



РАНВЭК: устремляясь к вершине инноваций в терапии ревматических заболеваний

В Сочи 26 и 27 июня 2021 г. состоялся VII саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний «Лучшие гор могут быть только горы. Устремляясь к вершине инноваций в терапии ревматических заболеваний». Открыли работу саммита президент Ассоциации ревматологов России, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», академик РАН, д.м.н., профессор Евгений Львович НАСОНОВ и заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, первый вице-президент Ассоциации ревматологов России, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда и главный научный консультант ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Вадим Иванович МАЗУРОВ. Академик Е.Л. Насонов сделал краткий экскурс в историю саммита и отметил большую значимость обсуждаемых на нем вопросов. По словам Е.Л. Насонова, данное мероприятие прочно вошло в программу просветительской деятельности Ассоциации ревматологов России.

В рамках первого дня работы саммита рассматривались подходы к терапии ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита с акцентом на применении ингибитора Янус-киназ – упадацитиниба, позволяющего достигать контроля над указанными заболеваниями. Насыщенная научная программа и выступления ведущих зарубежных и российских экспертов привлекли к участию в саммите большое количество специалистов.

РАНВЭК при ревматоидном артрите: восхождение на Эверест

По словам профессора Эдуардо МАЙСЛЕРА (Буэнос-Айрес, Аргентина), целью лечения ревматоидного артрита (РА) считается достижение полной ремиссии, которая характеризуется отсутствием клинических симптомов, нормализацией качества жизни пациентов и купированием боли. Принципиально важным является вопрос определения критериев ремиссии РА. Проследив эволюцию критериального подхода с применением различных шкал и индексов, в частности DAS, DAS 28, SDAI, CDAI, выступающий отметил возрастающую значимость оценки ремиссии РА по шкале Boolean, рекомендованной экспертами Аме-

риканской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR).

Введение в клиническую практику биологической терапии отчасти повысило вероятность достижения стабильно низкой активности РА у не достигших целей лечения пациентов на фоне применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Необходимость дальнейшего совершенствования терапии РА послужила стимулом для разработки новых таргетных препаратов, получивших название малых молекул и предназначенных для перораль-

ного приема. К таким препаратам относятся ингибиторы Янус-киназ (Janus kinases – JAK).

Профессор Э. Майслер особо отметил наличие селективности у ряда ингибиторов JAK, в частности у упадацитиниба (УПА), что позволяет достигать оптимального соотношения «эффективность/безопасность».

Далее докладчик проанализировал данные исследований, в которых продемонстрирована эффективность УПА в монотерапии или в комбинации с метотрексатом (MT) при РА (SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-BEYOND, SELECT-CHOICE).

В исследовании SELECT-COMPARE показано достоверное преимущество терапии УПА в дозе 15 мг/сут в комбинации с MT перед терапией

¹ Fleischmann R., Pangan A.L., Mysler E. et al. A phase 3, randomized, double-blind study comparing upadacitinib to placebo and to adalimumab, in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate // Arthritis Rheumatol. 2018. Vol. 70. Suppl. 10. Abstr. 890 // <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-3-randomized-double-blind-study-comparing-upadacitinib-to-placebo-and-to-adalimumab-in-patients-with-active-rheumatoid-arthritis-with-inadequate-response-to-methotrexate/>.

² Fleischmann R.M., Bergman M., Tundia N. et al. Patient-reported outcomes of upadacitinib versus adalimumab use in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 26-week analysis of a phase 3 study // ACR. 2019. Abstr. 1375 // <https://acrabstracts.org/abstract/patient-reported-outcomes-of-upadacitinib-versus-adalimumab-use-in-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-and-an-inadequate-response-to-methotrexate-26-week-analysis-of-a-ph/>.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»



Академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.Л. Насонов



Профессор Э. Майслер



Академик РАН, профессор, д.м.н.
В.И. Мазуров

адалimumабом в комбинации с МТ в достижении клинической ремиссии у пациентов с РА умеренной и высокой активности и недостаточным ответом на МТ через три месяца терапии^{1, 2}. УПА в сочетании с МТ способствовал увеличению частоты достижения ACR 20 и ACR 70, низкой активности заболевания и ремиссии (DAS 28 – СРБ (С-реактивный белок) < 2,6 балла, CDAI – СРБ < 2,8 балла, SDAI < 3,3 балла, Boolean) по сравнению с адалimumабом и МТ. Этот эффект сохранялся на протяжении длительного периода, вплоть до 72 недель. В исследовании SELECT-MONOTHERAPY продемонстрировано, что применение УПА в монотерапии у пациентов с недостаточным ответом на МТ сопровождалось значимым снижением активности заболевания и более высокой частотой достижения клинической ремиссии (DAS 28 – СРБ < 2,6 балла, CDAI – СРБ < 2,8 балла, SDAI < 3,3 балла, Boolean)^{3, 4}. Достоверное улучшение, наблюдавшееся через 12 недель, поддерживалось в течение 48 недель. Анализ результатов исследований SELECT-COMPARE и SELECT-MONOTHERAPY показал, что ответ на ле-

чение в группах монотерапии УПА и группах комбинированной терапии УПА и МТ был сопоставим. В исследовании SELECT-NEXT препарат УПА в дозах 15 и 30 мг/сут назначался больным РА с неэффективностью стандартных БПВП⁵. Комбинированная терапия УПА и МТ через 12 недель способствовала значимому снижению активности заболевания и достоверному увеличению частоты достижения клинической ремиссии. Исследование SELECT-BEYOND было посвящено оценке эффективности УПА в дозах 15 и 30 мг/сут у больных РА с недостаточным ответом на лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), которые дополнительно принимали БПВП⁶. Уже к 12-й неделе в группах УПА отмечался достоверно значимый результат в отношении частоты случаев клинической ремиссии (DAS28–СРБ<2,6балла, CDAI–СРБ < 2,8 балла, SDAI < 3,3 балла, Boolean). В исследовании SELECT-EARLY с участием ранее не леченных больных монотерапия УПА в дозах 15 и 30 мг/сут оказалась достоверно более эффек-

тивной, чем применение МТ. Кроме того, было продемонстрировано статистически достоверное преимущество УПА в дозе 15 мг/сут как в монотерапии, так и в комбинации с МТ в отношении замедления рентгенологического прогрессирования. Таким образом, в исследованиях SELECT упадацитиниб (РАНВЭК) показал впечатляющие результаты в обеспечении низкой активности и стойкой ремиссии у больных РА с недостаточным ответом на стандартные БПВП и ГИБП, а также у нивных пациентов. Резюмируя вышесказанное, профессор Э. Майслер подчеркнул, что достижение стойкой клинической ремиссии РА, несмотря на улучшение результатов лечения при широком применении ГИБП, остается сложной задачей. В настоящее время есть все основания утверждать, что ингибиторы JAK могут способствовать достижению лучших результатов в лечении РА. В последовавшей за выступлением панельной дискуссии, проведенной профессором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»), д.м.н. Натальей

³ Smolen J., Cohen S., Emery P. et al. Upadacitinib as monotherapy: a phase 3 randomised controlled double-blind study in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate // EULAR. 2018. Abstr. OP0035.

⁴ Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P. et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study // Lancet. 2019. Vol. 393. № 10188. P. 2303–2311.

⁵ Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. 2018. Vol. 391. № 10139. P. 2503–2512.

⁶ Genovese M.C., Combe B., Hall S. et al. Upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to biological DMARDs: results at 60 weeks from the SELECT-BEYOND study // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. Suppl. 2. P. 360–361.



VII саммит с международным участием по лечению иммуновоспалительных заболеваний 2021



Профессор, д.м.н. Н.В. Чичасова

Владимировной ЧИЧАСОВОЙ, дана оценка роли ингибиторов JAK в изменении исходов РА. В частности, обсуждались вопросы, касающиеся факторов, негативно влияющих на достижение более высоких показателей клинической ремиссии, возможности снижения дозы глюкокортикоидов на фоне терапии УПА (препаратом РАНВЭК), а также преимущества монотерапии препаратом РАНВЭК.

По мнению профессора Э. Майслера, во многом совпавшему с мнением ведущих российских экспертов, основными препятствиями к достижению ремиссии являются позднее начало эффективного лечения, субъективность оценки активности заболевания и функциональных нарушений, отсутствие приверженности терапии. Ранняя терапия инновационными препаратами способствует более быстрому достижению стойкой ремиссии, препятствуя развитию тяжелых осложнений. В последнее время активно обсуждается возможность снижения дозы глюкокортикоидов или отказа от них при ведении пациентов с РА, особенно в случае назначения такого таргетного препарата, как упадацитиниб (РАНВЭК). «В течение короткого курса терапии упадацитинибом мы можем добиться полного отказа от глюкокортикоидов, которые способствуют развитию целого пула побочных эффектов. Сегодня мы располагаем новым препаратом, позволяющим достигать ремиссии без промежуточной терапии глюкокортикоидами или традиционными препаратами», – уточнил профессор Э. Майслер.



Профессор, д.м.н. В.В. Тыренко

Важно помнить, что добиться успеха в лечении РА можно лишь при тесном сотрудничестве пациента и врача, высокой приверженности пациента назначенной терапии. В исследованиях УПА как в монотерапии, так и в комбинации с МТ препарат показал сопоставимую эффективность обеих схем лечения, что дает возможность достижения ремиссии на фоне монотерапии. Монотерапия благоприятно сказывается и на комплаентности больных, и на исходах лечения.

Далее участники панельной дискуссии рассмотрели три сложных клинических случая в ревматологической практике. Первый клинический случай представил Вадим Витальевич ТЫРЕНКО, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-терапевт Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, начальник кафедры и клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».

Пациентке Ч. с сохраняющимися на фоне терапии МТ и глюкокортикоидами суставным синдромом, артралгиями, синовитом мелких суставов кистей, стоп, ревматоидным артритом длительностью шесть лет, ранее не получавшей таргетную терапию, был назначен упадацитиниб (РАНВЭК).

Согласно рекомендациям EULAR 2019 г., наличие неблагоприятных факторов прогноза предполагает переход на терапию ГИБП или ингибитором JAK. Желание пациентки принимать пероральные препараты обусловило выбор в пользу ингибитора JAK.



К.м.н. А.Л. Чудинов

К преимуществам ингибиторов JAK также следует отнести возможность высокой мобильности пациента без привязки к холодильнику, отсутствие иммуногенности, короткий период полувыведения, позволяющий лучше контролировать терапию.

Терапия пероральным препаратом РАНВЭК способствовала быстрому ответу. По состоянию на июнь 2021 г. у больной Ч. не наблюдалось скованности по утрам, значительно уменьшилось ограничение движений, отсутствовали синовит мелких суставов кистей и стоп, боль. Важно отметить, что болевой синдром купировался уже на 20-й день терапии. Пациентка не отмечала никаких побочных эффектов терапии и высказала желание продолжать ее.

В заключение профессор В.В. Тыренко акцентировал внимание участников дискуссии на том, что короткий период полувыведения ингибиторов JAK является важным преимуществом при инфекциях, вакцинации, хирургическом вмешательстве и переходе на другой вид лечения.

Второй клинический случай представил Антон Леонидович ЧУДИНОВ, к.м.н., заведующий СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25».

Пациентка К., 1988 г.р., с дебютом РА в 2010 г. Получала терапию метилпреднизолоном, метотрексатом и азатиоприном, а также инфликсимабом, ритуксимабом, тоцилизумабом, тофацитинибом, абацацептом с недостаточным эффектом.

В ноябре 2020 г. было принято решение о переводе пациентки на терапию



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

УПА в дозе 15 мг/сут. Одновременно она продолжала лечение метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сут и сульфасалазином в дозе 2,5 г/сут. Уже через два дня терапии УПА отмечалось улучшение в виде регресса болевого синдрома в лучезапястных и коленных суставах. Боль сохранялась лишь в месте прикрепления левого ахиллова сухожилия к пяточной кости.

По состоянию на июнь 2021 г. пациентка продолжила получать терапию УПА в дозе 15 мг/сут, метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сут и сульфасалазином в дозе 2,5 г/сут. Достигнут минимальный уровень острофазовой активности. Больная чувствует себя хорошо, обсуждается вопрос о возможности снижения дозы метилпреднизолона и сульфасалазина.

Результаты лечения позволили сделать следующие выводы:

- применение УПА позволяет быстро и эффективно купировать воспалительный процесс при рефрактерном течении РА;
- в отсутствие ответа на один из таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) возможно переключение на другой тсБПВП (УПА);
- УПА эффективен после применения четырех классов ГИБП и одного тсБПВП (тофацитиниба).

«Представленный клинический случай обращает внимание на достаточно быстрый ответ при лечении упацитинибом. Это действительно очень важно. Если мы задаем вопрос, касающийся выбора или портрета пациента, которому назначается

упацитиниб, то один из критериев назначения – это высокая степень активности без ответа на предыдущую терапию не только генно-инженерными биологическими препаратами, но и ингибиторами Янус-киназ. На это стоит обратить внимание, потому что тофацитиниб оказался менее эффективным, чем упацитиниб. Тот эффект, который мы сегодня получаем на фоне проводимой терапии, впечатляет при назначении упацитиниба», – пояснил академик В.И. Мазуров.

Третий клинический случай рассмотрел Алексей Антонович ВАСИЛЕНКО, главный внештатный ревматолог Новгородской области, заведующий ревматологическим отделением ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница».

Пациентка Б., 1957 г.р., с диагнозом: РА второй стадии, серонегативный, сакроилиит. Дебют заболевания в 1996 г. Получала терапию гидроксихлорохином, сульфасалазином, метотрексатом, метилпреднизолоном без достаточного эффекта.

Тактика лечения предполагала использование таргетной терапии. С этой целью был выбран УПА (препарат РАНВЭК). В апреле 2021 г. пациентке было назначено лечение по следующей схеме: УПА в дозе 15 мг/сут, метилпреднизолон в дозе 14 мг/сут и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Использование УПА (препарата РАНВЭК) позволило к июню 2021 г. купировать воспали-



А.А. Василенко

тельный процесс (СРБ – 2,87 мг/л), значимо снизить выраженность болевого синдрома в суставах (DAS 28 – 3,92 балла) и добиться отмены метилпреднизолона.

Таким образом, УПА продемонстрировал высокую эффективность в терапии РА, способствуя значимому повышению качества жизни пациентки.

Эксперты высоко оценили информативность и актуальность подходов к ведению столь сложных пациентов. Как отметил академик В.И. Мазуров, представленные клинические случаи в очередной раз подтверждают, что ревматоидный артрит является гетерогенным заболеванием и ассоциируется с целым рядом коморбидных состояний. Это требует индивидуального подхода к выбору оптимальной тактики лечения с использованием эффективных современных лекарственных средств, представителем которых является ингибитор JAK упацитиниб.

РАНВЭК и анкилозирующий спондилит: восхождение на Канченджангу

Профессор Э. Майслер в своем выступлении рассмотрел основные проблемы, связанные с лечением анкилозирующего спондилита, и оценил потенциал ингибитора JAK упацитиниба (препарата РАНВЭК) при данной патологии на основании результатов исследований SELECT-AXIS 1.

Анкилозирующий спондилит (АС) считается потенциально опасным инвалидизирующим заболеванием, имеющим разнообразные клиниче-

ские проявления в виде поражения позвоночника, развития артрита периферических суставов, дактилита, энтезита, воспалительного заболевания кишечника, увеита, псориаза и др. Лидирующим симптомом АС является боль в спине воспалительного характера, которой страдают до 83% пациентов в начале заболевания и почти все пациенты в его развернутой стадии. Основная цель лечения АС заключается в повышении качества жизни больных путем купиро-

вания боли, уменьшения утомляемости, улучшения функциональных возможностей.

Фармакологическое лечение АС предполагает применение препаратов нескольких групп: НПВП, глюкокортикоидов, ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО-α), ингибиторов интерлейкина 17 (ИЛ-17) и др. В рекомендациях ACR 2019 г. НПВП остаются препаратами первой линии. Ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол), а также ингибиторы ИЛ-17 рассматриваются в качестве препаратов второй линии.



VII саммит с международным участием по лечению иммуновоспалительных заболеваний 2021



Профессор, д.м.н.
Е.В. Зонова



К.м.н.
Т.В. Дубинина

Каковы потенциальные возможности ингибитора JAK упадацитиниба при АС?

Наиболее доказательно возможности УПА были продемонстрированы в рандомизированном клиническом исследовании фаз II/III SELECT-AXIS 1 продолжительностью 104 недели⁷. В исследовании были включены 183 пациента с АС, одни получали УПА в дозе 15 мг/сут, другие – плацебо с последующим переключением на УПА в дозе 15 мг/сут через 14 недель лечения. В качестве первичной конечной точки выбрано достижение ASAS 40.

Критерий включения – активный АС (BASDAI \geq 4 балла).

Критерий исключения – применение ингибиторов JAK или биологической терапии в анамнезе.

Согласно полученным данным, в два раза больше пациентов, получавших терапию УПА, достигли ASAS 40

по сравнению с принимавшими плацебо – 51,6% против 25,5%. Упадацитиниб (РАНВЭК) позволил достичь статистической значимости и по таким ключевым вторичным конечным точкам с поправкой на множественные сравнения с плацебо, как частичная ремиссия по ASAS 40 (19% против 1%) и BASDAI 50 (45% против 23%).

Оценка по ASDAS показала статистически достоверное улучшение состояния в группе УПА по сравнению с группой плацебо, что подтверждалось значимым снижением уровня СРБ, выраженности болевого синдрома. Существенное улучшение в группе УПА было подтверждено данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника. Положительная динамика отмечалась после 14-й недели лечения и в группе УПА, и в группе плацебо после перевода на УПА⁸.

В целом пациенты хорошо отвечали на терапию препаратом РАНВЭК в первой линии таргетной терапии после неэффективности НПВП. Эффект от его применения наблюдался со 2-й недели и был предиктором хорошего клинического ответа в течение года, что позволило достичь низкой активности заболевания по ASAS 40.

Таким образом, в исследовании SELECT-AXIS 1 продемонстрирована эффективность УПА (препарата РАНВЭК) у пациентов с активным АС, неадекватным ответом на НПВП или базисную противовоспалительную терапию. Было показано, что назначение препарата РАНВЭК позволяет достичь быстрого стойкого эффекта у большого количества больных АС и уменьшения клинических проявлений в виде боли и утомляемости на ранних этапах лечения.

В последовавшей за выступлением профессора Э. Майслера панельной дискуссии, проведенной Еленой Владимировной ЗОНОВОЙ, главным внештатным специалистом-ревматологом Сибирского федерального

округа, д.м.н., профессором кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», обсуждалась роль ингибиторов JAK при АС.

По оценкам экспертов, боль является основной проблемой у пациентов с АС и ее купирование рассматривается в качестве одной из главных целей лечения.

Может ли наличие жалоб на боль и утомляемость стать основанием для пересмотра терапии? Какие методы позволяют наиболее адекватно оценить клинический статус пациента и эффективность проводимого лечения?

По мнению Татьяны Васильевны ДУБИНИНОЙ, к.м.н., главного ревматолога Центрального федерального округа, заведующей лабораторией медико-социальных проблем ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», прежде всего необходимо определить характер боли, воспалительная или механическая, и связана ли она со структурными изменениями позвоночника. От композитных индексов для оценки активности заболевания и ответа на терапию индекс ASDAS отличается тем, что наряду с субъективной оценкой симптомов он предполагает определение уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Наличие очень высокой и высокой воспалительной активности позволяет назначать ГИБП или тСБПВП. Академик Е.Л. Насонов в свою очередь уточнил, что эффекты ингибиторов JAK в большей степени могут быть обусловлены центральным анальгетическим действием в отличие от препаратов, воздействие которых, в том числе в отношении болевого синдрома, в большей степени связано с подавлением воспаления, что может быть важным для достижения эффекта терапии.

⁷ Van der Heijde D., Song I.-H., Pangan A.L. et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial // Lancet. 2019. Vol. 394. № 10214. P. 2108–2117.

⁸ Deodhar A., van der Heijde D., Sieper J. et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study with open-label extension // ACR. 2020. Abstr. 2023 // <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-1-year-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-with-open-label-extension/>.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

По словам академика В.И. Мазурова, в реальной клинической практике применение столь сложного комплекса сопряжено с определенными трудностями. Удобнее пользоваться ASDAS, который позволяет оценить активность АС и ответ на терапию в динамике.

В клиническом исследовании SELECT-AXIS 1 оценивались такие показатели, как ASAS 40, изменение индекса ASDAS с оценкой СРБ по сравнению с исходным значением, процент пациентов, достигших BASDAI 50, изменение индексов MASES, ASAS от исходного, индекса оценки функционального статуса BASFI, структурные изменения в позвоночнике и илеосакральных сочленениях согласно данным МРТ. Это серьезная, очень важная для клинических исследований статистика, которая позволяет оценить эффективность проводимой терапии. Достижение 40%-ного улучшения по ASAS, конечно, чрезвычайно серьезное обоснование при выборе тех препаратов, о которых идет речь, в частности уадацитиниба.

Профессор Э. Майслер подчеркнул, что именно индивидуализация подхода к терапии с четким определением целей и задач должна стать главным принципом лечения АС.

В связи с этим возникает вопрос – какие пациенты получают наибольшую пользу от применения уадацитиниба?

По мнению экспертов, наибольшую пользу терапия УПА может принести пациентам с активным АС, сакроилитом, поражением позвоночника, снижением функциональной активности из-за боли и воспаления, внесуставными проявлениями (воспалительные заболевания кишечника, псориаз), неадекватным ответом на предшествующую терапию НПВП и ГИБП. Высокая эффективность в купировании воспаления и боли и таблетированная форма делают препарат РАНВЭК предпочтительным у молодых пациентов с АС, ведущих активный образ жизни и нуждающихся в быстром эффекте лечения. Алена Игоревна ЗАГРЕБНЕВА, к.м.н., главный внештатный специа-

лист-ревматолог Москвы, заведующая отделением ревматологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52», в своем докладе «Принимая вызовы реальной практики. Ингибиторы Янус-киназ: всем или каждому?» поделилась опытом лечения АС с использованием препарата РАНВЭК. Прежде всего она констатировала, что правильный выбор пациента для таргетной терапии УПА позволит избежать развития нежелательных явлений. Преимущество перорального приема, отсутствие иммуногенности и связанных с ней нежелательных реакций, прогнозируемое дозирование и эффективность у любой категории пациентов, независимо от предшествующей терапии ГИБП, возможность быстрой отмены и быстрого возобновления лечения делают УПА удобной опцией для врача и пациента с АС. На сегодняшний день десять пациентов с АС имеют успешный опыт лечения препаратом РАНВЭК. Большинство из них длительно страдали АС: трое – от 5 до 10 лет, двое – от 10 до 15 лет, четверо – более 20 лет и только один – менее 5 лет. Девять из десяти принимали НПВП, двое из них – в комбинации с сульфасалазином или МТ ввиду псориаза.

Пациенты получали препарат РАНВЭК в качестве третьей и четвертой линии терапии ГИБП.

Более подробно был рассмотрен клинический случай пациента с поздней стадией АС высокой активности (BASDAI – 7,5 балла, ASDAS – СРБ – 3,48 балла), двусторонним сакроилитом, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, хронической болезнью почек четвертой стадии, вторичной гиперурикемией.

Дебют клинических проявлений в 1994 г., получал НПВП, сульфасалазин, этанерцепт, секукинумаб, цертолизумаб пэгол, без эффекта.

Поскольку пациент страдал от выраженной боли в спине воспалительного характера, принято решение назначить препарат РАНВЭК, который способен быстро купировать болевой синдром. Эффект от терапии превзошел все ожидания. Спустя четыре недели исчезла боль в спине, существенно уменьшилась выраженность



К.м.н.
А.И. Загребнева



Ю.Ю. Грабовецкая

болевых ощущений по BASDAI – с 7,5 до 2,5 балла. Отмена НПВП благоприятно повлияла на почечную функцию – уровень креатинина снизился с 295 до 225 мкмоль/л.

«Опыт применения уадацитиниба у нас пока небольшой, мы еще в начале пути. Накапливающиеся данные позволят получить реальное представление о влиянии на клинические домены, безопасности и удержании эффекта терапии», – пояснила А.И. Загребнева в заключение.

Клинический случай нетривиального течения анкилозирующего спондилита и эффективности УПА представила Юлия Юрьевна ГРАБОВЕЦКАЯ, главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Калининградской области, заведующая центром цитокиновой терапии ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области».

Пациент 3., 1990 г.р., с анкилозирующим спондилитом высокой активности (BASDAI – 9,2 балла, ASDAS – СРБ – 4,5 балла) с внеаксиальными проявлениями в виде артритов и энтезитов и внескелетными проявлениями в виде рецидивирующих



VII саммит с международным участием по лечению иммуновоспалительных заболеваний 2021

уевитов. Осложнения – остеопороз тяжелого течения с низкоэнергетическим переломом, анемия средней степени тяжести.

Дебют заболевания в 2012 г. с развитием суставного синдрома – боли воспалительного характера в крупных суставах, позвоночнике, рецидивирующий синовит коленного сустава. Пациент получал сульфасалазин, МТ и НПВП, пульс-терапию метилпреднизолоном, этанерцепт, секукинумаб, но без эффекта.

В марте 2021 г. больной З. в связи с переездом в Калининград обратился за консультацией в областную больницу с тяжелым болевым синдромом: боль по ВАШ – 95, BASDAI – 9,1 балла. На тот момент времени пациент ежедневно утром принимал трамадол, чтобы предвосхитить развитие сильнейшего болевого синдрома. Кроме того, использовал диклофенак в дозе 200 мг. Остро встал вопрос о смене терапевтической тактики. Было принято решение о назначении УПА (РАНВЭК) в дозе 15 мг/сут по стандартной схеме. На фоне терапии УПА удалось добиться быстрого клинического эффекта, в первую очередь в плане купирова-

ния болевого синдрома. Через десять недель лечения число болезненных суставов – 0, BASDAI снизился с 9,2 до 3,8 балла, полностью регрессировали энтезиты (MASES – 0). Наметила тенденция к снижению лабораторных показателей, отражающих активность патологического процесса: СОЭ – с 100 до 69 мм/ч, СРБ – с 140 до 121 ммоль/л. За время терапии УПА обострений увеита не зафиксировано. Важно отметить, что с 15 апреля 2021 г. пациент прекратил прием трамадола, НПВП использовал только два раза в неделю. В настоящее время он вернулся к трудовой деятельности. В заключение Ю.Ю. Грабовецкая сделала следующие выводы:

- на фоне терапии УПА у пациента с АС и вторичной неэффективностью ингибиторов ФНО- α и ИЛ-17 (десять недель терапии) снижается активность заболевания по клиническим и лабораторным показателям;
- нежелательных явлений не наблюдается, переносимость УПА удовлетворительная;
- быстрый ответ в отношении болевого синдрома, повышение качества жизни;

- сохранение высокой лабораторной активности требует длительного наблюдения.

По мнению участников панельной дискуссии, представленные результаты исследований и реальной клинической практики во многом определяют уникальные терапевтические возможности нового препарата РАНВЭК у пациентов с высокой активностью АС, выраженной болью воспалительного характера, внесуставными проявлениями и сопутствующей патологией, независимо от предшествующего применения ГИБП. Безусловно, ведение регистров больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями поможет консолидировать информацию об эффективности, профиле безопасности и длительности ответа на терапию препаратом. Однако уже сегодня не вызывает сомнений тот факт, что ингибитор JAK со временем сможет занять свое место в качестве препарата первой или второй линии терапии не только при ревматоидном артрите, но и при анкилозирующем спондилите.

РАНВЭК и псориатический артрит: восхождение на Макалу

Псориатический артрит (ПсА) – прогрессирующее заболевание костно-суставного аппарата с многообразием проявлений и клинических форм.

Результаты клинических исследований SELECT-PsA 1 и 2, на основании которых упацитиниб был одобрен для лечения ПсА, представил профессор Э. Майслер.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании SELECT-PsA 1 сравнивали эффективность и безопасность УПА с эффективностью и безопасностью плацебо и адалимумаба у пациентов с активным ПсА и неадекватным ответом на БПВП.

В исследование были включены 1705 больных активным ПсА. Сред-

ний возраст – 50 лет. Из них у 30% имел место дактилит, у 60% – энтезит.

Пациенты были рандомизированы на четыре группы терапии: УПА в дозе 15 мг (n = 429), УПА в дозе 30 мг (n = 423), адалимумаб в дозе 40 мг (n = 429), плацебо (n = 423).

Первичной конечной точкой было достижение ACR 20 через 12 недель.

Терапия УПА способствовала значимому снижению активности ПсА. ACR 20 через 12 недель достигли 71% получавших УПА в дозе 15 мг, 36% – плацебо, 65% – адалимумаб, через 24 недели – 73%, 45% и 69% соответственно. Более высокая эффективность УПА в дозе 15 мг отмечалась и по критериям ACR 50/70, PASI 75/100, HAQ-DI, SF-36, FACIT-F. Через 24 недели в группе УПА удалось достичь полного разрешения

энтезита и дактилита (LEI/LDI), более выраженного замедления деструкции суставов (mTSS), чем в группе плацебо. Минимальной активности заболевания в группе УПА в дозе 15 мг достигли 37% пациентов по сравнению с 12% в группе плацебо и 33% в группе адалимумаба⁹. Частота нежелательных явлений во всех группах терапии была сопоставимой.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы¹⁰:

- упацитиниб в дозе 15 мг демонстрирует значительную эффективность при лечении пациентов с активным псориатическим артритом и неадекватным ответом на терапию БПВП;
- упацитиниб препятствует рентгенологическому прогрессированию ПсА;
- профиль безопасности упацитиниба при ПсА соответствует профилю

⁹ Mease PJ, Smolen JS, Behrens F et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial // Am. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. Suppl. 1. P. 123–131.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

безопасности при РА, новых сигналов не зарегистрировано.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование SELECT-PsA 2 было посвящено оценке эффективности упадацитиниба у больных ПсА, резистентных к ГИБП. В исследование был включен 641 пациент (54% женщин). Средняя продолжительность заболевания – десять лет. 61% участников исследования были резистентны к одному ГИБП, 18% – к двум, 13% – к трем и более ГИБП.

Пациентов рандомизировали на три группы: УПА в дозе 15 мг (n = 211), УПА в дозе 30 мг (n = 218) и плацебо (n = 212). Через 12 недель ACR 20 достигли 57% среди получавших УПА в дозе 15 мг и только 24% среди применявших плацебо. Через 24 недели эффект по ACR 20 отмечен у 59% и 20% соответственно. УПА превосходил плацебо по достижению эффекта по ACR 50/70, динамике HAQ-DI, SF-36, FACIT-F. Как и в предыдущих исследованиях, частота нежелательных явлений в группах УПА 15 мг и плацебо не различалась.

На основании полученных результатов были сформулированы следующие выводы¹⁰:

- упадацитиниб в дозе 15 мг к 24-й неделе исследования демонстрирует большую эффективность, чем плацебо, у пациентов с ПсА, рефрактерных к предшествующей терапии ГИБП, в отношении основных клинических симптомов заболевания;
- упадацитиниб способствует снижению активности ПсА в большинстве случаев;
- профиль безопасности упадацитиниба при ПсА соответствует его профилю безопасности при РА, новых сигналов не зарегистрировано.

По словам профессора Э. Майслера, опубликованный в 2021 г. объединенный анализ профиля безопасности не выявил повышения частоты тромбоземболических осложнений, МАСЕ и других серьезных нежелательных явлений на фоне применения УПА в дозе

15 мг¹¹ по сравнению с адалимумабом и метотрексатом.

«Таким образом, на сегодняшний день мы располагаем важными и доказательными данными об эффективности и безопасности упадацитиниба у пациентов с псориатическим артритом», – уточнил профессор Э. Майслер в заключение.

На конгрессе EULAR 2021 г. Группа по исследованию псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) представила обновленные рекомендации по лечению псориатического артрита. Обзору обновленных рекомендаций GRAPPA посвятила выступление Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА, д.м.н., заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Т.В. Коротаева отметила, что последний раз рекомендации GRAPPA обновлялись в 2015 г. С тех пор появились результаты исследований ингибиторов JAK, ИЛ-23 и фосфодиэстеразы 4, позволившие включить эти препараты в рекомендации GRAPPA 2021 г. Так, применение ингибиторов JAK при активном периферическом артрите получило такой же высокий уровень доказательности, что и использование ГИБП. Согласно клиническим рекомендациям GRAPPA 2021 г., ингибиторы JAK показаны пациентам с ПсА при периферическом артрите, вовлечении в патологический процесс позвоночника, энтезитах, дактилитах, поражении кожи в первой линии таргетной терапии наравне с ГИБП.

«Существенное повышение статуса ингибиторов JAK стало важным достижением в эволюции терапевтического алгоритма псориатического артрита», – констатировала Т.В. Коротаева.

В последовавшей за ее выступлением панельной дискуссии участники обозначили место упадацитиниба в терапии ПсА и профиль пациентов с ПсА, которые получают от назначения препа-



Д.м.н.
Т.В. Коротаева

рата наибольшую пользу. По мнению экспертов, результаты исследований SELECT-PsA 1 и 2, обновленные рекомендации GRAPPA и постепенное накопление данных об использовании УПА в клинической практике дают основание утверждать, что роль ингибитора JAK в лечении ПсА будет возрастать, так как он демонстрирует комплексный контроль основных клинических проявлений заболевания. Наибольшую пользу от применения УПА получают пациенты 18 лет и старше с активным ПсА, наличием периферического артрита, энтезитов/дактилитов, аксиального поражения, неадекватным ответом на предшествующую базисную противовоспалительную терапию (MT, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин) или ГИБП (ингибиторы ФНО-α, ИЛ-12/23 и ИЛ-17).

Следующей темой дискуссии стала важность вопроса о монотерапии упадацитинибом при ПсА.

По мнению академика В.И. Мазурова, монотерапия весьма актуальна, особенно в связи с наблюдаемой полипрагмазией. Установлено, что метотрексат не столь эффективен при ПсА, как при РА, поэтому приоритет остается за ингибиторами JAK, продемонстрировавшими хороший результат при всех иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, даже при псориатическом артрите, без применения метотрексата.

В свою очередь Т.В. Коротаева привела данные субанализа эффективности

¹⁰ Cohen S.B., van Vollenhoven R., Winthrop K. et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the select phase 3 clinical program // Am. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. Suppl. 2. Abstr. THU0167. P. 357.

¹¹ Cohen S.B., van Vollenhoven R.F., Winthrop K.L. et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme // Rheum. Arthritis. 2021. Vol. 80. № 3 // <https://ard.bmj.com/content/80/3/304>.



VII саммит с международным участием по лечению иммуновоспалительных заболеваний 2021



Р.Р. Самигуллина

препарата РАНВЭК в комбинации с БПВП и в монотерапии у пациентов с активным ПсА и неадекватным ответом на БПВП и ГИБП¹². В субанализ были включены 1916 пациентов с активным ПсА, 30% из них получали монотерапию препаратом РАНВЭК, 70% – комбинированную терапию. По всем конечным точкам наблюдались сопоставимые результаты у получавших как моно-, так и комбинированную терапию.

Опыт применения ингибиторов JAK в период пандемии COVID-19 поделилась Рузана Рамиловна САМИГУЛЛИНА, руководитель центра генно-инженерной биологической терапии Клиники им. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». В период с марта 2020 г. по март 2021 г. всего было зафиксировано 133 пациента с коронавирусной инфекцией, из них 47 были госпитализированы. Наибольшая заболеваемость наблюдалась среди получавших ритуксимаб. Если брать в целом группу блокаторов JAK, то на сегодняшний день мы используем три препарата: барицитиниб, упадацитиниб и тофацитиниб. Среди применявших барицитиниб не зарегистрировано ни одного случая развития коронавирусной инфекции. На фоне терапии упадацитинибом у одной пациентки зафиксировано легкое течение инфекции. Среди получавших тофацитиниб было 12 заболевших, из них пять госпитализированы. При этом только двоим потребовалась кислородная поддержка.

Согласно данным мультиспиральной (многослойной) компьютерной томографии (КТ), тяжелое поражение легких (КТ-3 от 50 до 75% поражения и КТ-4) регистрировалось у девяти получавших ритуксимаб и пяти принимавших ингибиторы ФНО-α. Поствоспалительные изменения в легких (КТ-1 до 25%) через шесть месяцев сохранялись у пяти пациентов, кашель – у девяти, одышка – у четырех получавших ГИБП. На фоне коронавирусной инфекции у семи пациентов отмечалось обострение суставного синдрома, которое купировалось введением ГКС. В настоящее время высокий уровень СРБ без признаков активности ревматического и инфекционного заболевания сохраняется у двух пациентов. Еще у двух пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе наблюдается гипотония, у 17 пациентов – слабость, усталость, у шести – тревожность.

В августе 2020 г. все пациенты с РА старше 65 лет, ранее получавшие терапию ритуксимабом в течение трех лет, были переведены на пероральный прием УПА. На фоне такой терапии у 13 больных была достигнута клиническая ремиссия, ни один из пациентов, переведенных на терапию УПА, не заболел коронавирусной инфекцией.

Комментируя выступление Р.Р. Самигуллиной, академик В.И. Мазуров высказал предположение, поддержанное другими экспертами: в постковидном периоде возможно формирование недифференцированного артрита, а наличие высоких маркеров антигенового фактора, антифосфолипидных антител может свидетельствовать о формировании новых нозологических вариантов ревматических заболеваний.

Заключение

Подводя итог, академик Е.Л. Насонов отметил, что участникам мероприятия в определенной степени удалось достичь и покорить три основные вершины клинической ревматологии – лечение ревматоидно-

го артрита, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита. Новое направление фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний связано с созданием и применением пероральных ингибиторов JAK, представителем которых является упадацитиниб (РАНВЭК). Были представлены убедительные данные рандомизированных клинических исследований и реальной практики, подтверждающие высокую эффективность и безопасность упадацитиниба.

Рабочее совещание по проекту РАКУРС

В рамках VII саммита по лечению иммуновоспалительных заболеваний «Лучше гор могут быть только горы. Устремляясь к вершине инноваций в терапии ревматических заболеваний» состоялось рабочее совещание по реализации проекта РАКУРС, целью которого является мультицентровой анализ данных эффективности и безопасности терапии ингибитором Янус-киназа упадацитинибом ревматоидного артрита, анкилозирующего артрита в российской популяции пациентов. Ведущие российские эксперты в области ревматологии обсудили первые результаты и перспективы проекта.

По словам профессора В.И. Мазурова, разработка и реализация проекта РАКУРС имеет огромное значение не только для научной, но и для практической работы. Поиск и внедрение новых методов повышения эффективности лечения больных РА, ПсА и АС остается важной задачей для российской ревматологии.

В свою очередь профессор Е.Л. Насонов подчеркнул, что РАКУРС представляет собой многофакторный проект, в рамках которого предстоит реализовать целый ряд исследований, направленных на поиск современных эффективных и безопасных методов лечения распространенных ревматических заболеваний. ☀

¹² Nash P, Richette P, Gosse L. et al. Upadacitinib as monotherapy and in combination with non-biologic DMARDs for the treatment of psoriatic arthritis: subgroup analysis from two phase 3 trials // ACR. 2020. Abstr. 1345 // <https://acrabstracts.org/abstract/upadacitinib-as-monotherapy-and-in-combination-with-non-biologic-dmards-for-the-treatment-of-psoriatic-arthritis-subgroup-analysis-from-two-phase-3-trials/>.