

К.С. Узун<sup>1</sup>  
А.М. Гнилорибов<sup>2</sup>  
В.В. Батушкін<sup>1</sup>  
Д.Ю. Узун<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Київський медичний  
університет

<sup>2</sup>Національний інститут  
серцево-судинної хірургії  
НАМН України ім. М. Амосова

## ІШЕМІЧНІ ТА НЕІШЕМІЧНІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. II. ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА РОЗВИТОК ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ РА

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, серцево-судинні захворювання, дисфункція міокарда, лікування, стратегія лікування «*treat-to-target*», *csDMARD*, *bDMARD*, *JAK*-інгібітори, глюкокортикоїди.

У роботі проаналізовано вплив медикаментозного лікування та його стратегій на ризик серцево-судинних уражень у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Показано, що в останні роки за рахунок поліпшення стратегій лікування РА (стратегія *treat-to-target*) вдалося знизити ризик серцево-судинних уражень при РА. Однак незважаючи на вдосконалення протиревматичних препаратів, у багатьох пацієнтів з РА все ще відмічають високу активність захворювання. Подальші дослідження повинні бути більш зосереджені на розробці цілеспрямованої кардіопротекторної терапії, призначеної для пацієнтів із РА з високою активністю захворювання та тих, у кого встановлена серцева недостатність. Досягнення цілей лікування потребує кращого розуміння патофізіологічних процесів, пов'язаних з РА, що зумовлюють серцеву недостатність. На жаль, основні клітинні та молекулярні механізми патогенезу залишаються нез'ясованими. Потрібні додаткові клінічні та експериментальні дослідження для виявлення нових терапевтичних цілей та розробки успішних кардіопротекторних методів лікування пацієнтів на РА.

### ВСТУП

Антиревматичні препарати, що модифікують захворювання (*disease-modifying antirheumatic drugs* — *DMARD*), є основою лікування при РА. «Звичайні» синтетичні *DMARD* (*csDMARDs*) являють собою хімічні, синтетичні, неселективні препарати, такі як гідроксихлорохін, метотрексат, лефлуномід і сульфасалазин. Крім того, при РА також часто застосовують глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). На відміну від *csDMARD*, біологічні протиревматичні препарати, що модифікують захворювання (*bDMARD*), блокують специфічні медіатори запалення. Інгібітори фактора некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ) представляють найбільш поширені *bDMARD* в терапії РА. У деяких випадках пацієнти з РА отримують інші біологічні препарати, які пригнічують передачу сигналів інтерлейкіну (ІЛ)-6, T- і B-клітин або таргетні синтетичні антиревматичні препарати, що модифікують захворювання (*tsDMARDs*), які інгібують активність янус-кінази (JAK). Хоча тривале лікування цими імунодепресивними препаратами не завжди є корисним для серцево-судинної системи, вважається, що вдосконалення ліків та впровадження підходу «*treat-to-target*» є основними причинами зниження серцево-судинної смертності серед пацієнтів з РА за останні роки [1, 2].

Слід зазначити, що класичні кардіопротекторні ліки, такі як низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, статини, фолієва кислота, інгібітори ангіотен-

зинперетворювального фермента (АПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II, також були введені для профілактики та терапії серцево-судинних захворювань при РА [2], а останні дані підтвердили кардіопротекторний ефект статинів у хворих на РА [3].

### **csDMARDs ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

*csDMARDs* представляють першу лінію фармакологічної терапії при РА. Метотрексат є основою лікування РА, оскільки він змінює прогресування артриту, але також, схоже, позитивно впливає на смертність. Метааналіз обсерваційних досліджень, пов'язаних з метотрексатом, свідчить про зниження на 21% загального ризику серцево-судинних захворювань та на 18% — ризику інфаркту міокарда [9]. Метотрексат також може зменшити вираженість метаболічного синдрому, хоча докази неоднозначні [4]. Що стосується серцевої недостатності, то дослідження свідчать про потенційно сильний ефект. Терапія метотрексатом в одному із досліджень була пов'язана з нижчим на 20% ризиком інцидентної госпіталізації з приводу серцевої недостатності [74]. Недавнє дослідження показало, що у пацієнтів з РА при лікуванні метотрексатом знижений ризик серцевої недостатності удвічі порівняно з тими, хто не отримує метотрексату [26]. У більшості досліджень протималарійні препарати (особливо гідроксихлорохін) теж виявили кардіо-

протекторний ефект [5]. Гідроксихлорохін може також пригнічувати агрегацію тромбоцитів та знижує тромбогенні ефекти антифосфоліпідних анти-тіл [6]. Однак у деяких випадках антималярійні засоби можуть викликати кардіоміопатію у пацієнтів з РА [7]. У той же час судинні ефекти метотрексату дещо суперечливі. Сам метотрексат збільшує вироблення проатерогенного гомоцистеїну. Гомоцистеїн токсичний для ендотеліальних клітин і стимулює окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). З іншого боку, метотрексат контролює системне запалення і, отже, може викликати корисні серцево-судинні ефекти [8]. Метотрексат покращує зворотний транспорт холестерину та відновлює пов'язані із запаленням порушення витоку холестерину при РА. У великому метааналізі метотрексат знижував ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій [10]. Однак у пацієнтів без РА із серцево-судинними захворюваннями метотрексат не зміг запобігти серцево-судинним подіям [11]. Таким чином, сприятливий ефект метотрексату може відмічатися лише при запальних станах.

Менш доступними є дані щодо можливих серцево-судинних ефектів інших csDMARDs. У дослідженні «випадок-контроль» лікування сульфасалазином при РА було пов'язане з нижчим серцево-судинним ризиком порівняно з пацієнтами з РА, які ніколи не застосовували сульфасалазин, гідроксихлорохін або метотрексат [12]. Крім того, лікування лефлуномідом асоціювалося із значно нижчим рівнем захворюваності на інфаркт міокарда порівняно з хворими на РА, які отримують інші ліки [13]. На відміну від інших csDMARD, лефлуномід може, однак, підвищувати артеріальний тиск і посилювати гіпертензію [14].

csDMARD часто комбінують з глюкокортикоїдами, а у разі загострення болю пацієнти з РА також отримують НПЗП (головним чином інгібітори циклооксигенази (ЦОГ)-2). Ці препарати підвищують ризик серцево-судинних подій [2]. Слід зазначити, що навіть короткочасне (1-річне) лікування глюкокортикоїдами у пацієнтів з РА значно підвищило ризик неішемічної серцевої недостатності [15].

### ВПЛИВ АНТИ-TNF-А ТЕРАПІЇ НА УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ РА

TNF- $\alpha$  вважається найважливішим цитокином, що регулює запалення при РА. Анти-TNF- $\alpha$  при РА ефективно зменшують вираженість запалення та пошкодження суглобів. Існувала гіпотеза, що лікування анти-TNF- $\alpha$  може бути корисним для лікування інших захворювань, опосередкованих запаленням, включаючи хвороби серця. Підвищений рівень TNF- $\alpha$  у плазмі крові виявлений у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та був пов'язаний із підвищенням смертності [16]. Несподівано клінічні випробування не змогли підтвердити сприятливий вплив антагоністів анти-TNF- $\alpha$  етанерцепту та інфліксимабу на пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [17, 18]. Насправді висока доза інфліксимабу (10 мг/кг маси тіла) у пацієнтів із серцевою недостатністю III–IV класів за класифікацією Нью-

Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) зумовлює погіршення перебігу серцевої недостатності та зменшення тривалості життя [19]. Отже, терапія анти-TNF- $\alpha$  в даний час не рекомендується для пацієнтів із серцевою недостатністю.

У світлі цих даних було порушено питання, чи може терапія анти-TNF- $\alpha$  бути шкідливою для пацієнтів з РА, викликаючи серцеву недостатність. Результати клінічних досліджень дали неоднозначну відповідь [20]. Загалом більшість даних свідчать про незмінений або дещо знижений ризик серцевої недостатності та покращення виживання пацієнтів з РА, які отримували лікування анти-TNF- $\alpha$  [21]. Більш цілеспрямований аналіз підгруп показав, що терапія анти-TNF може бути корисною для жінок та молодших пацієнтів з РА, але в осіб похилого віку це може посилити серцеву недостатність та знизити виживаність [22].

Серцево-судинний «статус» може бути критичним фактором для результатів терапії анти-TNF. У той же час масштабне клінічне дослідження показало, що терапія анти-TNF у пацієнтів з РА ефективно знижує частоту гострого коронарного синдрому [23]. Слід зазначити, що терапія анти-TNF- $\alpha$  у пацієнтів з РА асоціюється із суттєво підвищеним ризиком розвитку гіпертензії [24].

Доза та тривалість терапії анти-TNF- $\alpha$  — фактори, які можуть бути визначальними для кардіопротекції. Слід зазначити, що пацієнти з РА зазвичай отримують дози етанерцепту (50 мг один раз на тиждень) або інфліксимабу (3 мг/кг маси тіла), які були безпечними для пацієнтів із серцевою недостатністю. На відміну від етанерцепту та інфліксимабу, інші інгібітори TNF- $\alpha$  не тестувалися у пацієнтів із серцевою недостатністю. Останні дані продемонстрували, наприклад, зниження частоти госпіталізацій через серцеву недостатність у пацієнтів з РА, які отримували адаліумаб [25]. Однак необхідні подальші дослідження, щоб довести його сприятливий ефект також у пацієнтів з РА із серйозною серцевою недостатністю.

Таким чином, терапія анти-TNF- $\alpha$  ефективно пригнічує запалення та запобігає прогресуванню РА і тим самим знижує ризик серцево-судинних епізодів. У пацієнтів з РА зі встановленою серцевою недостатністю лікування може погіршити серцеву функцію. Здається, що у пацієнтів з РА без серцевої недостатності TNF- $\alpha$  підвищує ризик серцево-судинних розладів, зумовлюючи системне запалення.

### ІНШІ bDMARDs I tsDMARDs ТА ЗАХВОРЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ РА

ІЛ-6 являє собою ще один прозапальний цитокин, спрямований на РА. У контексті розвитку основних несприятливих серцево-судинних подій було показано, що інгібітор рецептора ІЛ-6 тоцілізумаб є безпечною альтернативою анти-TNF- $\alpha$  етанерцепту [26].

Абатацепт і ритуксимаб представляють інші класи bDMARD, які спрямовані на антигени на поверхні дендритних клітин (CD80/86) та В-клітини (CD20) відповідно. Інгібітор коstimуляції Т-клітин абата-

цепт призначається пацієнтам з РА з дещо гіршим серцево-судинним профілем; однак це не впливає на ризик розвитку серцевої недостатності порівняно з етанерцептом [27]. Ритуксимаб є химерним анти-CD20 моноклональним антитілом, що запобігає В-активації клітин. Показано, що ритуксимаб покращує патофізіологію судин при РА [28]. У клінічних випробуваннях ритуксимаб продемонстрував серцево-судинний профіль безпеки, порівняний із лікуванням анти-TNF- $\alpha$  [29].

Встановлено, що JAK-інгібітори тофацитиніб (tofacitinib) або барицитиніб (baricitinib) погіршують ліпідний профіль плазми. Однак дані клінічних досліджень і баз даних не передбачають підвищеного серцево-судинного ризику у пацієнтів з РА, які отримували ці препарати [30, 31]. Слід зазначити, що статини можуть ефективно зменшити вираженість дисліпідемії у пацієнтів з РА, які отримують тофацитиніб [32].

Таким чином, всі ці препарати представляють безпечні варіанти для пацієнтів з РА без серйозних негативних наслідків для серцево-судинної системи. З іншого боку, незважаючи на їх протизапальні властивості, жодного помітного корисного кардіопротекторного ефекту не відмічено для будь-якого класу цих ліків.

## ВИСНОВКИ

1. Вдосконалення ліків та впровадження підходу «*treat-to-target*» є основними причинами зниження серцево-судинної смертності серед пацієнтів з РА за останні роки.

2. Глюкокортикоїди та НПЗП підвищують ризик серцево-судинних подій, а лікування глюкокортикоїдами у пацієнтів з РА підвищує ризик розвитку неішемічної серцевої недостатності.

3. Дані про ефект метотрексату є дещо суперечливими: з одного боку, збільшується вироблення проатерогенного гомоцистеїну, з іншого — зменшується вираженість системного запалення та покращується зворотний транспорт холестерину, що у підсумку знижує ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій за даними метааналізів.

4. Гідроксихлорохін пригнічує агрегацію тромбоцитів та знижує тромбогенні ефекти антифосфоліпідних антитіл. На відміну від інших csDMARD, лефлуномід може підвищувати артеріальний тиск і посилювати гіпертензію, що треба враховувати при виборі препаратів.

5. Більшість даних повідомляють про незмінений або дещо знижений ризик серцевої недостатності та покращення виживання пацієнтів з РА, які отримували лікування анти-TNF- $\alpha$ , що ефективно знижувало частоту гострого коронарного синдрому. Але оскільки високі дози інфліксимабу погіршували перебіг серцевої недостатності та зменшували тривалість життя, терапія анти-TNF- $\alpha$  не рекомендована для пацієнтів із РА та серцевою недостатністю III–IV класів за NYHA.

6. Інгібітор коstimуляції Т-клітин абатацепт призначається пацієнтам з РА з дещо гіршим серцево-

судинним профілем та не впливає на ризик розвитку серцевої недостатності. Ритуксимаб демонструє хороший серцево-судинний профіль безпеки і навіть покращує патофізіологію судин при РА.

7. JAK-інгібітори погіршують ліпідний профіль плазми крові, але статини ефективно зменшують вираженість дисліпідемії в таких випадках.

8. Багато біологічних препаратів представляють безпечні варіанти для пацієнтів з РА без серйозних негативних наслідків для серцево-судинної системи. З іншого боку, незважаючи на їх протизапальні властивості, жодного помітного корисного кардіопротекторного ефекту не виявлено для будь-якого класу антиревматичних ліків.

Класичні кардіопротекторні препарати, такі як низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, статини, фолієва кислота, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II, ефективні та активно застосовуються для профілактики та терапії серцево-судинних захворювань при РА, а останні дані підтверджують кардіопротекторний ефект статинів у хворих на РА.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Provan S.A., Lillegraven S., Sexton J. et al. (2019) Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology*. Vol. 26: kez371.
2. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S. et al. (2017) EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 76: 17–28.
3. Kitas G.D., Nightingale P., Armitage J. et al. (2019) A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* Vol. 71: 1437–49.
4. Marks J.L., Edwards C.J. (2012) Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* Vol. 4: 149–57.
5. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. (2006) Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* Vol. 55: 531–6.
6. Espinola R.G., Pierangeli S.S., Gharavi A.E. et al. (2002) Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb. Haemost.* Vol. 87: 518–22.
7. Tselios K., Deeb M., Gladman D.D. et al. (2018) Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Lupus.* Vol. 27: 591–9.
8. Roubille C., Richer V., Starnino T. et al. (2015) The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 74: 480–9.
9. Marks J.L., Edwards C.J. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. (2012) *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* Vol. 4: 149–57.
10. Roubille C., Richer V., Starnino T. et al. (2015) The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 74: 480–9.
11. Ridker P.M., Everett B.M., Pradhan A. et al. (2019) Low-Dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N. Engl. J. Med.* Vol. 380: 752–62.
12. van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W.R. et al. (2006) Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a re-

duced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res. Ther.* Vol. 8: R151.

13. **Suissa S., Bernatsky S., Hudson M.** (2006) Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* Vol. 55: 531–6.

14. **Baker J.F., Sauer B., Teng C.-C. et al.** (2018) Initiation of disease-modifying therapies in rheumatoid arthritis is associated with changes in blood pressure. *J. Clin. Rheumatol.* Vol. 24: 203–9.

15. **Mantel Àngla, Holmqvist M., Andersson D.C. et al.** (2017) Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and non-ischemic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* Vol. 69: 1275–85.

16. **Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al.** (2000) Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* Vol. 102: 3060–7.

17. **Mann D.L., McMurray J.J.V., Packer M. et al.** (2004) Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the randomized etanercept worldwide evaluation (renewal). *Circulation.* Vol. 109: 1594–602.

18. **Sivasubramanian N., Coker M.L., Kurrelmeyer K.M. et al.** (2001) Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation.* Vol. 104: 826–31.

19. **Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al.** (2003) Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (attach) trial. *Circulation.* Vol. 107: 3133–40.

20. **Szekanecz Z., Kerekes G., Soltész P.** (2009) Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat. Rev. Rheumatol.* Vol. 5: 677–84.

21. **Solomon D.H., Rassen J.A., Kuriya B. et al.** (2013) Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 72: 1813–8.

22. **Setoguchi S., Schneeweiss S., Avorn J. et al.** (2008) Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am. Heart. J.* Vol. 156: 336–41.

23. **Ljung L., Askling J., Rantapää-Dahlqvist S. et al.** (2014) The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. *Arthritis Res. Ther.* Vol. 16(3): R127.

24. **Zhao Q., Hong D., Zhang Y. et al.** (2015) Association between anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* Vol. 94: e731.

25. **Harrold L.R., Griffith J., Zueger P. et al.** (2020) Long-Term, Real-world safety of adalimumab in rheumatoid arthritis: analysis of a prospective US-Based registry. *J. Rheumatol.* Vol. 47(7): 959–967.

26. **Giles J.T., Sattar N., Gabriel S. et al.** (2020) Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* Vol. 72(1): 31–40.

27. **Generali E., Carrara G., Kallikourdis M. et al.** (2019) Risk of hospitalization for heart failure in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept and abatacept. *Rheumatol. Int.* Vol. 39: 239–43.

28. **Kerekes G., Soltész P., Dér H. et al.** (2009) Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* Vol. 28: 705–10.

29. **Harrold L.R., Reed G.W., Magner R. et al.** (2015) Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corona registry. *Arthritis Res. Ther.* Vol. 17(1): 256.

30. **Charles-Schoeman C., Wicker P., Gonzalez-Gay M.A. et al.** (2016) Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin. Arthritis Rheum.* Vol. 46: 261–71.

31. **Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R. et al.** (2019) Cardiovascular safety during treatment with Baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* Vol. 71: 1042–55.

32. **McInnes I.B., Kim H.-Y., Lee S.-H. et al.** (2014) Open-Label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 73: 124.

## ИШЕМИЧЕСКИЕ И НЕИШЕМИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. II. ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

**Е.С. Узун<sup>1</sup>, А.М. Гнилорыбов<sup>2</sup>,  
В.В. Батушкин<sup>1</sup>, Д.Ю. Узун<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Киевский медицинский университет

<sup>2</sup>Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии НАМН Украины им. Н. Амосова

**Резюме.** В работе проанализировано влияние медикаментозного лечения и его стратегий на риск сердечно-сосудистых поражений у больных РА. Показано, что в последние годы за счет улучшения стратегий лечения РА (стратегия treat-to-target) удалось снизить риск сердечно-сосудистых поражений. Однако несмотря на совершенствование противоревматического лечения, у многих пациентов с РА все еще отмечают высокую активность заболевания. Дальнейшие исследования должны быть больше сосредоточены на выборе целенаправленной кардиопротекторной терапии, предназначенной для пациентов с высокой активностью РА и тех, у кого выявлена сердечная недостаточность. Достижение целей лечения требует лучшего понимания патофизиологических процессов, связанных с РА, обуславливающих прогрессирование сердечной недостаточности. К сожалению, основные клеточные и молекулярные механизмы патогенеза этого процесса остаются невыясненными. Нужны дополнительные клинические и экспериментальные исследования для выявления новых терапевтических целей и разработки успешных кардиопротекторных методов лечения пациентов РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция миокарда, лечение, стратегия лечения «treat-to-target», csDMARD, bDMARD, JAK-ингибиторы, глюкокортикоиды.

## ISCHEMIC AND NON-ISCHEMIC HEART LESIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. II. INFLUENCE OF TREATMENT ON THE DEVELOPMENT OF HEART DISEASE IN RA

**K.S. Uzun<sup>1</sup>, A.M. Gnylorybov<sup>2</sup>,  
V.V. Batushkin<sup>1</sup>, D.Yu. Uzun<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kyiv Medical University

<sup>2</sup>National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine named after M. Amosova

**Abstract.** The paper analyzes the impact of drug treatment and its strategies on the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid ar-

*thritis. It has been shown in recent years that the risk of cardiovascular lesions in rheumatoid arthritis has been reduced by improving rheumatoid arthritis treatment strategies («treat-to-target strategy»). However, despite the improvement of anti-rheumatic drugs, many patients with rheumatoid arthritis still show high disease activity. Further research should focus more on targeted cardioprotective therapy for patients with rheumatoid arthritis with high disease activity and those with heart failure. Achieving treatment goals requires a better understanding of the pathophysiological processes associated with rheumatoid arthritis that contribute to heart failure. Unfortunately, the underlying cel-*

*lular and molecular mechanisms of pathogenesis remain unclear. Additional clinical and experimental studies are needed to identify new therapeutic goals and to develop successful cardioprotective treatments for RA patients.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases, myocardial dysfunction, treatment, treat-to-target treatment strategy, csDMARD, bDMARD, JAK inhibitors, glucocorticoids.

**Адреса для листування:**

Гнилорібов Андрій Михайлович  
E-mail: andriy.gnylorybov@gmail.com

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Інгібітори протонної помпи: раціональне застосування**

Підготувала Ю.В. Жарікова  
Редакція журналу «Український медичний часопис»

**Актуальність**

Актуальність раціональної фармакотерапії зумовлена зростанням частоти побічних ефектів, що призводить до зниження якості життя та підвищення ризику смерті в популяції. Зокрема, у Данії до 10% населення застосовує інгібітори протонної помпи (ІПП)  $\geq 1$  року за призначенням лікаря. Ще 40% пацієнтів застосовують ІПП за самостійним рішенням. Ефективність ІПП доведено у пацієнтів з кислотозалежними захворюваннями, особливо з *Helicobacter pylori*-індукованими хворобами.

Однак було б помилково вважати, що застосування ІПП безперечно корисне, що насамперед пов'язано з механізмом дії препаратів відповідної фармакологічної групи. На перший план виходить ферментозалежний механізм дії ІПП, пов'язаний з блокуванням 10 молекул цистеїну (цитозолями)  $H^+/K^+$ -АТФази в межах ділянок транспорту протонів у мікрворсинках парієтальних клітин кишечника.

На стереоспецифічність дії та фармакогенетику ІПП впливають кількість блокованих цитозолів та глибина їх локусів у каналі протонної помпи. Під час попередніх досліджень дорослої популяції встановлено, що тривале блокування протонної помпи та, як наслідок, зниження секреції соляної кислоти, клінічно реалізується значущим дефіцитом вітаміну  $B_{12}$ , магнію та натрію. Крім того, тривале застосування ІПП підвищує ризик розвитку гіперплазії та/або карциноїдного утворювань шлунка, остеопорозу, атрофічного гастриту, цирозу печінки.

Під час пандемії респіраторної вірусної інфекції застосування ІПП виступає як ізольований фактор підвищення частоти інфекційних ускладнень, особливо COVID-19. Тому тривале застосування ІПП викликає стурбованість клініцистів та регуляторних органів, а терміни застосування ІПП залишаються суперечливим питанням.

У дослідженні, проведеному групою дослідників з університету Південної Данії, м. Оденсе, оцінювали переваги та наслідки тривалого застосування ІПП. Результати опубліковані в Британському медичному журналі (British Medical Journal).

**Результати**

Із 742 досліджень баз даних Кокрейн (Cochrane data base) та PubMed для огляду відібрано 59 досліджень, в яких час застосування ІПП варіював від  $>2$  тиж до  $>7$  років. Аналіз показав наступне.

1. У більшості досліджень застосування ІПП було раціоналізовано результатами попередніх досліджень і узагальненими настановами. Поріг часу застосування ІПП визначався тривалістю від 2 тиж до 7 років. Найчастіше ІПП застосовували впродовж  $\geq 1$  року та  $\geq 6$  міс (відповідно по 10 досліджень). При цьому у близько 40% досліджень застосовували ІПП без належних показань. І лише в 20% досліджень дотримувалися раціонального застосування ІПП.

2. Призначення ІПП невідповідно до клінічних характеристик пацієнтів призводило до рикошетної гіперсекреції соляної кислоти, яка виникала на 4–8-й тиждень після початку лікування. Це зумовлювало виникнення кислотних симптомів у пацієнтів, які раніше їх не мали.

3. Раціональним у пацієнтів із симптомами рефлюксу вбачається застосування ІПП  $>8$  тиж. У пацієнтів з клінічними симптомами диспепсії та пептичної виразки тривалість застосування ІПП становить  $>4$  тиж.

4. У 35 дослідженнях внаслідок тривалого застосування ІПП відмічали серйозні небажані ефекти, тоді як лікувальні переваги від фармакотерапії потенційних кислотозалежних станів виявили лише в 13 дослідженнях. У 8 дослідженнях досліджувалися ефекти від припинення або зниження дози ІПП.

**Висновки**

Таким чином, дослідники дійшли висновку, що більшість призначень тривалих курсів застосування ІПП залишається нераціональною. На думку дослідників, тривале застосування ІПП визначається як застосування впродовж  $>4$ – $>8$  тиж. Вибір тривалості застосування ІПП базується на клінічних характеристиках пацієнтів.