

Оновлені рекомендації щодо діагностики та лікування ревматоїдного артриту

Робоча група Французького товариства ревматології (FSR) у 2024 році оновила настанову щодо ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА). Рекомендації базуються на версії документа від Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR) за 2023 р., систематичних оглядах літератури й додаткових тем щодо ризику розвитку РА (пре-РА) та інтерстиційного захворювання легень (ІЗЛ), пов'язаного з РА (РА-ІЗЛ). Рекомендації насамперед призначені для ревматологів, але також можуть бути корисними для лікарів будь-якого фаху, працівників, які надають допомогу хворим на РА, а також для самих пацієнтів. Положення настанови викладені у статті B. Fautrel et al. «2024 update of the recommendations of the French Society of Rheumatology for the diagnosis and management of patients with rheumatoid arthritis», опублікованій у журналі *Joint Bone Spine* (2024; 91 (6): 105790). Представляємо до вашої уваги адаптований переклад рекомендацій.

Оновлення настанови FSR (2024) є вже третьою редакцією рекомендацій щодо діагностики та лікування пацієнтів із РА після попередніх версій (Gaujoux-Viala et al., 2014; Daien et al., 2019). Оновлення документа через шість років після останньої публікації зумовлене пандемією COVID-19, а також виходу попереджень Управління із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) щодо безпеки деяких таргетних хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (ХМАРП). Як і в 2018 р., оновлення 2024 р. ґрунтується на рекомендаціях EULAR 2016 та 2023 рр. щодо діагностики й терапії РА, а також на настанові 2016 р. стосовно ведення хворих на ранній артрит (Combe et al., 2017; Smolen et al., 2023).

Рекомендації FSR (2024) охоплюють усі аспекти менеджменту осіб із РА, зокрема діагностику, лікування, моніторинг, ремісію та контроль коморбідностей. Також до настанови було додано дві нові теми: ведення пацієнтів із пре-РА (тобто із ризиком розвитку хвороби через сімейний анамнез РА або наявність асоційованих із РА автоантитіл) та ведення хворих на РА-ІЗЛ, включно зі скринінгом і терапевтичними підходами.

Зокрема, було сформульовано чотири загальні принципи та 19 рекомендацій. Загальні принципи наголошують на важливості спільного ухвалення рішень між лікарем-ревматологом і пацієнтом, а також на необхідності комплексного підходу до ведення осіб із РА або високим ризиком його розвитку, що включає як медикаментозні, так і немедикаментозні методи.

Що стосується діагностики, у рекомендаціях підкреслено важливість клінічної наявності артриту, а за його відсутності – оцінки факторів ризику прогресування до РА. У сфері лікування враховано нові дані щодо серцево-судинного (СС) та неопластичного ризику, пов'язаного із застосуванням інгібіторів янус-кіназ (іJAK).

Щодо РА-ІЗЛ, у настанові акцентовано увагу на необхідності клінічного скринінгу та проведення високороздільної комп'ютерної томографії (ВР-КТ) за наявності легеневих симптомів. Менеджмент хворих на РА-ІЗЛ потребує співпраці між ревматологами та пульмонологам. Лікувальна стратегія передбачає контроль активності захворювання за допомогою метотрексату (MTX) або біологічної терапії (переважно абатацептом чи ритуксимабом). Призначення антифібротичної терапії слід обговорювати із пульмологом, який має досвід ведення пацієнтів із РА-ІЗЛ.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

Загальний принцип А

Ведення осіб із РА або у разі клінічної підозри на РА потребує співпраці між пацієнтом і ревматологом у межах спільного ухвалення медичних рішень, що базується на інформуванні та навчанні хворого

Цей принцип підкреслює роль парадигми спільного ухвалення рішень у формуванні терапевтичного альянсу між пацієнтом (або його опікунами) та медичною командою для надання оптимальної допомоги (Beauvais, 2015; Zangi et al., 2015).

Основні елементи даного принципу:

- консультація спеціаліста, під час якої пояснюється діагноз;
- інформування та навчання пацієнта щодо захворювання, його наслідків, викликів і можливих варіантів лікування;
- формування терапевтичного плану.

Цей процес має повторюватися при зміні схеми лікування. Інформаційні та освітні ініціативи можуть бути посилені шляхом залучення хворих та їх представників до асоціацій пацієнтів із РА (Zangi et al., 2015).

У настанові FSR (2024) до даного загального принципу включено також категорію пацієнтів із пре-РА. Для таких хворих особливо важливими аспектами менеджменту є інформування про симптоми, що потребують термінової консультації фахівця, а також навчання стосовно модифікованих факторів ризику (Daïen et al., 2017).

Загальний принцип В

Ревматолог є фахівцем, який має займатися веденням осіб із РА або клінічною підозрою на РА. Водночас лікар загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ) відіграє важливу роль у виявленні захворювання та контролі за станом пацієнта у співпраці з ревматологом

Метою даного принципу є чітке визначення двох основних медичних фахівців, які беруть участь у веденні хворих на РА, із розподілом їхніх обов'язків. Лікар-ревматолог відіграє ключову роль у швидкому підтвердженні діагнозу та виборі й призначенні лікування у найоптимальніші строки (Hua et al., 2017). Основним завданням лікаря ЗПСМ є виявлення перших клінічних ознак, що свідчать про запальне ураження суглобів. Він також може брати участь у подальшому призначенні окремих препаратів, особливо симптоматичних, а також контролі коморбідностей (Daïen et al., 2019; Combe et al., 2017).

Співпраця між лікарями-ревматологами та лікарями ЗПСМ спрямована на створення ефективного маршруту пацієнта із РА, що дозволяє забезпечити персоналізовану та координовану медичну допомогу.

Загальний принцип С

Кожен хворий на РА або із клінічною підозрою на РА має отримувати комплексне, пацієнт-орієнтоване медикаментозне та немедикаментозне лікування

Зміст даного принципу був уточнений і підсилений шляхом акцентування двох ключових аспектів, як-то необхідність комплексного ведення пацієнта та чітке визначення медикаментозних і немедикаментозних підходів у терапевтичному арсеналі. До нефармакологічних методів належать: фізіо-, ерготерапія (відновлювальна стратегія для щоденної активності), реабілітація, подологія, технічні допоміжні засоби, ортези, хірургічне лікування, психологічна підтримка тощо (Combe et al., 2017; Daïen et al., 2017).

Загальний принцип D

Для оптимізації загального ведення пацієнтів із РА лікар-ревматолог має враховувати витрати, пов'язані з патологією та її наслідками

Цей принцип був переформульований, але основний зміст залишився незмінним. Оскільки бюджет охорони здоров'я є обмеженим ресурсом, усі фінансові наслідки захворювання (консультації, госпіталізації, додаткові обстеження, лікування, тимчасова непрацездатність) мають однаковий рівень значущості (Fautrel et al., 2011; ter Wee et al., 2012).

Рациональне та оптимальне ведення пацієнтів є ключовим для покращення функціонування системи охорони здоров'я. Рішення щодо лікування мають базуватися не лише на ефективності та переносимості призначених препаратів, але й на їх вартості, а також потенційних витратах, яких можна уникнути, досягнувши ремісії захворювання (Vanier et al., 2017; Smolen et al., 2021). Із цієї точки зору важливо сприяти широкому застосуванню біосимілярів, еквівалентність яких за ефективністю та безпекою є доведена. Крім того, після досягнення ремісії доцільно поступово знижувати дозування призначених лікарських засобів, що може бути частиною стратегії оптимізації витрат (Smolen et al., 2021; Rabhi, 2014).

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Діагноз РА потребує наявності принаймні одного клінічно значущого ураження суглоба артритом та має бути підтверджений ревматологом якомога раніше. У разі підозри на РА без клінічних проявів артриту необхідно оцінити ризик його прогресування на основі клінічних, імунологічних та візуалізаційних критеріїв (рівень доказовості ІІв, ступінь рекомендації В).

При розробці настанови FSR (2024) порівняно із попередніми рекомендаціями робоча група інтегрувала поняття осіб із пре-РА. Для уточнення диференціації між пацієнтами, які відповідають класифікаційним критеріям Американського коледжу ревматології (ACR) / EULAR (2010) для діагностики РА, осіб із ризиком персистувального артриту та осіб без клінічних проявів артриту було додано: діагностичний алгоритм (рис. 1), мінімальний перелік обстежень при підозрі на РА (табл. 1) та перелік критеріїв оцінки ризику розвитку РА у пацієнтів із підозрою на артралгію (табл. 2).

У настанові FSR (2024) фактори ризику персистувального артриту були запозичені з оновлених у 2016 р. рекомендацій EULAR щодо нещодавнього артриту (Combe et al., 2017). Робоча група прагнула підкреслити важливість клінічного артриту, який не може бути замінений субклінічним артритом, виявленим за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) або магнітно-резонансної томографії (МРТ), у діагностичному алгоритмі. Дані досліджень показали, що такий підхід може призводити до надмірної діагностики РА і, відповідно, до надмірного лікування пацієнтів, у яких РА зрештою не розвинеться. Зокрема, протягом 3-річного спостереження за особами із позитивним результатом аналізу на антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) та субклінічним синовітом у 44-68% випадків за відсутності лікування артрит не розвинувся (Rogier et al., 2021).

Більшість членів робочої групи погодилися, що диференційна діагностика має проводитися насамперед ревматологом, оскільки деякі діагнози потребують клінічного досвіду. Водночас цей процес не виключає ролі лікаря загальної практики. Також рекомендовано проводити рутинне візуалізаційне дослідження органів грудної порожнини (ОГП) (див. табл. 1). Це дослідження було включене до мінімального переліку обстежень, оскільки воно допомагає виключити деякі диференційні діагнози, такі як саркоїдоз, лімфома або туберкульоз. З огляду на низьку чутливість

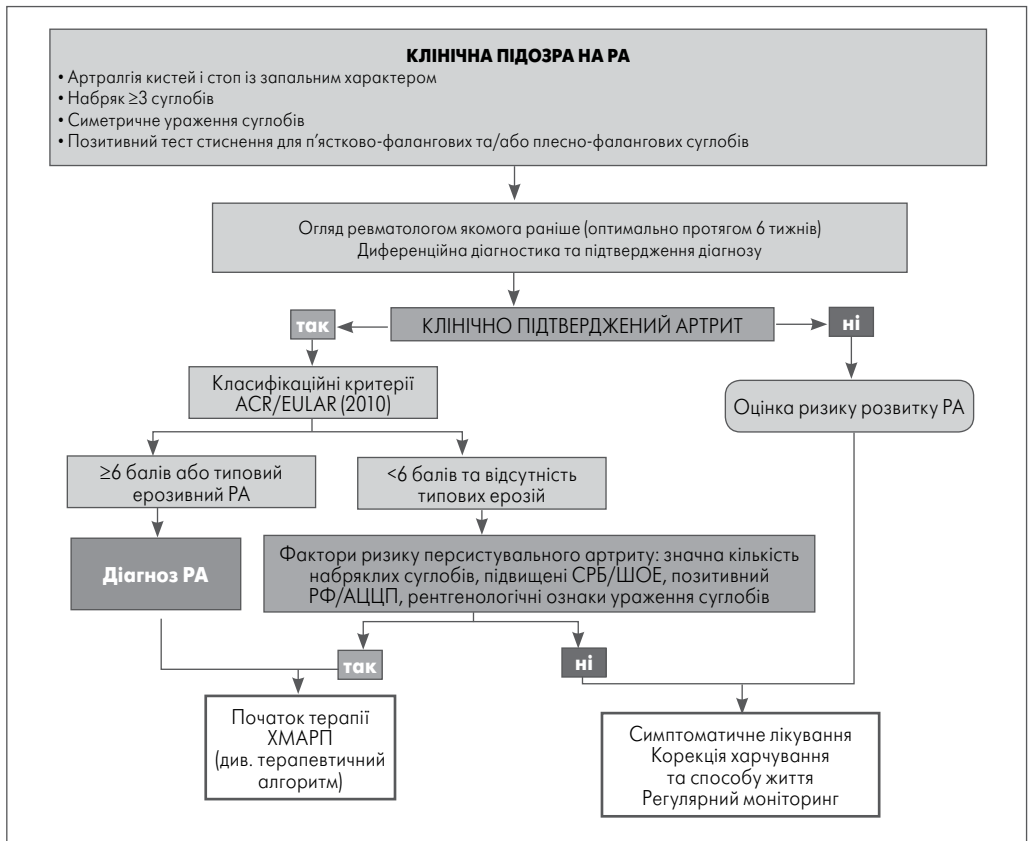


Рис. 1. Алгоритм діагностики РА

Примітки: СРБ – С-реактивний білок, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, РФ – ревматоїдний фактор, АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду.

рентгенографії органів грудної клітки для даних патологій, було зазначено можливість застосування низькодозової КТ ОГП замість рентгенографії, залежно від доступності методу та клінічного контексту.

Основні групи факторів, які необхідно враховувати при оцінці ризику розвитку РА (див. табл. 2) (Morotti et al., 2022; Tang et al., 2023):

1. *Модифіковані фактори навколишнього середовища.* Ці фактори потрібно виявляти та коригувати. Серед професійних впливів найкраще задокументованим фактором є контакт із кремнієм (будівельні професії, обробка каменю, кераміка, стоматологія тощо). Вплив кремнію подвоює ризик розвитку серопозитивного РА (Morotti et al., 2022). Інші аерозольні професійні впливи (інсектициди, фунгіциди, зварювальні гази, толуол, неорганічні пилові частки тощо) також пов'язані зі зростанням імовірності РА (Tang et al., 2023; Salliot et al., 2020). Для них характерні дозозалежний ефект та синергічний вплив із курінням і генетичною схильністю.

Також обговорювалися дані щодо пародонтиту, але цей фактор не підкріплений достатньою доказовою базою. Хоча більшість досліджень вказують на підвищений ризик РА у пацієнтів із пародонтитом, до того ж обидва захворювання мають спільні генетичні та екологічні фактори ризику, причинно-наслідковий зв'язок між пародонтитом і розвитком РА все ж залишається невизначеним (Samborska-Mazur et al., 2020).

Таблиця 1. **Мінімальні обстеження при підозрі на РА**

Дослідження	Перелік досліджень
Лабораторні	Загальний аналіз крові Швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок Трансаминази, креатинін у сироватці крові Аналіз сечі за допомогою тест-смужки Ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду Антинуклеарні антитіла
Інструментальні	Рентгенографія кистей та променезап'ясткових суглобів у прямій проекції Рентгенографія стоп у прямій проекції + всіх болючих суглобів у 2 або 3 проекціях за потреби Рентгенографія органів грудної клітки або низькодозова КТ

Таблиця 2. **Фактори оцінки ризику розвитку РА**

Фактори навколишнього середовища	Клінічні симптоми	Лабораторні дослідження	Інструментальні дослідження
Куріння, професійний вплив шкідливих факторів, пародонтит, ожиріння, незбалансоване харчування, низький соціально-економічний статус, малорухомий спосіб життя, стрес, депресія тощо	Клінічно підозріла артралгія, за наявності ≥ 4 із 7 критеріїв: тривалість симптомів < 1 року, ранкова скутість ≥ 1 год, ранковий біль у суглобах, локалізований біль у п'ястнофалангових суглобах (МСР), біль при стисканні кулака, біль при поперечному натисканні на МСР, наявність РА у сімейному анамнезі (родичів першого ступеня спорідненості)	Наявність позитивних автоантитіл та їх рівень: антитіла до циклічного цитрулінового пептиду Ревматоїдний фактор (IgA або IgM)	Ультразвукове дослідження: ознаки синовіту в сіро-шкальному зображенні або позитивний сигнал на енергетичному доплері (у променезап'ясткових суглобах, МСР 1-5, проксимальних міжфалангових (IPP) 1-5 чи плеснофалангових суглобах (МТР) 2-5; ознаки теносиновіту на енергетичному доплері розгиначів зап'ястка, загальних розгиначів або згиначів пальців
Примітка: Магнітно-резонансна томографія може допомогти оцінити ризик розвитку РА (виявлення теносиновіту кистей або стоп, міжплесневого бурситу та загального індексу запалення, пов'язаного із підвищеним ризиком), але наразі не рекомендована для рутинного використання.			

2. **Клінічна картина.** Цей розділ включає основні критерії клінічно підозрілої артралгії, запропоновані EULAR та підтверджені у клінічних дослідженнях.

3. **Лабораторні дослідження.** Серед показників імунологічного статусу розглядалася цінність антитіл до карбамільованих білків. Цей показник не був включений до рекомендацій, оскільки його визначення недоступне в рутинній практиці, тож було віднесено до перспективних напрямів досліджень. Також аналіз даних літератури не дозволив дійти висновку щодо доцільності проведення моніторингу персистенції та динаміки рівнів автоантитіл, специфічних для РА. Хоча перед розвитком РА спостерігаються поступове підвищення рівня автоантитіл та розширення спектра розпізнаваних епітопів, стабільність або коливання концентрації автоантитіл у пацієнтів із пре-РА не дозволяють достовірно прогнозувати, у кого розвинеться РА, а у кого – ні (Bemis et al., 2021; Ten Brinck et al., 2017).

4. **Інструментальні дослідження.** УЗД та МРТ є корисними методами для оцінки ризику прогресування клінічно підозрілої артралгії до РА. Проте їх позитивна та негативна прогностична цінність значною мірою залежить від попередньої ймовірності розвитку РА, клінічної ситуації та компетентності лікаря. УЗД має позитивну прогностичну цінність для оцінки ризику РА у діапазоні від 65 до 85%.

Для МРТ наявність теносиновіту або міжметатарзального бурситу та загальна оцінка запалення на МРТ можуть бути цікавими для прогнозування ризику, але всі ці патологічні зміни зустрічаються й у здорових осіб. Оскільки вартість МРТ набагато вища за таку УЗД, і не всі уражені суглоби можна дослідити за допомогою 1-2 МРТ-сканувань, УЗД залишається обстеженням вибору за цих клінічних умов (Boer et al., 2020; Van Dijk et al., 2022).



Після встановлення діагнозу РА або за наявності факторів ризику персистувального артриту необхідно розпочати терапію ХМАРП. У разі відсутності клінічного артриту базисне лікування для профілактики РА не слід призначати. Ведення таких пацієнтів має ґрунтуватися на симптоматичній терапії, гігієнічно-дієтичних заходах і динамічному спостереженні (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації A).

Порівняно із попередніми рекомендаціями до настанови FSR (2024) було додано дві клінічні ситуації: особи з артритом і факторами ризику персистувального артриту та пацієнти без клінічного артриту. У хворих на артрит, що не відповідають класифікаційним критеріям ACR/EULAR (2010), як-то відсутність типових рентгенологічних ерозій та <6 балів, терапію ХМАРП слід розпочинати за умови наявності одного або більше факторів ризику персистувального артриту (див. табл. 2). Ця рекомендація узгоджується з оновленням EULAR 2016 р. щодо нещодавнього артриту та концепцією «вікна можливостей» (Lopez-Olivo et al., 2018).

Для пацієнтів без артриту чи ознак альтернативного діагнозу, але із кількома факторами ризику прогресування до РА (як-то позитивні АЦЦП ± клінічно підозріла артралгія ± ознаки запалення на МРТ) рекомендація ґрунтувалася на результатах восьми рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Втручання, що тестувалися в межах випробувань: дві ін'єкції дексаметазону по 100 мг з інтервалом у шість тижнів (Bos et al., 2010); 200-400 мг/добу гідроксихлорохіну протягом року (Deane et al., 2022); 120 мг метилпреднізолону → 25 мг/тиждень МТХ упродовж року (Krijbolder et al., 2022); 125 мг/тиждень абатацепту протягом року (Rech et al., 2024; Cope et al., 2024); 1000 мг ритуксимабу одноразово, перед яким вводили 100 мг метилпреднізолону (Gerlag et al., 2019); 40 мг/добу аторвастатину (Van Boheemen et al., 2021); програма корекції факторів навколишнього середовища та способу життя (Walrabenstein et al., 2023).

Результати РКД продемонстрували, що:

- глюкокортикостероїди (ГКС), гідроксихлорохін, МТХ і статини не знижували ризик розвитку РА;
- ритуксимаб і абатацепт мали тимчасовий ефект, що зменшувався після припинення лікування (затримка, а не запобігання розвитку РА);
- МТХ зменшував біль, але ефект не був клінічно значущим.

Таким чином, жодне із цих втручань не може запобігти розвитку РА та не підкріплене доказами щодо суттєвого симптоматичного ефекту, тому їх призначення не рекомендоване. Експерти робочої групи дійшли висновку, що пріоритетами у веденні осіб із ризиком розвитку РА є симптоматичне лікування, корекція факторів способу життя (гігієнічно-дієтичні заходи) та динамічний моніторинг. Пацієнти групи пре-РА та лікарі ЗПСМ мають бути поінформовані про тривожні симптоми, які потребують термінового направлення до ревматолога, зокрема про появу набряку суглобів.

Корекцію модифікованих факторів ризику було оцінено лише в одному РКД, яке включало спеціалізовану програму. Однак кількість учасників була малою (n=47), термін спостереження становив лише чотири місяці, а отримані результати виявилися ненадійними (Walrabenstein et al., 2023). Вплив відмови від куріння вивчався у кількох когортних дослідженнях, в яких мало місце зниження ризику РА після 10-20 років подолання цієї згубної звички (Liu et al., 2019; Costenbader et al., 2006). Таким чином, рекомендація щодо корекції чинників ризику для запобігання прогресуванню РА наразі ґрунтується переважно на експертній думці та внесена до перспективних напрямів досліджень.

Рекомендоване спостереження за пацієнтами групи ризику:

1. Оптимальний період моніторингу: 1-3 роки (найвищий ризик розвитку РА).
2. Частота візитів залежить від рівня оціненого ризику: на початковому етапі – що 3-12 місяців; далі інтервали можуть бути збільшені.
3. Основний метод спостереження – клінічний огляд.

Пацієнти мають бути навчені розпізнавати ознаки, що потребують термінової консультації, зокрема за набряку суглобів.

Метою лікування є досягнення та підтримання клінічної ремісії чи принаймні низької активності захворювання на основі валідованих комбінованих критеріїв, що включають суглобові індекси (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації A).

Ця рекомендація поєднує два положення із попередньої версії. Робоча група дійшла згоди, що вони є взаємодоповнювальними та стосуються однієї й тієї ж сфери ведення пацієнта. Крім того, було додано інформацію щодо визначень ремісії та низької активності хвороби відповідно до різних валідованих комбінованих критеріїв (табл. 3) (Studenic et al., 2023).

При виборі та адаптації терапії необхідно враховувати не лише активність захворювання, але й інші фактори, як-то прогресування структурного ураження суглобів, позасуглобові прояви, супутні патології, переносимість і прихильність до лікування, думки та відчуття пацієнтів щодо терапії (рівень доказовості Ia/Ib, ступінь рекомендації C).

У настанові FSR (2024) цю рекомендацію було дещо змінено, зокрема додано позасуглобові прояви, з особливим акцентом на ураження легень та думку і відчуття пацієнта щодо призначеної терапії. Рекомендація є ключовим елементом якісного ведення осіб із РА, особливо в контексті застережень щодо iJAK. Вона також створює основу для врахування специфічних клінічних ситуацій, таких як вагітність, заплановані хірургічні втручання та подорожі (Sellam et al., 2021; Morel et al., 2021).

Лікар-ревматолог має здійснювати ретельний моніторинг захворювання (що 1-3 місяці), поки воно залишається активним. Якщо через три місяці від початку лікування поліпшення відсутнє, або через шість місяців не досягнуто терапевтичної мети, стратегію слід коригувати (рівень доказовості Ia/IIb, ступінь рекомендації B).

Таблиця 3. Визначення ремісії хвороби, низького рівня її активності та мінімального поліпшення стану пацієнтів через три місяці за основними валідованими комбінованими критеріями			
Критерії	Ціль (досягнення максимум через 6 місяців)		Поліпшення (проміжна оцінка через 3 місяці)
	ремісія	низька активність	
DAS28-ШОЕ	DAS28-ШОЕ <2,6	DAS28-ШОЕ 2,6-3,2	Зниження >1,2 або досягнення мети
DAS28-СРБ	DAS28-СРБ <2,6 (a)	DAS28-СРБ 2,6-3,2 (a)	Зниження >1,2 або досягнення мети (a)
Boolean-ремісія ACR/EULAR	Початкове визначення: кількість болючих, набряклих суглобів, загальна оцінка пацієнтом за ВАШ та рівень СРБ (кількісний): усі ≤1 Оновлене визначення 2023 р.: те саме, крім оцінки за ВАШ ≤2/10	–	Зменшення >50% набряклих суглобів, загальної активності ВАШ пацієнта та рівня СРБ або цільового досягнення
SDAI	SDAI ≤3,3	SDAI 3,3-11	Зниження >50% або досягнення мети
CDAI	CDAI ≤2,8	CDAI 2,8-10	Зниження >50% або досягнення мети
Примітки: СРБ – С-реактивний білок, CDAI – індекс клінічної активності захворювання, SDAI – спрощений індекс активності захворювання, DAS28 – шкала для оцінки активності захворювання у 28 суглобах, ВАШ – візуальна аналогова шкала, (a) – порогові значення, що використовуються у клінічній практиці, але не є офіційно валідованими.			

Ця рекомендація залишилася незмінною, за винятком заміни визначення «частий» на «ретельний» щодо моніторингу. Критерії оцінки покращення необхідно визначати відповідно до комбінованого індексу, який використовується для кількісної оцінки активності РА (див. табл. 3).

Мінімальний рівень поліпшення за шкалою для оцінки активності захворювання у 28 суглобах (DAS28):

1. Зниження $\geq 1,2$ бала відповідає сприятливому лікувальному ефекту за критеріями EULAR (van der Heijde et al., 2012).
2. Зниження на 0,6 бала, що вказує на часткову відповідь, є недостатнім і не було підтримане робочою групою (Mian et al., 2016).
3. Зміна на 1,2 бала може бути важкодоступною у пацієнтів із помірною початковою активністю хвороби. У таких випадках ймовірно більш раннє досягнення терапевтичної мети, наприклад, вже через три місяці після початку лікування.

У рекомендаціях EULAR запропоновано визначати покращення при зниженні активності захворювання $\geq 50\%$. У дослідженні D. Aletaha et al. (2016) було показано, що зниження активності на 58% за індексом клінічної активності захворювання (CDAI) та спрощеним індексом активності захворювання (SDAI) через три місяці підвищує шанси на досягнення низької активності або ремісії через шість місяців. Дослідження за участю пацієнтів із РА продемонструвало, що зменшення кількості набряклих суглобів на 50-60%, вмісту СРБ та загальної оцінки пацієнтом за ВАШ через три місяці було необхідним для запобігання структурному прогресуванню через два роки при застосуванні ХМАРП (Ichikawa et al., 2010).



MTX є препаратом першої лінії серед ХМАРП для пацієнтів з активним РА. Початкова доза MTX становить не менш ніж 15 мг/тиждень. Доцільною є оптимізація дози: може підвищуватися до 25-30 мг/тиждень протягом 1-3 місяців, залежно від маси тіла пацієнта, ефективності MTX, переносимості та безпеки (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації A).

Як і в попередній версії документа, у настанові FSR (2024) підтверджено центральну роль MTX як терапії першої лінії в осіб із РА. Систематичний огляд наукової літератури виявив три дослідження (серед 26, в яких було оцінено ефективність ХМАРП) у пацієнтів із раннім РА, які не отримували ХМАРП раніше. У РКД порівнювали ефект комбінації загальних синтетичних ХМАРП (зсХМАРП) із трьома біологічними препаратами, як-то: гуманізоване моноклональне антитіло до фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) (сертолізумаб), рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора інтерлейкіну-6 (тоцилізумаб) та інгібітор білка 4, асоційованого із цитотоксичними Т-лімфоцитами (Ostergaard et al., 2023). Отримані результати показали перевагу сертолізумабу та абатацепту над комбінацією зсХМАРП.

Однак важливо відзначити, що у цьому дослідженні застосовувана тактика лікування залишалася незмінною протягом усього періоду спостереження, тоді як динамічні стратегії (step-up або step-down) за активністю захворювання, рекомендовані EULAR і FSR, не були задіяні. Якби вони все ж таки використовувалися, то за відсутності ефекту від зсХМАРП через три місяці відбулося б швидке введення таргетного препарату, що, ймовірно, знівелювало б різницю в активності патології (Akdemir et al., 2018; Klarenbeek et al., 2011). Інші два дослідження були присвячені оцінюванню іЖАК, але отримані результати виявилися суперечливими (Atsumi et al., 2022; Peterfy et al., 2022).

Згідно із даними РКД (як-то GUEPARD, BeSt, IMPROVED та ESPOIR), раннє призначення інгібіторів ФНП- α не було ефективнішим, ніж їх відтерміноване застосування на 3-6 місяців, якщо цілі лікування не досягнуто на монотерапії зсХМАРП (Markusse et al., 2016; Kedra et al., 2021). Експертна група FSR (2024) підтвердила попередню рекомендацію та не включила біологічні ХМАРП (бХМАРП) у терапію першої лінії, навіть у тих пацієнтів, які входять до групи високого ризику структурного прогресування патології (Granger et al., 2016). Такий підхід відповідає останнім рекомендаціям EULAR (Smolen et al., 2023).

На додаток, робоча група FSR (2024) наголосила на важливості запровадження оптимізації доз MTX. Так, мінімальна доза MTX становить 15 мг/тиждень, максимальна – 25-30 мг/тиждень, залежно від маси тіла (0,3 мг/кг), переносимості та безпеки препарату. При використанні дозувань >30 мг/тиждень може спостерігатися підвищення ризику розвитку побічних ефектів (особливо із боку шлунково-кишкового тракту), тож вони мають застосовуватися лише у виняткових випадках (Gaujoux-Viala et al., 2017; Burmester et al., 2015).

Шлях введення MTX (пероральний або підшкірний) визначається спільним рішенням пацієнта та лікаря. Результати досліджень показали, що MTX по 25 мг/тиждень у два приймання протягом одного дня (з інтервалом 12 год) асоціювався із кращою терапевтичною відповіддю та подібною безпекою порівняно з одноразовим використанням тієї самої дози (Bhushan Prasad et al., 2023).

Додаткові положення, які залишилися без змін:

1. MTX завжди слід використовувати разом із фолієвою кислотою (≥ 10 мг/тиждень) (Schiff et al., 2017; Visser et al., 2009).
2. MTX застосовується як монотерапія першої лінії, а комбінація з іншими зсХМАРП або бХМАРП залишається другою лінією у разі недостатньої відповіді (Smolen et al., 2023; Kerschbaumer et al., 2023).



У разі протипоказань або ранньої непереносимості MTX у пацієнтів, які раніше не отримували ХМАРП, альтернативними терапевтичними варіантами є лефлуномід чи сульфасалазин (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації A).

Ця рекомендація залишилася практично незмінною (Daïen et al., 2019). Лефлуномід (10-20 мг/добу) та сульфасалазин (2-3 г/добу) зберігають той самий рівень ефективності, що й MTX. Гідроксихлорохін не слід призначати як терапію першої лінії через низьку клінічну ефективність та відсутність впливу на структурне прогресування захворювання (Smolen et al., 2023; Kerschbaumer et al., 2023).



До початку ефекту зсХМАРП лікар-ревматолог може призначити ГКС у пероральній або ін'єкційній формі. ГКС слід застосовувати у найнижчій можливій дозі та протягом найкоротшого терміну. Оптимальний термін відміни – між 3-м та 6-м місяцями (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації B).

У настанові FSR (2024) підтверджено роль ГКС за раннього РА. ГКС розглядаються як перехідна терапія на перші кілька тижнів після початку лікування першої лінії ХМАРП. Щоб зробити рекомендацію чіткішою та простішою, робоча група зосередилася на низьких дозах і короткотривалому застосуванні. Термін «кумулятивна доза» був виключений, оскільки він складний для оцінки на початку терапії. Альтернативний підхід – використання внутрішньовених або внутрішньом'язових болюсних введень ГКС. Це може запобігти подальшому призначенню пероральних ГКС та зменшити ймовірність довготривалого застосування.

Як і в попередніх рекомендаціях, експерти FSR (2024) визнали клінічну та структурну ефективність ГКС при РА (Daïen et al., 2019; Smolen et al., 2023). Систематичний огляд літератури виявив чотири дослідження, в яких оцінювали ефективність ГКС відповідно до різних доз і тривалості лікування у поєднанні з ХМАРП (Metselaar et al., 2022; Krause et al., 2022).

Три дослідження продемонстрували негативні результати: два – у контексті активності захворювання та одне – щодо якості життя. У РКД GLORIA (тривалістю два роки) було показано деяку користь від низькодозової ГКС-терапії (преднізоном по 5 мг/добу) в пацієнтів із РА: зниження активності захворювання (DAS28), уповільнення структурного прогресування, зменшення необхідності застосування бХМАРП, порівнянню безпеку із групою плацебо, за винятком частішого розвитку

серйозних інфекцій (Boers et al., 2022; Almayali et al., 2022). Однак дані більшості випробувань підтвердили дозозалежний зв'язок між застосуванням навіть низьких доз ГКС (5-7,5 мг/добу в перерахунку на преднізолон) та ризиком появи інфекцій, СС-ускладнень, дерматологічних побічних ефектів і порушень із боку кісткової тканини (Daiei et al., 2019; Smolen et al., 2023).

Варто зазначити, що АСР не рекомендує призначення ГКС за раннього РА (Fraenkel et al., 2021). Однак робоча група FSR (2024) вважає цю позицію занадто суворою, адже короткотривале низькодозове застосування ГКС швидко зменшує біль і покращує якість життя пацієнтів на початку захворювання та може слугувати тимчасовим рішенням до початку дії ХМАРП. Експерти дійшли висновку, що результати РКД GLORIA мають обмежене клінічне значення і залишили рекомендацію щодо короткотривалого використання ГКС у низьких дозах. Це також відповідає положенням EULAR 2023 р. (Smolen et al., 2023).

Принципи призначення ГКС:

1. У разі призначення ГКС, навіть у низьких дозах і на короткий період, слід враховувати потенційні протипоказання та ґрунтуватися на індивідуальній оцінці користі/ризиків.
2. Запровадження профілактичних заходів для зменшення ймовірності розвитку побічних ефектів є обов'язковим.
3. Стратегія поступового зниження та припинення ГКС-терапії має бути визначена з моменту її призначення.
4. Оптимальний термін для відміни ГКС – 3-6 місяців.



В осіб із недостатньою відповіддю на МТХ (чи інший зсХМАРП) або непереносимістю та за відсутності несприятливих прогностичних факторів можна розглянути ротацію або комбінацію зсХМАРП (рівень доказовості V, ступінь рекомендації D).

У настанові FSR (2024) стратегію терапії другої лінії для пацієнтів із недостатньою відповіддю на МТХ або інший зсХМАРП було розділено на дві взаємодоповнювальні рекомендації, залежно від наявності або відсутності несприятливих прогностичних факторів. Ці чинники залишаються незмінними (Daiei et al., 2019; Granger et al., 2016):

- наявність хоча б однієї ерозії, характерної для РА із початку захворювання;
- наявність сироваткового ревматоїдного фактора або АЦЦП-антитіл у високих титрах (>3 норм);
- помірна або висока активність РА попри терапію зсХМАРП, зі значною набряккістю суглобів та/або підвищеною ШОЕ або значенням СРБ;
- неефективність терапії ≥ 2 зсХМАРП.

Наразі відсутні нові дослідження, що стосуються лікування пацієнтів без несприятливих прогностичних факторів. Тож робоча група зберегла терапевтичну стратегію, зазначену у рекомендаціях FSR 2018 р. Так, лікування другої лінії можна проводити у два підходи, як-то: ротація зсХМАРП – заміна МТХ на сульфасалазин або лефлуномід чи комбінована терапія зсХМАРП – МТХ + сульфасалазин + гідроксихлорохін. Якщо пацієнт не відповідає на це лікування другої лінії зсХМАРП, слід вважати, що він має хоча б один несприятливий прогностичний фактор. У такому разі хворого необхідно перевести на біологічну терапію. Це положення узгоджується з викладеними в останній настанові EULAR (Smolen et al., 2023).



Для пацієнтів із недостатньою відповіддю на МТХ (або інший зсХМАРП першої лінії) та за наявності несприятливих прогностичних факторів слід розглянути додавання біологічної чи таргетної синтетичної терапії. Призначати iJAK варто згідно зі спеціальними рекомендаціями Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC) EMA та FSR (рівень доказовості Ib, ступінь рекомендації A).

Ця рекомендація узгоджується з положенням у документі 2018 р. для пацієнтів із несприятливими прогностичними факторами (Daïen et al., 2019). Із 26 нових досліджень, опублікованих після останнього систематичного огляду літератури для настанови EULAR (2023), 10 були прямими порівняльними. В них оцінювали бХМАРП порівняно із референтним активним лікуванням, як-то зсХМАРП або комбінація зсХМАРП, бХМАРП, інший бХМАРП. Усі пацієнти були зі встановленим РА та недостатньою відповіддю на зсХМАРП.

Отримані дані не змінили висновків попередніх рекомендацій (Hartman et al., 2023). Єдиний статистично значущий результат спостерігався в РКД SELECT Compare при вивченні упадацитинібу порівняно з адалімумабом, обох у комбінації з МТХ. Було показано, що у групі упадацитинібу частіше досягалася CDAI-ремісія, а зміни за шкалою оцінки рентгенологічного прогресування (Sharp) були меншими (Nash et al., 2022; Mysler et al., 2023).

Обговорення експертів щодо безпеки іЖАК значною мірою зосереджувалося на результатах РКД ORAL Surveillance, а також на попередженнях ЕМА (2019) та FDA (2021) (Ytterberg et al., 2022; Gouverneur et al., 2022). В ORAL Surveillance оцінювали ефективність і безпеку тофацитинібу порівняно з інгібітором ФНП у пацієнтів з активним РА групи високого СС-ризiku: віком ≥ 50 років та із щонайменше одним фактором СС-ризiku (як-то активне куріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, сімейний або власний анамнез ранньої ішемічної хвороби серця, позасуглобові прояви РА). Ключовим ризиком, виявленим у цьому дослідженні (вже включений до рекомендацій EULAR, 2023), було збільшення ймовірності серйозних СС-подій та злоякісних новоутворень (Smolen et al., 2023; Sepriano et al., 2023). Нові результати РКД ORAL Surveillance підтвердили додаткові ризики, асоційовані з використанням іЖАК: серйозні інфекції (для дози 10 мг двічі на добу), герпесвірусні інфекції (для всіх доз), загальні злоякісні новоутворення (всі типи), немеланомний рак шкіри (всі дози) (Balanesu et al., 2022; Curtis et al., 2023).

Результати низки фармакоепідеміологічних досліджень (реєстри, страхові бази даних) не підтвердили цього надлишкового ризику. Важливо відзначити, що подібні дослідження є чутливішими до залишкових змішувальних факторів, ніж РКД. Так, систематична похибка відбору може зменшувати здатність виявляти статистично значущий надмірний ризик (Frisell et al., 2023; Khosrow-Khavar et al., 2022). На конгресі ACR (2023) було представлено оновлені дані реєстру RABBIT, згідно з якими ймовірність розвитку злоякісних новоутворень (всі типи) є більшою при застосуванні іЖАК порівняно з інгібіторами ФНП (Schaefer et al., 2023).

Таким чином, на сьогодні підтверджено підвищений ризик СС-ускладнень та онкологічних захворювань у пацієнтів із факторами ризику при застосуванні іЖАК. Дані реєстрових досліджень неоднозначні та потребують подальшого вивчення. Реєстр RABBIT підтверджує підвищений ризик раку при застосуванні іЖАК у групі хворих високого ризику. Ці результати обґрунтовують необхідність ретельного дотримання обмежень і рекомендацій PRAC ЕМА та FSR щодо призначення іЖАК.

Отже, усі ці фактори вказують на специфічний профіль ризику для іЖАК. FSR вже опублікувало перший консенсус щодо оцінки та профілактики тромбоемболічного і СС-ризiku в пацієнтів, які застосовують іЖАК (Avouac et al., 2023). Другий консенсус стосовно онкологічного ризику наразі розробляється, а результати очікуються найближчим часом.

Основні висновки експертної групи (Fleischmann et al., 2019; Rubbert-Roth et al., 2020):

5. Відсутні надійні дані, які б підтверджували, що один бХМАРП є ефективнішим за інший, тому всі бХМАРП залишаються на одній терапевтичній лінії у разі неефективності ≥ 1 зсХМАРП.

6. Попри те, що два іЖАК показали кращу ефективність, ніж адалімумаб, а один – аніж абатацепт, співвідношення користь/ризик не дозволяє розглядати іЖАК як препарати першого вибору для біологічної терапії.

Вибір і призначення таргетної терапії мають базуватися на оцінюванні активності РА та індивідуальному профілі хворого (що включає вік, супутні патології, репродуктивні плани). У пацієнтів із факторами СС-ризiku застосування іJAK слід розглядати лише за відсутності інших терапевтичних альтернатив. Необхідно дотримуватися рекомендацій PRAC EMA та FSR (рис. 2). Перевагу доцільно надавати таргетній терапії з доведеним кардіопротекторним ефектом (як-то інгібітори ФНП, ІЛ-6). При веденні осіб з онкологічним анамнезом варто орієнтуватися на рекомендації EULAR (2023) (Sebbag et al., 2023).

Ритуксимаб є препаратом вибору в пацієнтів із гематологічними неоплазіями й антицитокіновими антитілами, абатацепт та іJAK слід розглядати лише у разі відсутності альтернатив. Хворим, які планують вагітність або є вагітними, рекомендовано застосовувати сертолізумаб, оскільки він не проникає через плаценту та у грудне молоко (Mariette et al., 2018; Clowse et al., 2017).



Усі види таргетної терапії (біологічна або синтетична) слід, за можливості, застосовувати у комбінації з MTX або лефлуномідом у разі протипоказань до MTX (рівень доказовості Ia/Ib, ступінь рекомендації A).

Ця рекомендація співпадає із попередньою версією і відповідає зазначеній у настанові EULAR (2023) (Daïen et al., 2019; Smolen et al., 2023). Нові дані, які б суперечили цьому підходу, відсутні.

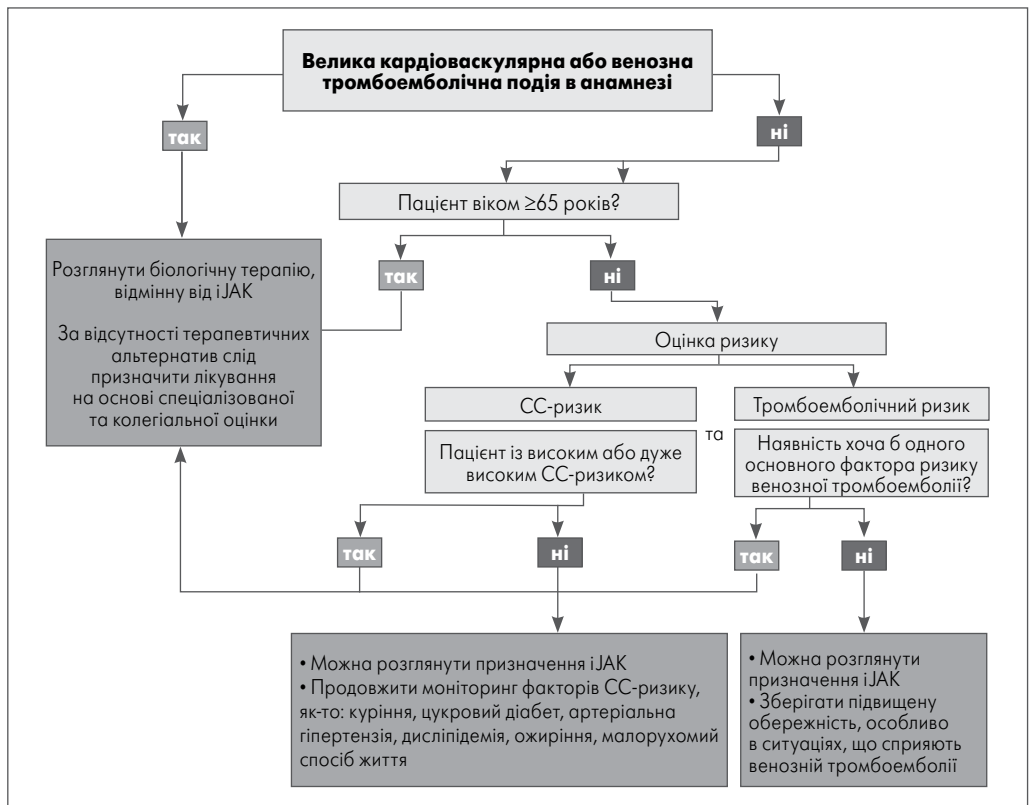


Рис. 2. Оцінка СС-ризiku відповідно до консенсусної групи PRAC EMA та FSR

Дана рекомендація також узгоджується із принципом послідовного внесення терапевтичних коригувань, щоб мати можливість точно оцінити вплив лікарського засобу. Не слід одночасно скасовувати частково ефективний зсХМАРП та додавати бХМАРП. МТХ і лефлуномід є зсХМАРП із найвищим рівнем доказовості. При використанні у комбінації з бХМАРП вони мають еквівалентну ефективність (Finckh et al., 2009; De Stefano et al., 2010).

У разі наявності проблем із безпекою чи переносимістю МТХ можна розглянути зниження дози препарату. Мінімальна ефективна доза МТХ – 10 мг/тиждень. Зменшення дози слід обговорювати із пацієнтом (Daïen et al., 2019; Kaeley et al., 2016). У хворих, які мають протипоказання до МТХ або лефлуноміду, перевагу слід надавати інгібіторам ІЛ-6 або іJAK, оскільки вони офіційно зареєстровані для застосування в монотерапії.



Пацієнтам, у яких терапія таргетними ХМАРП (біологічними або синтетичними) виявилася неефективною, слід призначити інший таргетний ХМАРП. Застосування іJAK має відповідати спеціальним рекомендаціям PRAC EMA та FSR (рівень доказовості Ia/V, ступінь рекомендації D).

Основний принцип цієї рекомендації не змінено, та він залишається узгодженим із зазначеним у настанові EULAR (2023) (Daïen et al., 2019; Smolen et al., 2023). Формулювання було спрощене, щоб залишити максимально широкий вибір терапевтичних опцій для лікаря. Крім того, було вилучено вимогу про обов'язкову зміну механізму дії після первинної неефективності, оскільки деякі дослідження показують нижчу ефективність другого бХМАРП із тим самим механізмом дії (Du Pan et al., 2012; Smolen et al., 2016). Однак значна кількість пацієнтів все ж може демонструвати адекватну відповідь на таку терапію. Це частково відповідає рекомендаціям EULAR (2023), які дозволяють використання другого інгібітора ФНП або другого анти-ІЛ-6 після невдалого лікування першим (Smolen et al., 2023).

Експертна група FSR вважає, що цей підхід також можна застосовувати до іJAK. Однак якщо два лікарських засоби з однаковим механізмом дії виявилися неефективними, слід змінити механізм дії. Вибір наступної стратегії терапії залишається на розсуд лікаря-ревматолога відповідно до профілю пацієнта та особливостей перебігу хвороби. Призначення іJAK має відповідати положенням PRAC EMA та FSR (Avouac et al., 2023).

Концепція тяжковилікового РА була запропонована EULAR і базується на трьох критеріях (Nagy et al., 2021):

1. Невдала терапія ≥ 2 бХМАРП із різними механізмами дії.
2. Наявність хоча б одного із критеріїв активності захворювання, як-то: помірна або висока активність РА, симптоми, що вказують на активний перебіг хвороби, неможливість знизити дозу ГКС, швидке рентгенологічне прогресування, симптоми, що значно погіршують якість життя пацієнтів.
3. Лікування вважається проблематичним для ревматолога або пацієнта.

Запропонована стратегія ведення хворого, що страждає на тяжковиліковий РА, включає повторну оцінку діагнозу, аналіз супутніх патологій, що можуть впливати на активність РА, та прихильності до лікування. Також вона передбачає призначення немедикаментозних методів терапії (якщо є запальні симптоми), а також ескалацію лікування, якщо це необхідно. Такий підхід забезпечує індивідуалізований менеджмент пацієнтів із резистентним перебігом РА (Nagy et al., 2022).



У разі стійкої ремісії РА без застосування ГКС слід розглянути поступове зниження дози ХМАРП – як зсХМАРП, так і бХМАРП (рівень доказовості IIb/IV, ступінь рекомендації C).

Цю рекомендацію було змінено порівняно із версією 2018 р.; вона узгоджується із викладеною у настанові EULAR (2023) (Daiei et al., 2019; Smolen et al., 2023). Дослідження показали, що пацієнти із РА, які досягли стійкої ремісії, часто отримують надмірну терапію. Доза ХМАРП, необхідна для підтримання ремісії, ймовірно, є нижчою, ніж та, що потрібна для її досягнення. Тому важливо ідентифікувати мінімально ефективну дозу для підтримання ремісії (Schett et al., 2016; Fautrel, 2018). Формулювання рекомендації змінено із «можна розглянути» (2018) на «слід розглянути» (2024).

У 2016 р. EULAR рекомендували двоступеневе зниження дози: зниження дози або скасування бХМАРП, а потім – зменшення дози чи відміна зсХМАРП. Дані нових досліджень (EULAR, 2023) показали, що зниження дози або відміна бХМАРП пов'язана із вищим ризиком рецидиву, ніж за поступового зменшення дози зсХМАРП. Різниця у вартості між цими двома підходами не є значною.

Робоча група FSR (2024) прийняла рішення щодо таких положень:

1. Залишити вибір стратегії корекції лікування на розсуд клініциста.
2. Проводити зниження дози або відміну як для бХМАРП, так і для зсХМАРП, залежно від клінічної ситуації пацієнта.
3. Процес зменшення дози має бути частиною спільного прийняття рішення лікарем та хворим.
4. Зниження дози можна здійснювати двома шляхами, як-то поступове її зменшення, якщо доступні різні дозування, або збільшення інтервалів між прийманнями.

Важливо відзначити, що запобігання запровадженню надмірного лікування не рівнозначне повному припиненню терапії – так званим терапевтичним канікулам; це пов'язано із ризиком рецидиву. Всі дослідження стратегій зниження дози показали, що лише 10-15% пацієнтів можуть перебувати в ремісії без лікування у середньостроковій перспективі (Fautrel et al., 2016; Curtis et al., 2021). При рецидиві РА у 80-90% випадків вдається знову досягти ремісії, відновивши попередню мінімально ефективну дозу бХМАРП або зсХМАРП (Smolen et al., 2022).

Загальна стратегія терапевтичного зниження доз препаратів при застосуванні у пацієнтів із РА представлена на рисунку 3.



Супутні захворювання та фактори ризику розвитку слід регулярно оцінювати й контролювати, а їх контроль має бути координуваним. Лікування слід поєднувати із рекомендаціями щодо способу життя, як-то регулярна фізична активність, відмова від куріння, збалансоване харчування, проведення планових вакцинацій (рівень доказовості ІІb/IV, ступінь рекомендації С).

Ця рекомендація залишилася незмінною. Основний акцент зроблений на необхідності виявлення та контролю супутніх захворювань, що включає медикаментозні та немедикаментозні методи лікування. Відповідальність за оцінку лежить як на лікарях-ревматологах, так і на лікарях ЗПСМ. Дані щодо оптимальних інтервалів для проведення скринінгу стосовно коморбідних патологій обмежені, а частота обстежень залежить від глибини оцінки та факторів ризику певного захворювання. Наприклад, відповідно до рекомендацій EULAR, аналіз СС-ризiku варто проводити не рідше ніж раз на п'ять років. Також доступні специфічні рекомендації FSR (2018) щодо харчування пацієнтів із РА (Daiei et al., 2022).

Робоча група FSR (2024) обговорювала доцільність додавання пункту щодо освіти пацієнтів, але дійшла згоди не включати його до цієї рекомендації. Це пов'язано із тим, що терапевтична освіта, яку проводять медичні працівники чи члени асоціацій пацієнтів, уже відіграє важливу роль у лікуванні РА.

Загальна стратегія ведення пацієнтів із коморбідними станами представлена на рисунку 4.

! Ревматолог має систематично оцінювати симптоми та фізикальні ознаки, що вказують на ураження легень (як-то хронічний кашель, задишка, патологічні зміни при аускультатії легень, пальці у формі «барабаних паличок» тощо) під час діагностики та у процесі спостереження за пацієнтами із РА (рівень доказовості V, ступінь рекомендації D).

Ця рекомендація є першою, що стосується РА-ІЗЛ і зосереджена на його діагностиці. РА-ІЗЛ – гетерогенне захворювання, яке зазвичай діагностується протягом перших 10 років перебігу РА, хоча іноді може передувати його маніфестації (Kadura et al., 2021). Існують гострі та підгострі форми, але вони рідкісні. Більшість пацієнтів мають повільно прогресувальну форму (Koduri et al., 2023). Це пояснює, чому діагностика РА-ІЗЛ часто є запізнілою. Першим симптомом зазвичай є задишка при фізичному навантаженні, яка може залишатися непомітною у пацієнтів із низькою фізичною активністю через ревматичне захворювання.

Діагностику РА-ІЗЛ слід проводити на основі:

- опитування – звертати увагу на задишку під час повсякденної активності;
- виявлення хронічного кашлю (із мокротинням або без нього);
- фізикального обстеження – аускультатія легень, пошук ураження пальців у формі «барабаних паличок».

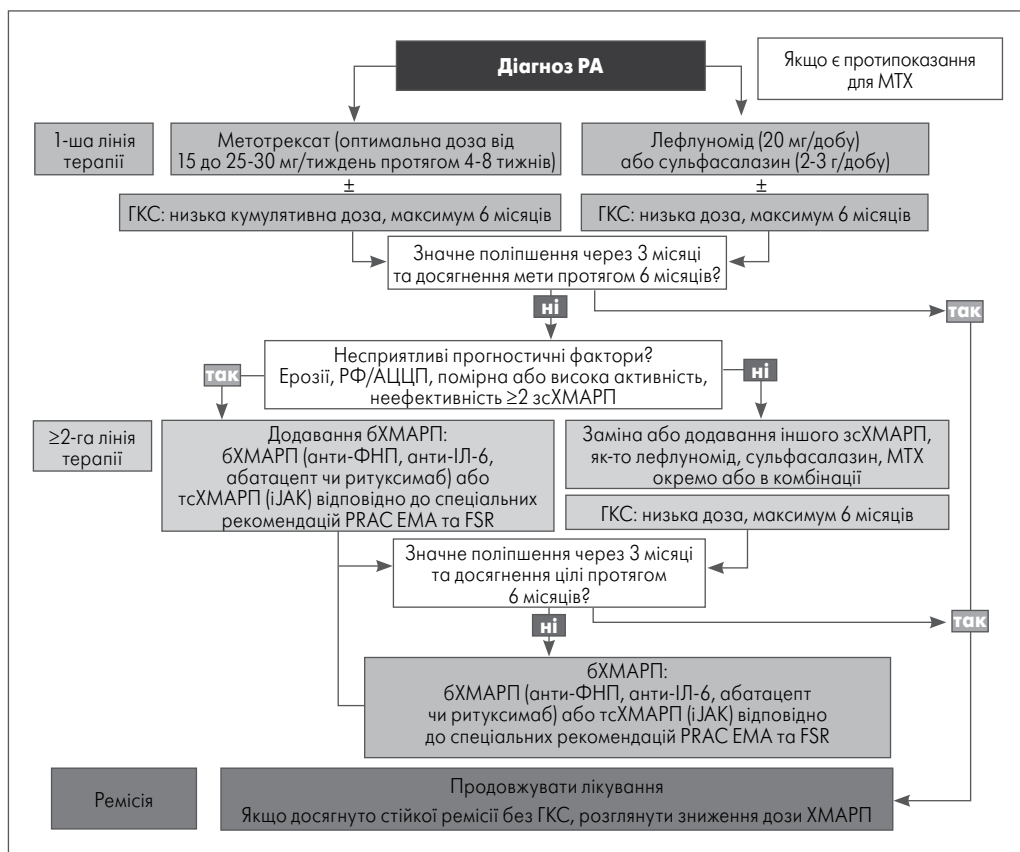


Рис. 3. Алгоритм прийняття рішень для лікування РА

Примітка: тсХМАРП – таргетний синтетичний ХМАРП.

Ці клінічні ознаки не є ані чутливими, ані специфічними, оскільки можуть бути зумовлені іншими легеневиими захворюваннями, асоційованими з РА, серед яких емфізема, бронхіоліт, бронхоектазії, ураження плеври. Дані стани не охоплюються рекомендаціями FSR (2024).

До факторів ризику розвитку РА-ІЗЛ у пацієнтів із РА належать: чоловіча стать, пізній початок РА, активне у поточний час або в минулому інтенсивне куріння, ожиріння, високий рівень АЦЦП, значна активність РА (Juge et al., 2022; Kronzer et al., 2021). Чинники довкілля, як-то промислове забруднення, двоокис кремнію тощо, також можуть збільшувати ймовірність РА-ІЗЛ.

❗ За наявності респіраторних симптомів та/або фізикальних ознак слід провести ВР-КТ ОГП із тонкими зрізами. У разі відсутності респіраторних симптомів та/або фізикальних ознак рутинний скринінг ІЗЛ за допомогою ВР-КТ ОГП наразі не рекомендований (рівень доказовості III, ступінь рекомендації D).

Ця рекомендація визначає два підходи до ведення пацієнта для лікаря-ревматолога: діагностичний підхід у симптомного хворого та рутинний скринінг у безсимптомних пацієнтів. Для виявлення РА-ІЗЛ у симптомних пацієнтів не рекомендовано застосовувати рентгенографію або спірометрію. Рентгенографія ОГК та функціональні тести легень мають низьку чутливість та не підходять для ранньої діагностики ІЗЛ. Доцільно використовувати ВР-КТ ОГП, що є золотим стандартом діагностики ІЗЛ. ВР-КТ допомагає виявити тип ураження та визначити його поширеність, диференціювати два основних патерни РА-ІЗЛ, як-то звичайна інтерстиційна (ЗІП) та неспецифічна інтерстиційна пневмонія (НСІП). НСІП асоційована із гіршим прогнозом, ніж ЗІП, що впливає на вибір терапії. Крім того, проведення ВР-КТ дозволяє виключити інші диференційні діагнози РА-ІЗЛ.

Також для симптомних хворих на РА-ІЗЛ рекомендовані такі дослідження:

1. Функціональні тести легень для оцінки функціональних порушень, як-то зниження дифузійної здатності легень для оксиду вуглецю (DLCO <70%) та рестриктивні порушення (зменшення загальної життєвої ємності легень <80%). DLCO та форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) корелюють із прогнозом РА-ІЗЛ.

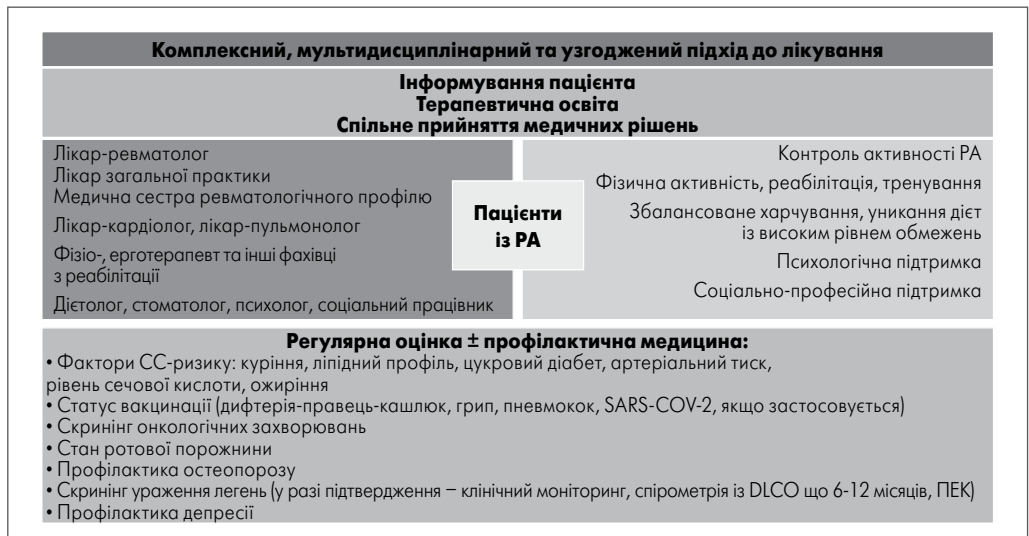


Рис. 4. Пацієнт-орієнтований, мультидисциплінарний підхід до лікування РА

Примітки: DLCO – дифузійна здатність легень до оксиду вуглецю, ПЕК – пульмонологічний експертний консиліум.

2. Шестихвилинний тест ходьби (дозволяє оцінити гіпоксемію та задишку при фізичному навантаженні). Результати слід інтерпретувати з урахуванням фізичних можливостей пацієнта.

3. Трансторакальна ехокардіографія допомагає виключити серцеву недостатність, оцінити можливу первинну/вторинну легеневу гіпертензію.

У безсимптомних пацієнтів не слід проводити рутинний скринінг ВР-КТ для діагностики РА-ІЗЛ. На сьогодні немає доказів користі масового проведення ВР-КТ в осіб без респіраторних симптомів. ВР-КТ залишається резервним методом для обстеження за клінічних проявів або факторів ризику. ВР-КТ може бути корисною у безсимптомних пацієнтів за наявності високого ризику РА-ІЗЛ (чоловіки, курці, значний вміст АЦЦП, висока активність РА), або якщо хворий проходить обстеження перед призначенням біологічної терапії чи оперативного втручання. Таким чином, ВР-КТ обов'язково слід виконувати в осіб із симптомами, але не рекомендовано для рутинного скринінгу безсимптомних пацієнтів.

У безсимптомних пацієнтів із ризиком РА-ІЗЛ робоча група FSR (2024) не рекомендує проводити систематичний скринінг РА-ІЗЛ, оскільки він не відповідає критеріям скринінгу ВООЗ (2020). Скринінгові програми мають демонструвати високий рівень доказів щодо користі лікування, наприклад зниження захворюваності або поліпшення прогнозу. Наразі немає доказів того, що раннє лікування РА-ІЗЛ покращує прогноз. Приблизно 50% осіб із РА-ІЗЛ мають стабільний перебіг і не потребують специфічної терапії (Koduri et al., 2023). Єдиний доведений фактор, асоційований із прогресуванням РА-ІЗЛ, – початкова поширеність ураження на ВР-КТ (Mena-Vazquez et al., 2021; Vadillo et al., 2020). Рівень доказовості препаратів для лікування прогресувального РА-ІЗЛ дуже низький, за винятком нінтеданібу.

Зокрема, були вивчені альтернативні методи ранньої діагностики РА-ІЗЛ. Результати показали, що функціональні тести легень мають недостатню чутливість для виявлення ранніх змін (Manfredi et al., 2019; Chen et al., 2013). Легенева ультрасонографія є перспективним методом для оцінки ІЗЛ, пов'язаного з автоімунними захворюваннями (Xie et al., 2019). Засосування електронного стетоскопу оцінювалося лише в одному дослідженні, результати поки що не підтверджені (Manfredi et al., 2019).

 **Ведення пацієнта із РА-ІЗЛ має здійснюватися ревматологом у співпраці з досвідченим пульмонологом. Регулярне спостереження за хворими включає оцінку появи або погіршення респіраторних симптомів та фізикальних ознак на кожному візиті, а також функціональні тестування легень, зокрема вимірювання DLCO, що 6-12 місяців. Осіб із РА-ІЗЛ слід інформувати про симптоми, що можуть вказувати на прогресування легеневого ураження (рівень доказовості V, ступінь рекомендації D).**

У цій рекомендації щодо лікування РА-ІЗЛ робочою групою FSR (2024) було підкреслено важливість мультидисциплінарного лікування, зокрема співпраці між ревматологом і пульмонологом або експертним пульмонологічним центром. Роль лікаря-ревматолога є ключовою в оцінюванні легневих клінічних ознак протягом усього періоду спостереження, оскільки прогресування респіраторного захворювання може відображатися на появі та/або посиленні легневих клінічних ознак. Частоту контрольних обстежень, особливо у пацієнтів із тяжким перебігом або факторами незадовільного прогнозу, визначає лікар-пульмонолог.

Усім особам із РА-ІЗЛ необхідно обов'язково радити припинення куріння, оскільки воно є чинником ризику погіршення ІЗЛ. Для зменшення ймовірності тяжких інфекцій пацієнтам із РА-ІЗЛ рекомендовано вакцинацію проти грипу, пневмококу, SARS-CoV-2. Для підтримання функції легень важливими є фізична активність та дихальна реабілітація. Варто навчити хворих розпізнавати ознаки погіршення стану легень. До факторів ризику незадовільного прогнозу при РА-ІЗЛ належать: вік, чоловіча стать, активне куріння, низькі початкові значення ФЖЄЛ та DLCO, ознаки ЗІП на ВР-КТ

ОГП, значна поширеність ІЗЛ та виразний фіброз на ВР-КТ ОГП (Jacob et al., 2019; Juge et al., 2021). Для всіх хворих на РА-ІЗЛ рекомендоване неінвазивне спостереження із проведенням функціональних легеневих тестів щод 6-12 місяців для моніторингу змін ФЖЄЛ та DLCO. ВР-КТ ОГП призначається за потреби, у разі погіршення клінічного стану або функціональних показників у пацієнта.

Робоча група FSR (2024) не змогла надати конкретних рекомендацій щодо лікування РА-ІЗЛ, оскільки рівень доказовості в літературі є низьким. Єдині два доступних РКД стосуються оцінки антифіброзних засобів нінтеданібу та пірфенідону. У дослідженні INBUILD серед 663 учасників лише 89 пацієнтів мали РА-ІЗЛ. У цій підгрупі нінтеданіб сповільнював зниження ФЖЄЛ із різницею 117,9 мл/рік (Flaherty et al., 2019). У дослідженні TRAIL 1 виконувалося спостереження за 123 хворими на фіброзне РА-ІЗЛ без критеріїв прогресування. Первинної кінцевої точки, смерті або зниження ФЖЄЛ >10% за 52 тижні не було досягнуто. Проте у підгрупі ЗІП падіння ФЖЄЛ було значно меншим (різниця 126 ± 39 мл; $p=0,01$) (Solomon et al., 2023). Варто зауважити, що застосування антифібротичних препаратів у пацієнтів із РА-ІЗЛ має також негативні наслідки, одним з яких є погана переносимість терапії. Так, лікування нінтеданібом припинили 19,6% пацієнтів протягом року, а пірфенідон – 24%. Серед побічних ефектів зареєстровані шлунково-кишкові розлади, гепатотоксичність та часті шкірні реакції.

Роль імуносупресивної терапії при РА-ІЗЛ вивчено лише у ретроспективних дослідженнях. За даними нещодавнього випробування, в якому взяли участь 212 пацієнтів із РА-ІЗЛ, мікофенолату мофетил, азатіоприн або ритуксимаб зменшували швидкість падіння ФЖЄЛ та DLCO, незалежно від патерну (ЗІП чи НСІП) через 12 місяців (Matson et al., 2023). Однак окремі форми запального РА-ІЗЛ можуть відповідати на імуносупресивну терапію, а саме організаційна пневмонія або лімфоцитарне ІЗЛ. У цих випадках імуносупресію застосовують самостійно або в комбінації з ГКС.

Таким чином, робоча група FSR (2024) підкреслює, що терапію РА-ІЗЛ слід підбирати для кожного окремого пацієнта. Лікування має залежати від клінічної ситуації, тяжкості ІЗЛ та індивідуальної реакції хворого. Рішення про вибір антифібротичної або імуносупресивної терапії необхідно приймати на мультидисциплінарному консиліумі за участю лікаря-пульмонолога.



У пацієнтів із РА та РА-ІЗЛ можливою є ініціація або продовження терапії МТХ (рівень доказовості ІІс, ступінь рекомендації С).

Висока активність РА, визначена за шкалою DAS28, асоційована із підвищеним ризиком розвитку РА-ІЗЛ і вищою смертністю. Дослідження когорт американських ветеранів показало, що висока активність РА корелювала із підвищеною смертністю при РА-ІЗЛ (Brooks et al., 2022). Хоча прямі докази на підтвердження того, що контроль РА сповільнює прогресування ІЗЛ, відсутні, є зв'язок між активним РА та ризиком розвитку ІЗЛ (Juge et al., 2021; Kiely et al., 2019).

Раніше використання МТХ вважалося фактором ризику виникнення РА-ІЗЛ, що часто призводило до відміни препарату при встановленні діагнозу. Багато пульмонологів та ревматологів припиняли терапію МТХ при діагностуванні ІЗЛ через побоювання токсичності. Однак останні когортні, фармакоепідеміологічні дослідження та ретроспективні аналізи не підтверджують зв'язку між МТХ та підвищеним ризиком РА-ІЗЛ. Окремі науковці навіть припускають, що МТХ може мати протективний ефект, уповільнюючи або запобігаючи розвитку ІЗЛ. У більшості досліджень не було виявлено негативного впливу МТХ на смертність при РА-ІЗЛ, а деякі дані навіть свідчать про потенційну захисну дію (Ibfelt et al., 2021; Kelly et al., 2021).

Гостра або підгостра клінічна картина, що нагадує імунотоксичну пневмонію, пов'язану із МТХ, виникає переважно у перший рік терапії. Діагноз встановлюється методом виключення (немає іншої причини, особливо інфекційної). Симптоми зникають після відміни МТХ. У такому випадку питання щодо подальшого використання МТХ слід обговорювати із лікарем-пульмонологом.

У разі важкого або швидко прогресувального перебігу РА-ІЗЛ питання стосовно продовження МТХ має вирішуватися індивідуально для кожного пацієнта на мультидисциплінарному консилиумі разом із ревматологом та пульмонологом. Аналогічний підхід рекомендований для інших потенційно пневмотоксичних препаратів.



Якщо пацієнтові з РА-ІЗЛ потрібен бХМАРП, слід обирати абатацепт або ритуксимаб (рівень доказовості ІІс, ступінь рекомендації С).

Згідно із сучасними даними, препарати групи інгібіторів ФНП наразі не є ліками вибору при РА-ІЗЛ. Результати деяких досліджень вказують на підвищену смертність серед пацієнтів із РА-ІЗЛ, які отримують інгібітори ФНП (Perez-Alvarez et al., 2011; Mena-Vazquez et al., 2021). Однак вони мають значні методологічні обмеження, тому необхідне додаткове вивчення цього питання. Наразі використання інгібіторів ФНП при РА-ІЗЛ є дискусійним і потребує повторної оцінки.

Позитивні результати були отримані при застосуванні абатацепту та ритуксимабу для лікування РА-ІЗЛ. У дослідженні іспанського реєстру (медіана спостереження – 12 місяців), яке включало 263 осіб із нетяжкою формою РА-ІЗЛ, лікування абатацептом сприяло стабілізації показників ФЖЄЛ та DLCO. Погіршення КТ-картини було зафіксоване лише у 23,4% випадків (Fernandez-Diaz et al., 2020). Оцінка застосування ритуксимабу в осіб із ІЗЛ, пов'язаними з іншими автоімунними хворобами, також показала позитивний ефект (Maher et al., 2023; Mankikian et al., 2023). Дані інших чотирьох випробувань, які загалом включали 133 хворих на РА-ІЗЛ, свідчили про покращення ФЖЄЛ та DLCO після початку терапії ритуксимабом (Duarte et al., 2019; Narvaez et al., 2020).

Наразі недостатньо даних для аналізу безпеки застосування тоцилізумабу та іЈАК при РА-ІЗЛ, тому воно має бути обережним. Варто відзначити, що чоловіча стать, вік та куріння – загальні фактори ризику розвитку РА-ІЗЛ, які також асоційовані з підвищеним онкологічним та СС-ризиком на тлі терапії іЈАК. Для інших ХМАРП немає переконливих доказів їх ефективності при РА-ІЗЛ.

ВИСНОВКИ

Нові рекомендації FSR (2024) є важливим етапом у поліпшенні ведення пацієнтів із РА. Порівняно із попередньою версією, у настанові повторюються загальні принципи та стратегії лікування з точки зору діагностики, організації подальшого спостереження та терапевтичного вибору без суттєвих змін. Роль іЈАК переглянуто з урахуванням останніх досліджень та рекомендацій PRAC ЕМА. Вони рекомендовані лише для пацієнтів без альтернативної терапії та за повної поінформованості про потенційні ризики. Хворі груп високого ризику (особи похилого віку, курці, пацієнти із факторами онкологічного та СС-ризiku) мають уникати застосування іЈАК. Це відповідає попереднім рекомендаціям FSR щодо контролю СС-ризiku в осіб із запальними ревматичними захворюваннями (Avouac et al., 2023).

На додаток, вперше було введено рекомендації щодо ведення осіб із пре-РА та РА-ІЗЛ:

1. *Ведення пацієнтів із пре-РА.* Рішення додати цей розділ базується на тому, що ревматологи часто стикаються із хворими, які мають артралгії або позитивні АЦЦП у сімейному анамнезі РА. Попри численні дослідження в цій сфері, точно визначити ризик розвитку РА поки що неможливо. Жоден ХМАРП не показав ефективності у профілактиці РА, тому специфічних терапевтичних рекомендацій не сформульовано.

2. *Ведення осіб із РА-ІЗЛ.* Це потенційно тяжка позасуглобова маніфестація РА, що створює труднощі для ревматологів та хворих. Робоча група сформулювала чотири рекомендації, які допоможуть ревматологам у співпраці з пульмонологами розпізнавати, діагностувати та лікувати РА-ІЗЛ.

Очікуються спільні ревматологічно-пульмонологічні рекомендації щодо РА-ІЗЛ, які легко інтегруватимуться із положеннями поточної настанови.

Таким чином, в оновленій настанові FSR (2024) надане чітке бачення оптимального діагностичного й терапевтичного ведення пацієнтів із РА. Очікується оновлення документа через 2-3 роки з урахуванням нових наукових даних. Ведення осіб із пре-РА та РА-ІЗЛ вперше інтегроване у клінічну практику та стане основою для майбутніх мультидисциплінарних рекомендацій. Завдяки цим оновленням ревматологи отримують ефективний інструмент для менеджменту хворих на РА, адаптований до сучасних наукових даних та викликів клінічної практики.

Підготувала Ірина Климаць

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ard.bmj.com*