

Ключові слова: ревматоїдний артрит, інгібітори JAK, упадацитиніб.

УПАДАЦИТИНІБ (РІНВОК) — ЕВОЛЮЦІЯ В ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

18 березня 2021 р. у рамках науково-практичної конференції «Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування», організованої Всеукраїнською асоціацією ревматологів України за участю Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Громадської організації (ГО) «Всеукраїнська асоціація дослідників України» та ГО «Всеукраїнська асоціація превентивної кардіології та реабілітації», відбувся симпозиум «Упадацитиніб (РІНВОК) — еволюція в лікуванні ревматоїдного артриту». Науковим модератором заходу виступив Володимир Миколайович Коваленко, академік НАМН України, професор, президент Всеукраїнської асоціації ревматологів України, директор Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.



Володимир Миколайович Коваленко наголосив на тому, що Всеукраїнська асоціація ревматологів України (далі — Асоціація) завжди першою в Україні анонсує події, які стосуються інноваційних технологій діагностики та лікування ревматичних хвороб. Так, більше 10 років тому Асоціація

звернула увагу на важливі зміни в лікуванні ревматичних хвороб, а саме застосування біологічних препаратів, зокрема адалімумабу та ін. Сьогодні ж ми стоїмо на порозі нової ери в лікуванні ревматоїдного артриту (РА), а саме впровадження в терапію малих молекул, інгібіторів янус-кінази (janus kinase — JAK). Наразі мова буде йти про новий препарат, селективний інгібітор JAK, який нещодавно було зареєстровано в Україні та інших країнах, у тому числі США та ЄС. Володимир Миколайович також представив зарубіжного гостя конференції — відомого німецького ревматолога, професора Герда Бурместера (Gerd Burmester), який у свій час очолював Європейську антиревматичну лігу (European League Against Rheumatism — EULAR). Професор поділиться своїм досвідом застосування інгібіторів JAK. Ера інгібіторів JAK — це нова сторінка в лікуванні ревматичних захворювань. З їх появою вірогідність досягнення ремісії при РА стала значно вищою. Однією з ключових переваг цих препаратів нової генерації є можливість їх застосування перорально. Так, пре-

парат упадацитиніб, якому було присвячено симпозиум, призначений для перорального прийому один раз на добу і випускається у таблетованій формі, що, безумовно, є великою перевагою, яка робить можливим його застосування в амбулаторних умовах. Крім того, ці препарати мають низьку імуногенність, короткий період напіввиведення. Саме на перевагах застосування інгібіторів JAK і було зосереджено увагу протягом симпозиуму.



Володимир Миколайович передав слово першому доповідачу **Ірині Юрївні Головач**, професору, керівниці Центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія», яка представила доповідь на тему «Інгібітори янус-кінази — нові можливості терапії ревматоїдного артриту». РА має велику медичну та соціальну значущість. Дебют захворювання у багатьох пацієнтів (40%) фіксується у працездатному віці — 35–50 років. РА призводить до ранньої інвалідизації, що відмічається приблизно у 40% пацієнтів через 10 років перебігу захворювання. Тривалість життя пацієнтів із РА є на 10–15 років меншою, ніж в загальній популяції. Крім того, РА асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинної патології. Так, ризик інфаркту міокарда у пацієнтів з РА є на 70% вищим ніж у загальній популяції, вірогідність розвитку інфекційних ускладнень — на 25% вища. РА — невиліковне захворю-

вання

вання, отже пацієнти мають отримувати пожиттєву терапію, спрямовану на зниження активності та запобігання прогресуванню хвороби.

На жаль, не все так просто в лікуванні РА. Незважаючи на те, що лікарі-ревматологи мають сьогодні в своєму арсеналі дуже дієві ліки, приблизно у 50% хворих відмічається неефективність чи непереносимість нового препарату в перші 12–18 міс терапії. При цьому 10–20% пацієнтів не відповідають на лікування багатьма різними лікарськими засобами, тобто потребують багаторазового переключення з одного препарату на інший до отримання ефекту. Наразі лише близько 25% пацієнтів з РА досягають ремісії, а 20–30% — рефрактерні до всіх видів терапії. Тому поява нових лікарських засобів для лікування РА є надзвичайно актуальною, оскільки незважаючи на існування сучасних методів лікування, більшість пацієнтів не досягають ремісії.

За даними останніх досліджень, тільки у 23% хворих на РА спостерігають ремісію впродовж 2 років терапії. Частота досягнення ремісії залежить, звичайно, і від тих індексів, які використовуються для визначення активності РА. Найбільш строгим є індекс BOOLEAN, за яким тільки 17,5% пацієнтів досягають ремісії. Аналогічні показники для індексів DAS28, CDAI, SDAI становлять 42; 22,1 та 21,3% відповідно. Таким чином дані реєстрів засвідчують, що більше половини пацієнтів не досягають стійкої ремісії за різними критеріями. У клінічних дослідженнях BOOLEAN ремісія зазвичай досягається у 4–20% пацієнтів і у 5–6% хворих у клінічній практиці.

Далі Ірина Юрїївна коротко зупинилася на нових рекомендаціях менеджменту РА EULAR 2019 р. Метою терапії РА є досягнення стійкої ремісії або низької активності захворювання в кожного пацієнта. Відповідно до цих рекомендацій терапія РА після встановлення діагнозу має розпочинатися з призначення метотрексату зі швидкою ескалацією дози впродовж 4–6 тиж приблизно до 0,3 мг/кг. Оптимальна терапевтична доза метотрексату становить близько 20–25 мг/тиж. За необхідності метотрексат можна комбінувати з короткостроковим призначенням глюкокортикоїдів. У разі непереносимості метотрексату або наявності протипоказань до нього можна запропонувати інші базисні синтетичні протиревматичні препарати, такі як лефлуномід або сульфасалазин. Якщо не вдається досягти мети терапії, за відсутності факторів негативного прогнозу пропонується комбінована двокомпонентна терапія (метотрексат + лефлуномід або метотрексат + сульфасалазин) та за необхідності — короткі курси глюкокортикоїдів. За наявності факторів негативного прогнозу перебігу захворювання та гормонозалежності пропонується переходити до терапії біологічними хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами (ХМПРП) або таргетними синтетичними ХМПРП, до яких належать інгібітори JAK. Дані групи препаратів рекомендується застосовувати в комбінації з традиційними ХМПРП. Якщо й надалі терапія лишається неефективною і якщо пацієнт отримував терапію анти-ФНП (фактор некрозу пухлин) сумісно з метотрексатом, то його пе-

реводять на не-антиФНП терапію або призначають інгібітори JAK.

У чому ж різниця між рекомендаціями EULAR 2016 р. та 2019 р.? Відмінності стосуються перш за все застосування біологічних та таргетних синтетичних препаратів. Так, згідно з рекомендаціями 2019 р., якщо мети терапії не було досягнуто при застосуванні першого ХМПРП і наявні несприятливі прогностичні фактори, слід розглянути можливість додати до терапії біологічний ХМПРП або таргетний синтетичний ХМПРП. Раніше в пріоритеті було застосування біологічного ХМПРП. Наразі можна призначати як біологічний, так і таргетний синтетичний ХМПРП. Якщо ж біологічний ХМПРП або таргетний синтетичний ХМПРП є неефективними, слід розглянути можливість призначення іншого біологічного ХМПРП або таргетного синтетичного ХМПРП. Якщо один інгібітор ФНП виявився неефективним, пацієнти можуть отримувати препарат з іншим механізмом дії або інший інгібітор ФНП. Якщо пацієнт перебуває в стійкій ремісії, можна розглянути можливість зміни режиму прийому біологічного ХМПРП або таргетного синтетичного ХМПРП, особливо якщо це лікування комбінується з традиційним ХМПРП. Але при цьому підвищується ризик рецидиву.

Сьогодні терапія РА дійсно стає таргетною. Наразі кількість таргетних препаратів вже перевищує кількість традиційних синтетичних лікарських засобів, але існують проблеми, пов'язані із застосуванням біологічних агентів при РА. Це і недостатня їх ефективність у низки пацієнтів, резистентних до традиційних синтетичних базисних хворобомодифікуючих препаратів, і розвиток вторинної неефективності (вторинна резистентність і т.п.). Крім того, спостерігається недостатня ефективність більшості біологічних препаратів (анти-ФНП, не-анти-ФНП) при монотерапії (у середньому не перевищує ефективності метотрексату) і тому необхідним є призначення комбінованого лікування. Також проблемою є парентеральний шлях введення цих препаратів та їх висока вартість. Тому пошук нових таргетних препаратів іде дуже стрімкими темпами і в різних напрямках. Одним з найцікавіших напрямків є модуляція внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Якщо відома нам біологічна терапія впливає на цитокіни та їх рецептори або інші біологічно активні молекули, які знаходяться або зовні, або на поверхні молекули, то вплив на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи пов'язаний з передачею сигналу до ядра клітини і активацією інформації, що міститься в ДНК. Тому блокада цих сигнальних шляхів є надзвичайно цікавою з точки зору нових можливостей терапії РА, а янус-кіназний каскад знаходиться в центрі уваги розробки новітніх лікарських засобів.

Родина янус-кіназ об'єднує 4 білки: JAK1, JAK2, JAK3 та TYK2. Вони характеризуються наявністю двох кіназних доменів, схожих на обличчя римського бога Януса, із цим і пов'язана назва цих білків. Активація шляху JAK регулює транскрипцію генів, що беруть участь у багатьох клітинних процесах.

ЖАК залучені до широкого спектра імунних та клітинних функцій: проліферація та диференціювання клітин, міграція клітин та апоптоз, проти- та прозапальні ефекти, гематопоєз та функціонування вродженого й набутого імунітету. Таким чином, ЖАК мають велике значення для функціонування імунних та гемопоетичних клітин.

Механізм дії інгібіторів ЖАК пов'язаний з блокуванням специфічної «кишені» каталітичного домену кінази за допомогою нековалентних взаємодій. Залежно від селективності до різних ізоформ інгібітори ЖАК поділяються на неселективні та селективні. В основі розробки селективних інгібіторів ЖАК лежить намагання підвищити ефективність даного класу препаратів та покращити профіль безпеки. Важливою фармакологічною характеристикою інгібіторів ЖАК також є оборотність, оскільки повна необоротна блокада ЖАК призводить до розвитку смертельних імунodefіцитних станів або порушень гомеостазу.

Каскад ЖАК/STAT (signal transducers and activators of transcription) — це внутрішньоклітинна точка сходження багатьох позаклітинних регуляторних сигналів і, отже, центральний вузол зв'язку різних сигналів.

Біологічні препарати та інгібітори ЖАК мають значні відмінності. Інгібітори ЖАК представляють собою синтетичні малі молекули з добре визначеною структурою, що приймаються перорально, діють внутрішньоклітинно, основна їх функція — це інгібування роботи ферментів, вони мають низьку/варіабельну специфічність, високу стабільність, короткий період напівжиття.

Гіперпродукція цитокінів є центральною ланкою у патогенезі РА. Декілька популяцій клітин (фібробластоподібні синовіоцити, Т-лімфоцити, гладкі клітини, макрофаги, дендритні клітини) у синовіальній оболонці здатні продукувати прозапальні цитокіни і водночас їх функція стимулюється прозапальними цитокінами. Ці замкнуті цикли позитивного зворотного зв'язку, поряд з молекулярними продуктами пошкодження, підтримують запалення при РА.

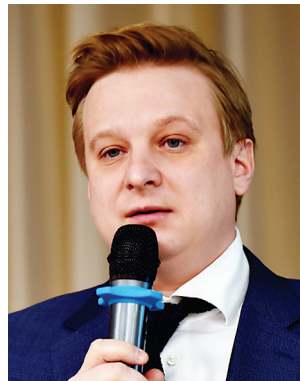
Сьогодні показано, що велика кількість цитокінів бере участь у патогенезі РА. При цьому більшість цитокінів, що відіграють ключову роль у розвитку РА, опосередковує свої ефекти через янус-кіназний сигнальний каскад. Тому можливість застосування інгібіторів ЖАК надає відповіді на незадоволені потреби в лікуванні РА. Інгібітори ЖАК з їх одночасним впливом відразу на декілька медіаторів запалення відкривають нові клінічні можливості для терапії багатьох поширених імунозапальних захворювань, подолання первинної та вторинної резистентності до лікування. Відповідно до даних клінічних досліджень, інгібітори ЖАК здійснюють швидкий та виражений вплив на больовий синдром і астенію у пацієнтів з РА. Застосування інгібіторів ЖАК може підвищити прихильність хворих до лікування через переваги таблетованих форм: зручність прийому та зберігання, відсутність ускладнень, пов'язаних з ін'єкціями. Під час прийому інгібіторів ЖАК не спостерігається розвиток реакцій імуноген-

ності та парадоксальних реакцій, властивих деяким імунобіологічним препаратам. Інгібітори ЖАК поряд із інгібіторами інтерлейкіну (ІЛ)-6 розглядаються в сучасних рекомендаціях як краща терапевтична опція для пацієнтів з РА, що потребують монотерапії. Наразі в арсеналі ревматологів є такі найбільш досліджені препарати, що належать до класу інгібіторів ЖАК: упадацитиніб, тофацитиніб та барицитиніб (в Україні не зареєстрований).

Упадацитиніб — це нова молекула на українському фармацевтичному ринку та в клінічній практиці вітчизняних ревматологів. У 2020 р. його було зареєстровано в Україні за показанням лікування РА. У 2019 р. препарат було схвалено Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) для лікування РА. У ЄС наразі препарат також схвалено для терапії псоріатичного артриту та анкілозивного спондиліту. Подано заяву в FDA для розширення показань до застосування препарату за цими нозологіями. Упадацитиніб при РА призначається в дозі 15 мг 1 раз на добу.

Наприкінці 2019 р. було опубліковано великий систематичний літературний огляд, в якому обговорювали ефективність різних інгібіторів ЖАК при імунноопосередкованих захворюваннях. У ході клінічних досліджень було продемонстровано ефективність упадацитинібу при РА, псоріатичному артриті, анкілозивному артриті, ідуть дослідження при запальних захворюваннях кишечника та atopічному дерматиті. Загалом було проведено 16 досліджень ефективності упадацитинібу при різних ревматологічних захворюваннях.

Підводячи підсумки, Ірина Юрїївна зазначила, що наразі ревматологія вступила в еру інгібіторів ЖАК, включно з останньою новинкою в цій галузі — упадацитинібом, які значно змінили клінічну практику лікування пацієнтів з РА.



З доповіддю, присвяченою ефективності та безпеці сучасної терапії РА, тему продовжив **Дмитро Геннадійович Рекалов**, професор, науковий керівник Клініки сучасної ревматології, Запоріжжя.

Можливості, які надає лікарям-ревматологам 2021 р., дійсно приголомшливі. Україн-

ським фахівцям доступний величезний арсенал лікарських засобів для лікування РА. Серед них важливе місце займають інгібітори ЖАК, зокрема препарат упадацитиніб, який відкрив вікно можливостей у лікуванні РА. Сьогодні українські ревматологи можуть обирати найкращі методи лікування, що існують у світі, і робити переваги новітніх ревматичних технологій доступними для вітчизняних пацієнтів.

У ході своєї доповіді Дмитро Геннадійович порушив важливу тему, а саме, які пріоритети мають бути при виборі терапії РА — ефективність чи безпека. Лише протягом останніх 6 міс було проведено більш як 200 досліджень, пов'язаних із РА, що свідчить про значну актуальність даної проблеми. Ці дослідження значно розширюють можливості терапії РА, додаючи дані щодо ефективності та профілю безпеки різних терапевтичних агентів.

Рекомендації є ключовими інструментами, якими керуються лікарі при менеджменті РА. Їх важливість зумовлена тяжкістю та поліморфізмом захворювання. Рекомендації дозволяють оперативно відслідковувати процес еволюції терапевтичних стратегій для досягнення кращого прогнозу перебігу захворювання.

Підсумовуючи останні зміни, внесені до рекомендацій EULAR 2019, слід відмітити, що як біологічні ХМПРП, так і таргетні синтетичні ХМПРП в середньому мають співставну ефективність, тому жодному з класів препаратів переваг не надано. Додавання біологічних ХМПРП або таргетних синтетичних ХМПРП у пацієнтів з недостатньою відповіддю на традиційні ХМПРП з негативними прогностичними факторами було переглянуто з «повинно бути розглянуто» на «повинно бути додано» — рекомендація для комбінованої терапії з високим рівнем доказовості. Положення про пацієнтів без відповіді на інгібітор ФНП + метотрексат або інший традиційний ХМПРП зараз трактується як можливість переключення на агенти з різними механізмами дії або інший інгібітор ФНП. Таргетні синтетичні ХМПРП відрізняються хорошим профілем безпеки. Однак слід зважати, що інгібітори JAK мають застосовуватися з обережністю у хворих з високим ризиком тромбоемболічних явищ (особливо у старшому віці).

У популяції пацієнтів з недостатнім ефектом при застосуванні метотрексату інгібітори JAK продемонстрували ефективність щодо покращення прогнозу перебігу захворювання, а також щодо покращення якості життя та зменшення вираженості такого симптому, як втома.

Дмитро Геннадійович навів результати нещодавно опублікованого огляду, присвяченого інгібіторам JAK для лікування РА, який включав аналіз більше як 200 публікацій. Отримані дані є обнадійливими та демонструють швидкий початок фармакологічного ефекту, який підтримується протягом часу. Профілі ефективності та безпеки інгібіторів JAK порівнянні або кращі за профілі біологічних препаратів, ефективність інгібіторів JAK при призначенні в якості монотерапії є доведеною. Інгібітори JAK, зокрема упадацитиніб, продемонстрували високу клінічну ефективність у вигляді монотерапії.

Інгібітори JAK належать до нового класу пероральних таргетних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, і які нещодавно змінили терапевтичну панораму РА та інших імуніоопосередкованих захворювань, займаючи місце поряд або навіть замінюючи стандартну та біологічну терапію. Інгібітори JAK мають новий механізм дії, що полягає у внутрішньоклітинному перериванні шляху

JAK/STAT, який має вирішальне значення в імунній відповіді.

Одним з найбільш досліджених представників цієї групи є упадацитиніб. Так, у дослідженнях цього препарату змодельовані практично всі клінічні обставини, з якими може стикнутися практикуючий лікар-ревматолог при терапії РА.

Ефективність застосування упадацитинібу в якості монотерапії у пацієнтів з неадекватною відповіддю на метотрексат вивчалася у дослідженні SELECT MONOTHERAPY III фази, у якому взяли участь 648 пацієнтів, яких було розподілено на 4 групи: дві отримували упадацитиніб 15 та 30 мг 1 раз на добу від початку дослідження, ще дві спочатку отримували метотрексат, а потім були переведені на упадацитиніб 15 та 30 мг 1 раз на добу. Дмитро Геннадійович зауважив, що для РА зареєстрована лише доза 15 мг 1 раз на добу. Перший період дослідження тривав 14 тиж, а дослідження загалом — 5 років. У якості первинних кінцевих точок дослідження було визначено ACR20 та DAS28-CRP $\leq 3,2$ на 14-му тижні. Було показано, що застосування упадацитинібу у дозі як 30, так і 15 мг дозволяє досягнути даних показників у більшій кількості пацієнтів у порівнянні з метотрексатом. На 84-му тижні при застосуванні упадацитинібу у дозі 15 мг 57% пацієнтів досягнули низької активності, а 46% — ремісії за DAS-28 CRP. Серед побічних явищ неможливо обійти увагою той факт, що рівень розвитку серйозних інфекцій серед пацієнтів, що отримували упадацитиніб, був низьким, та співставним з таким для хворих, що отримували метотрексат. Також профіль безпеки упадацитинібу характеризувався низьким рівнем кардіоваскулярних побічних ефектів та ризику розвитку онкологічних захворювань. Таким чином, монотерапія упадацитинібом забезпечила статистично достовірне покращення клінічних та функціональних результатів порівняно з продовженням лікування метотрексатом у популяції пацієнтів з неадекватною відповіддю на метотрексат.

Ефективність інгібіторів JAK у якості препаратів «з іншим механізмом дії» при застосуванні у популяції пацієнтів, що не відповідають на біологічні ХМПРП, вивчалася у таких дослідженнях, як ORAL STEP, SELECT BEYOND та FINCH2. Було показано, що інгібітори JAK демонструють швидку відповідь у рефрактерній популяції.

Особливо цікавим у цьому плані є дослідження SELECT BEYOND, в якому вивчали ефективність упадацитинібу в контексті того, чи може препарат забезпечити послідовні результати в наступних лініях терапії після біологічних ХМПРП. Так, було показано, що прийом упадацитинібу дозволяє досягнути швидкого та суттєвого покращення стану пацієнта порівняно з плацебо вже на 12-му тижні, при цьому результати зберігаються і на 60-му тижні прийому, як за показниками DAS28-CRP, так і за BOOLEAN. Також було продемонстровано сприятливий профіль безпеки упадацитинібу, що співпадало з результатами інших досліджень. Отже, пацієнтів з не-

достатньою відповіддю на біологічні ХМПРП було успішно переведено на інгібітори JAK після відповідного періоду відмивання.

Ще одне дослідження ефективності упадацитинібу SELECT COMPARE було покликане дати відповідь на питання, чи може упадацитиніб покращити перебіг захворювання порівняно з адалімумабом у пацієнтів з РА з неадекватною відповіддю на метотрексат? Відповідно до результатів дослідження, яке тривало 48 тиж, було показано, що упадацитиніб у дозі 15 мг перевершував плацебо і адалімумаб за показниками досягнення низької активності захворювання та ремісії, а також покращення якості життя пацієнтів з РА, які отримували фоново метотрексат. Загальний профіль безпеки упадацитинібу в цілому був аналогічним такому адалімумабу, за винятком випадків, коли у пацієнтів, які отримували упадацитиніб, спостерігалися вищі рівні креатинфосфокінази та підвищений ризик розвитку інфекції *Herpes zoster*.

Також Дмитро Геннадійович поділився інформацією щодо найбільш знакових подій у галузі ревматології, що мали місце минулого року. Так, у масштабному шведському когортному дослідженні було продемонстровано, що біологічні агенти знижують ризик розвитку лімфоми у пацієнтів з РА. Крім того, шведські дані підтвердили, що активність захворювання РА може використовуватися для стратифікації ризику венозної тромбоемболії. В інших двох дослідженнях було показано, що навіть низькі дози ГК (доза 5 мг на добу або нижча) несуть підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань та серйозних інфекцій. Особливу увагу серед подій у галузі ревматології в минулому році привертає публікація результатів дослідження Select Choice щодо відносної безпеки та ефективності упадацитинібу та абатацепту в якості терапії другої або третьої лінії при РА. У цьому 24-тижневому подвійному сліпому контрольованому дослідженні III фази випадковим чином пацієнтів було розподілено у співвідношенні 1:1 (упадацитиніб перорально 15 мг 1 раз на добу або внутрішньовенно абатацепт, кожен у комбінації зі стабільними дозами традиційних ХМПРП). Первинною кінцевою точкою вважалася зміна у порівнянні з вихідним рівнем активності захворювання (DAS28-CRP, діапазон від 0 до 9,4). Ключовими вторинними кінцевими точками на 12-му тижні були: перевага упадацитинібу над абатацептом в зміні у порівнянні з вихідним рівнем в DAS28-CRP та відсоток пацієнтів з клінічною ремісією згідно з DAS28-CRP (менше 2,6). Відповідно до отриманих результатів у пацієнтів з РА, рефрактерних до біологічних ХМПРП, упадацитиніб перевершував абатацепт щодо зміни від вихідного рівня DAS28-CRP та досягненні ремісії згідно з DAS28-CRP (менше 2,6) на 12-му тижні.

Цікавим є метааналіз, в якому порівнювали ефективність різних інгібіторів JAK. У ході аналізу методи лікування порівнювали переважно через їх зв'язок із традиційними ХМПРП. Представлений метааналіз надає комплексну оцінку ефективності інгібіторів JAK у пацієнтів із середньотяжким та тяжким

перебігом РА за підсумками 12 та 24 тиж. Усі досліджені інгібітори JAK були статистично достовірно більш ефективними, ніж традиційний ХМПРП. Відповідно до отриманих результатів, на 24-му тижні упадацитиніб у дозі 15 мг/добу мав найкращу відповідь згідно з ACR50 (50,4%) серед комбінованих методів лікування інгібіторами JAK. В обидва моменти часу (12 та 24 тиж) терапія упадацитинібом у дозі 15 мг 1 раз на добу в поєднанні з традиційним ХМПРП стабільно демонструвала вищу відповідь щодо ACR20/50/70 та ремісії за DAS28-CRP серед пацієнтів з неефективністю традиційних ХМПРП порівняно з іншими інгібіторами JAK. Під час аналізу монотерапії упадацитинібом і тофацитинібом було виявлено, що упадацитиніб у дозі 15 мг 1 раз на добу демонстрував вищі показники ACR50 на 12-му тижні порівняно з тофацитинібом 5 мг 2 рази на добу.

Підводячи підсумки, доповідач нагадав, що інгібітори JAK, схвалені для лікування РА, мають відмінності у селективності для всіх 4 представників даної групи. Інгібітори JAK доступні для перорального прийому, мають ефективність, співставну з анти-ФНП-агентами, та швидкий початок дії. Дані рандомізованих клінічних досліджень та рутинної практики дають розуміння доцільності використання інгібіторів JAK за неефективності метотрексату/традиційних ХМПРП або після біологічних ХМПРП.



Власним досвідом застосування упадацитинібу у пацієнтів з РА в Німеччині поділився **Герд Бурместер (Gerd Burmester)**, професор медицини, директор департаменту ревматології та клінічної імунології клініки Шаріте — Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität

and Freie Universität, German Rheumatism Research Center Berlin), Німеччина. Доповідач зупинився на еволюції методів лікування РА, зазначивши, що наразі поряд з біологічними препаратами активно входять у рутинну клінічну практику малі молекули для перорального застосування. Біологічні препарати мають як ряд недоліків, так і низку переваг, що, на думку професора, дозволить їм залишатися одним із варіантів терапії поряд з малими молекулами для перорального застосування.

Далі професор детально зупинився на одному з найновіших представників малих молекул для перорального застосування, інгібіторі JAK — упадацитинібі, який взаємодіє зі специфічною «кишеною» домена JAK-1 та блокує її для взаємодії з іншими агентами. Професор зазначив, що молекула упадацитинібу була частково розроблена в Німеччині, а він сам брав участь у проведеному деяких досліджень ефективності та профілю безпеки цього препарату.

Вичерпну інформацію щодо ефективності та безпеки упадацитинібу в різних клінічних ситу-

аціях надає низка досліджень III фази, зокрема SELECT NEXT, SELECT BEYOND, SELECT COMPARE та SELECT CHOICE, на основі яких можна зробити ряд важливих висновків. Зокрема, в дослідженні SELECT-NEXT застосування упадацитинібу в пацієнтів з неефективністю метотрексату або інших ХМПРП демонструє досягнення первинних кінцевих точок на 12-му тижні порівняно з плацебо при фоновому застосуванні традиційного ХМПРП, така картина зберігається і на 60-му тижні спостереження. При цьому на 60-му тижні відмічали ремісію не тільки за DAS28-CRP (менше 2,6) та CDAI (менше 2,8), а й за BOOLEAN. У дослідженні SELECT-BEYOND упадацитиніб продемонстрував ефективність у пацієнтів, які отримували раніше лікування біологічними ХМПРП і яке виявилось неефективним. У дослідженні SELECT-COMPARE упадацитиніб був ефективнішим за адаліумаб у зменшенні вираженості симптомів та покращенні фізичних функцій у пацієнтів з РА при комбінованій терапії з метотрексатом. Результати досліджень також засвідчили можливість переведення пацієнтів, у яких адаліумаб виявився неефективним, на упадацитиніб та навпаки, що розширює можливості терапії пацієнтів з РА. В іншому дослідженні було показано, що упадацитиніб є ефективнішим за абатацепт у пацієнтів з відсутністю відповіді на біологічні ХМПРП.

Професор підкреслив важливість урахування профілю безпеки кожного методу терапії з огляду на особливості конкретного пацієнта і детально зупинився на характеристиках профілю безпеки інгібіторів JAK, зокрема упадацитинібу. Так, під час аналізу небажаних явищ в 5 дослідженнях III фази було виявлено, що застосування упадацитинібу пов'язане з підвищенням ризику розвитку серйозних інфекційних захворювань, а також *Herpes zoster*, але не призводило до підвищення ризику розвитку венозних тромбоемболій. Вірогідність виникнення туберкульозу при застосуванні упадацитинібу співставна з такою для метотрексату та адаліумабу, та є дуже низькою. Тим не менше професор рекомендує проводити скринінг пацієнта на туберкульоз перед призначенням терапії. Маніфестація *Herpes zoster* є класспецифічним побічним явищем для інгібіторів JAK, тому доцільно перед призначенням цієї групи препаратів провести вакцинацію пацієнта від цієї інфекції, якщо це можливо. Важливо перед призначенням інгібіторів JAK пацієнтам з РА проводити скринінг на гепатити С та В. Професор підкреслив, що під час проведення клінічних досліджень пацієнтів із цими інфекціями зазвичай виключають, тому складно надавати рекомендації щодо їх лікування інгібіторами JAK. Також перед призначенням інгібіторів JAK доцільно проводити моніторинг рівня ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів високої щільності та призначити лікування з метою досягнення рекомендованих рівнів відповідно до національних рекомендацій. Під час призначення інгібіторів JAK слід враховувати ризик розвитку гастроінтестинальних побічних явищ, а також підвищення рівнів печінкових ферментів, рівня креатиніну, проводити скринінг на лімфому.

За останні роки в Німеччині інгібіторами JAK було проліковано більше 30 тис. пацієнтів з РА. Професор представив два цікаві клінічні випадки з власної практики. *Перший клінічний випадок.* Жінка 1951 р. народження, серопозитивний РА діагностовано 1995 р., в анамнезі ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації — 38 мл/хв), метаболічний синдром (ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, подагра, дисліпопротеїнемія). Метотрексат не можна було призначати через ниркову недостатність. Починаючи з 1996 р. пацієнтка отримувала послідовно сульфасалазин, циклоспорин А, етанерцепт + лефлуномід, інфліксимаб, адаліумаб, ритуксимаб, тоцилізумаб, абатацепт, голіумаб, барицитиніб, сарілумаб, анакінру. При цьому інфліксимаб, ритуксимаб, тоцилізумаб, голіумаб та барицитиніб спрацювали під час першого застосування і продемонстрували неефективність під час наступного. У 2019 р. були призначені глюкокортикоїди — преднізолон у дозуванні 20 мг, на фоні прийому якого спостерігалось підвищення маси тіла, розвинулася залежність від інсуліну, загострення подагри спричинило іммобілізацію, мала місце тривала ранкова скутість, було зроблено 4 ін'єкції триамцінолону у ліве коліно, пацієнтка перебувала в депресії. Після застосування глюкокортикоїдів рівень С-реактивного білка (СРБ) знизився з більш як 150 до 50, але потім стан пацієнтки знов погіршився, і рівень СРБ перевищив 100. На цьому етапі було прийнято рішення про призначення упадацитинібу, застосування якого дозволило знизити рівень СРБ з більш як 100 (DAS28 = 5,8) до майже 0. Наразі активність хвороби значно знизилася на фоні прийому упадацитинібу і становить DAS28 = 3,3, що близько до низької активності захворювання. Це дозволило перейти на преднізолон у дозуванні 5 мг, було відмічено зменшення маси тіла на 4 кг, зменшилася потреба в інсуліні, психологічний стан пацієнтки теж покращився.

Професор представив другий клінічний випадок. Жінка 1985 року народження, у якої ювенільний ідіопатичний артрит, діагностований у 2000 р., прогресував до серопозитивного ревматоїдного артриту у 2004 р., HLA-B27-позитивний, у захворювання були в основному залучені суглоби нижніх кінцівок. Починаючи з 2001 р. пацієнтці послідовно призначали сульфасалазин, метотрексат (розвинулася вторинна непереносимість), етанерцепт+напроксен, інфліксимаб, цертолізумаб, тоцилізумаб, барицитиніб, адаліумаб. Усі ці препарати виявилися неефективними. У липні 2020 р. пацієнтка звернулася до клініки із черговим загостренням після закінчення застосування глюкокортикоїдів у дозуванні 20 мг, вона була іммобілізована, рівень СРБ становив 150 мг/л (за норми менше 5 мг/л). У хворой відмічали артрит кульшових суглобів. Пацієнтці було призначено упадацитиніб, завдяки прийому якого вдалося знизити рівень СРБ до 50 мг/л. Пацієнтка почуває себе набагато краще.

У контексті наведених клінічних випадків професор відмітив, що у разі ниркової або печінкової не-

достатності легкої та помірної вираженості упадацитиніб не потребує зниження дози.

Підбиваючи підсумки, професор відмітив, що наразі декілька «малих молекул» вже схвалено у багатьох країнах світу, серед них і упадацитиніб. Терапевтичний успіх таких препаратів демонструє важливу роль у патогенезі РА цитокінів, залучених до перебігу запальних процесів. Клінічна ефективність інгібіторів JAK була продемонстрована як у якості монотерапії, так і в комбінації з традиційними ХМПРП у разі неефективності традиційних ХМПРП або неадекватної відповіді при застосуванні біологічних препаратів, включаючи інгібітори ФНП. Профіль безпеки інгібіторів JAK загалом не дуже відрізняється від такого у біологічних препаратів, за винятком підвищеного ризику розвитку інфекції *Herpes zoster*, і можливо — тромботичних подій, інфекцій у пацієнтів похилого віку з кардіоваскулярними факторами ризику. Потрібні подальші дослідження щодо кардіоваскулярного профілю безпеки інгібіторів JAK.

Завершуючи симпозиум, Володимир Миколайович підняв питання щодо того, чи доцільно розглядати інгібітори JAK не як препарати резерву, коли синтетичні традиційні та біологічні препарати виявилися неефективними, чи відразу починати лікування із застосування малих молекул? Професор Г. Бурмистер відмітив, що після появи у Німеччині інгібіторів JAK приблизно у 35% випадків ці препарати були призначені до біологічних препаратів, тобто пацієнтів перевели на них з метотрексату, часто це пов'язано з бажанням пацієнта приймати препарат у пероральній формі замість введення ін'єкційного лікарського засобу. Крім того, інгібітори JAK можна призначати у вигляді монотерапії, що дуже актуально для тих пацієнтів, у яких спостерігається непереносимість або відсутність ефективності під час лікування метотрексатом. На відміну від інгібіторів JAK біологічні препарати, як правило, призначають у комбінації з метотрексатом, що не вирішує проблеми таких пацієнтів.

Таким чином, інгібітори JAK характеризуються ефективністю, співставною з такою біологічних препаратів або навіть вищою за неї, при цьому мають такі переваги, як можливість монотерапії, перорального прийому та нижчі ризики розвитку імуногенності. Тож, застосування JAK інгібіторів, зокрема упадацитинібу в терапії РА відкриває нові можливості для менеджменту РА.

УПАДАЦИТИНІБ (РИНВОК) — ЕВОЛЮЦІЯ В ЛЕЧЕННІ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Евгения Лукьянчук

18 марта 2021 г. в рамках научно-практической конференции «Коморбидность в ревматологии: особенности диагностики и лечения», ор-

ганизованной Всеукраинской ассоциацией ревматологов Украины при участии Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, Министерства здравоохранения Украины, Государственного учреждения «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика М.Д. Стражеско» НАМН Украины, Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Общественной организации (ОО) «Всеукраинская ассоциация исследователей Украины» и ОО «Всеукраинская ассоциация превентивной кардиологии и реабилитации» состоялся симпозиум «Упадацитиниб (РИНВОК) — эволюция в лечении ревматоидного артрита». Научным модератором мероприятия выступил Владимир Николаевич Коваленко, академик НАМН Украины, профессор, президент Всеукраинской ассоциации ревматологов Украины, директор Государственного учреждения «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика М.Д. Стражеско» НАМН Украины.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы JAK, упадацитиниб.

UPADACITINIB (RINVOQ) IS AN EVOLUTION IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Evgenia Lukyanchuk

In the scientific-practical conference «Comorbidity in rheumatology: features of diagnosis and treatment», organized by the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine with the participation of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, SI NSC «Institute of Cardiology named after Academician M.D. Strazheska» NAMS of Ukraine, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk of the Ministry of Health of Ukraine, NGO «All-Ukrainian Association of Researchers of Ukraine» and NGO «All-Ukrainian Association of Preventive Cardiology and Rehabilitation», took place on March 18, 2021 a symposium «Upadacitinib (RINVOQ) — evolution in the treatment of rheumatoid arthritis». The scientific moderator of the event was Kovalenko Volodymyr Mykolayovych, Academician of NAMSU, Professor, President of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine, Director of the State Institute «NSC «Institute of Cardiology named after Academician MD Strazheska» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Key words: rheumatoid arthritis, JAK inhibitors, upadacitinib.