивних препаратів або голімуабу, збільшуючи інтервали між їх застосуванням. При цьому, згідно з визначенням DORIS, критерії ремісії не включають рівні анти-дцДНК, тож відсутність клінічних проявів є достатнім свідченням ремісії, але, звісно, у такому разі ймовірність рецидиву є дещо вищою.

У пацієнтів із тяжкою формою захворювання та виразними клінічними проявами доцільно перевіряти рівні анти-дцДНК кожні три місяці. В інших випадках це можна робити один раз на рік.

Стосовно відміни призначених препаратів через їх кардіотоксичні ефекти **Роман Іванович Яцишин** зазначив, що при застосуванні гідроксихлорохіну у високих дозах можливе подовження інтервалу QT, а при тривалому — розвиток серцевої недостатності. Це актуалізовано необґрунтовано широким використанням даного препарату як «порятунку» при боротьбі з COVID-19 унаслідок гіперактивної промоції.

Також під час дискусії **Тетяна Олександрівна Меффорд** зазначила, що відповідно до сучасних рекомендацій пацієнткам із СЧВ недоцільно збільшувати дозу ГК за 2-3 місяці до пологів.

Підготувала **Олександра Демецька**

