УДК 616.72-002.77-06:616.1-085.37
DOI https://doi.org/10.32782/2415-8127.2026.74.19

Решотько Дмитро Олексійович,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри внутрішньої медицини з курсом гастроентерології,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
reshotko.do@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-4492-3336
м. Київ, Україна

Вплив біологічної терапії на серцево-судинний ризик при ревматоїдному артриті

Пацієнти з ревматоїдним артритом мають істотно вищий серцево-судинний ризик, ніж загальна популяція, оскільки хронічне системне запалення прискорює атерогенез незалежно від традиційних факторів ризику. Попри широке застосування біологічних хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів у лікуванні ревматоїдного артриту, дані про диференційований вплив окремих класів цієї терапії на серцево-судинні наслідки залишаються розрізненими, а поява таргетних синтетичних інгібіторів янус-кінази додатково ускладнила клінічну картину суперечливими сигналами безпеки.

Мета – узагальнити сучасні наукові дані щодо впливу інгібіторів фактора некрозу пухлини альфа, інгібіторів рецептора інтерлейкіну-6, ритуксимабу та абатацепту, а також інгібіторів янус-кінази як компаратора, на серцево-судинний ризик при ревматоїдному артриті.

Здійснено систематизований пошук у базах PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library та Google Scholar (пошук завершено 14 липня 2026 р.); до аналізу залучено рандомізовані контрольовані дослідження, когортні дослідження на основі реєстрів реальної клінічної практики, систематичні огляди та метааналізи.

Узагальнення наявних даних свідчить, що інгібітори фактора некрозу пухлини альфа, інгібітори рецептора інтерлейкіну-6, ритуксимаб і абатацепт асоціюються з нейтральним або сприятливим профілем кардіоваскулярної безпеки, тоді як для інгібіторів янус-кінази рандомізоване дослідження виявило підвищений ризик серцево-судинних і тромбоемболічних подій у пацієнтів групи ризику, що лише частково підтверджується новішими даними реєстрів реальної клінічної практики. Контроль запальної активності біологічною терапією загалом сприяє зниженню кардіоваскулярного ризику, однак цей ефект є гетерогенним і залежить від класу препарату та вихідного профілю пацієнта, що обґрунтовує індивідуалізовану стратифікацію ризику відповідно до оновлених рекомендацій EULAR (2025 update).

Ключові слова: кардіологія, ревматологія, інгібітори фактора некрозу пухлини альфа, тоцилізумаб, ритуксимаб, абатацепт, інгібітори янус-кінази.

Reshotko Dmytro Oleksiiovych, PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine with a Course in Gastroenterology, Bogomolets National Medical University, reshotko.do@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4492-3336, Kyiv, Ukraine

The Impact of Biologic Therapy on Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis

Patients with rheumatoid arthritis have a substantially higher cardiovascular risk than the general population, because chronic systemic inflammation accelerates atherogenesis independently of traditional risk factors. Despite the widespread use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis, data on the differential impact of specific classes of this therapy on cardiovascular outcomes remain fragmented, and the emergence of targeted synthetic Janus kinase inhibitors has further complicated the clinical picture with conflicting safety signals.

The aim of the review was to summarise current scientific evidence on the impact of tumour necrosis factor-alpha inhibitors, interleukin-6 receptor inhibitors, rituximab and abatacept, as well as Janus kinase inhibitors as a comparator, on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis.

A systematised search was performed in PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library and Google Scholar (search completed on 14 July 2026); the analysis included randomised controlled trials, cohort studies based on real-world practice registries, systematic reviews and meta-analyses.

The synthesis of available data indicates that tumour necrosis factor-alpha inhibitors, interleukin-6 receptor inhibitors, rituximab and abatacept are associated with a neutral or favourable cardiovascular safety profile, whereas for Janus kinase inhibitors a randomised trial revealed an increased risk of cardiovascular and thromboembolic events in at-risk patients, a finding only partially confirmed by more recent real-world registry data. Control of inflammatory activity with biologic therapy generally contributes to a reduction in cardiovascular risk, although this effect is heterogeneous and depends on the drug class and the patient's baseline profile, which justifies individualised risk stratification in accordance with the updated EULAR recommendations (2025 update).

Key words: cardiology, rheumatology, tumour necrosis factor-alpha inhibitors, tocilizumab, rituximab, abatacept, Janus kinase inhibitors.

Вступ. Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне системне автоімунне захворювання суглобів, на яке страждає близько 1 % дорослого населення світу. Пацієнти з РА мають істотно підвищений ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) порівняно із загальною популяцією: ризик інфаркту міокарда зростає на 40–60 %, ризик серцевої недостатності – майже вдвічі, а нещодавній метааналіз за участю понад 1,7 млн осіб підтвердив і підвищений ризик інсульту (відношення шансів 1,35) [1; 2; 38]. Традиційні фактори ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, цукровий діабет, ожиріння) не повністю пояснюють цей надлишок – провідну роль відіграє хронічне системне запалення, яке прискорює атерогенез шляхом ендотеліальної дис-

функції, атерогенної модифікації ліпопротеїнів і посилення прокоагулянтної активності крові [1; 2].

Впровадження біологічних хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (бХМАРП) – інгібіторів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α), інгібіторів рецептора інтерлейкіну-6, анти-CD20 терапії, модуляторів костимуляції Т-лімфоцитів – відкрило можливість опосередковано знижувати кардіоваскулярний ризик через пригнічення системного запалення. Проте наявні клінічні дані щодо реального впливу різних класів бХМАРП на кардіоваскулярні наслідки залишаються гетерогенними й не узагальненими в межах єдиної практичної концепції, а результати рандомізованого дослідження ORAL Surveillance для тофацитинібу – таргетного синтетичного інгібітора янус-кінази (JAK) – поставили під сумнів безпечність цього класу препаратів у пацієнтів з обтяженим кардіоваскулярним анамнезом, що додатково ускладнило клінічне рішення щодо вибору терапії [9].

Мета огляду – узагальнити та критично проаналізувати сучасні дані щодо впливу основних класів біологічної терапії РА, а також інгібіторів янус-кінази як порівняльної групи таргетної синтетичної терапії, на серцево-судинний ризик і окреслити практичні імплікації для стратифікації ризику й вибору терапевтичної тактики відповідно до чинних міжнародних рекомендацій.

Методологія та методи дослідження. Це наративний огляд літератури зі систематизованим пошуком першоджерел. Пошук здійснено в базах PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library та Google Scholar за комбінаціями ключових слів «rheumatoid arthritis», «biologic therapy», «TNF inhibitors», «tocilizumab», «rituximab», «abatacept», «Janus kinase inhibitors», «cardiovascular risk», «MACE», «atherosclerosis»; пошук завершено 14 липня 2026 року. Пріоритет надавали публікаціям 2021–2026 років, зокрема оновленій редакції рекомендацій EULAR щодо лікування РА (2025 update) та систематичним оглядам ефективності й безпеки ХМАРП, що склали її доказову основу [39–41]; більш ранні класичні дослідження й метааналізи включено як основоположні джерела.

До огляду залучено рандомізовані контрольовані дослідження, когортні дослідження на основі реєстрів і страхових баз даних, систематичні та мережеві метааналізи, які оцінювали вплив терапії на великі несприятливі серцево-судинні події (MACE), венозні тромбоемболії, сурогатні маркери субклінічного атеросклерозу та ліпідний профіль пацієнтів з РА. Виключено описи поодиноких клінічних випадків, матеріали конференцій без повнотекстової публікації (за винятком одного тезового джерела з прямими кількісними даними) та публікації мовами, відмінними від української й англійської. Загалом проаналізовано 41 джерело, що відповідає фактично використаній у статті літературі.

Виклад основного матеріалу дослідження. *Патофізіологічне підґрунтя кардіоваскулярного ризику при РА.* Згідно з рекомендаціями EULAR щодо управління кардіоваскулярним ризиком при ревматичних захворюваннях, РА розглядають як самостійний фактор підвищеного кардіоваскулярного ризику, що потребує стратифікації нарівні з цукровим діабетом, включно із застосуванням мультиплікативного коефіцієнта корекції розрахункового ризику (×1,5) за наявності критеріїв тяжкості захворювання [1; 2]. Провідну роль у цьому зв'язку відіграють прозапальні цитокіни (ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-1), які спричиняють ендотеліальну дисфункцію та так званий «ліпідний парадокс» РА – зниження кількісних показників ліпідів на тлі підвищення їх атерогенності – а також посилюють прокоагулянтну активність крові, прискорюючи дестабілізацію атеросклеротичної бляшки.

Інгібітори фактора некрозу пухлини альфа. Інгібітори ФНП-α (інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб, голімумаб, цертолізумабу пегол) стали першим класом бХМАРП, для якого накопичено найбільшу доказову базу щодо впливу на кардіоваскулярні наслідки при РА. У ретроспективному когортному дослідженні D. H. Solomon та ін. на основі даних кількох американських страхових програм (1998–2007 рр.) порівняно кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з РА, яким до терапії метотрексатом додавали інгібітор ФНП-α, з пацієнтами, яким додавали небіологічний ХМАРП; застосування інгібіторів ФНП-α асоціювалося зі зниженням композитного кардіоваскулярного показника (інфаркт міокарда, інсульт, коронарна реваскуляризація) [3]. Аналогічні результати отримано в дослідженні британського регістру біологічної терапії (BSRBR): у пацієнтів, які демонстрували клінічну відповідь на терапію інгібіторами ФНП-α, спостерігалося статистично значуще зниження частоти інфаркту міокарда порівняно з пацієнтами без відповіді на лікування, що підкреслює важливість саме контролю запальної активності, а не лише факту призначення препарату [6].

Шведське національне когортне дослідження за участю пацієнтів реєстру ARTIS показало, що ризик гострого коронарного синдрому у пацієнтів з РА, які отримували інгібітори ФНП-α, наближався до рівня ризику в загальній популяції, тоді як у пацієнтів з РА без біологічної терапії цей ризик залишався істотно підвищеним [7]. Дані реєстру CORRONA (США), проаналізовані J. D. Greenberg та ін., також продемонстрували асоціацію застосування антагоністів ФНП-α зі зниженим ризиком кардіоваскулярних подій порівняно з небіологічними ХМАРП [8]. Систематичний огляд і метааналіз C. Barnabe та ін. підтвердили статистично значуще зниження ризику кардіоваскулярних подій на тлі терапії інгібіторами ФНП-α порівняно з традиційними ХМАРП [5], а масштабніший метааналіз C. Roubille та ін., що охопив дослідження РА, псоріазу та псоріатичного артриту, встановив, що інгібітори ФНП-α та метотрексат асоціюються зі зниженим ризиком кардіоваскулярних подій, тоді як глюкокортикоїди й нестероїдні протизапальні препарати – з підвищеним [4].

На рівні сурогатних маркерів субклінічного атеросклерозу систематичний огляд і метааналіз, присвячений впливу інгібіторів ФНП-α на артеріальну жорсткість і товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій у пацієнтів із РА, показав, що швидкість поширення пульсової хвилі та індекс аугментації статистично значуще знижуються на тлі терапії, тоді як тов-

щина комплексу інтима-медіа залишається стабільною попри природну тенденцію до її збільшення з віком, що загалом свідчить на користь сприятливого впливу цього класу препаратів на кардіоваскулярний ризик [30]. Це пояснюється поліпшенням функції ендотелію судин, зниженням системного запалення та, ймовірно, прямим впливом на функцію судинної стінки, опосередкованим пригніченням ФНП-α-залежних прозапальних каскадів.

Інгібітори янус-кінази: уроки дослідження ORAL Surveillance. Слід підкреслити, що інгібітори янус-кінази (JAK-інгібітори: тофацитиніб, барицитиніб, упадацитиніб, філготиніб) за фармакологічною класифікацією належать до таргетних синтетичних, а не біологічних ХМАРП. Постреєстраційне рандомізоване дослідження ORAL Surveillance, ініційоване на вимогу Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) через попередні сигнали щодо підвищення рівня ліпідів і частоти онкологічних захворювань на тлі терапії тофацитинібом, включало пацієнтів з РА віком від 50 років із щонайменше одним додатковим фактором кардіоваскулярного ризику [9]. Результати, опубліковані в New England Journal of Medicine у 2022 році, показали, що комбіновані дози тофацитинібу (5 мг і 10 мг двічі на добу) не відповідали критерію неінферіорності (не меншої ефективності/безпеки) порівняно з інгібіторами ФНП-α (адалімумаб або етанерцепт) за частотою великих несприятливих серцево-судинних подій та онкологічних захворювань; ризик інфаркту міокарда та венозних тромбоемболічних подій також був статистично значуще вищим у групі тофацитинібу [9].

У спостережному дослідженні реальної клінічної практики STAR-RA, проведеному F. Khosrow-Khavar та ін. на основі великих американських баз даних медичного страхування, статистично значущого підвищення ризику великих несприятливих серцево-судинних подій при застосуванні тофацитинібу порівняно з інгібіторами ФНП-α у загальній популяції пацієнтів із РА не виявлено. Водночас у підгрупі пацієнтів із наявними кардіоваскулярними факторами ризику спостерігалася тенденція до підвищення ризику, яка не досягла статистичної значущості [10]. Інтегрований аналіз програми SELECT для упадацитинібу та метааналіз S. Partalidou та ін. не виявили статистично значущої різниці в частоті MACE або венозних тромбоемболій між JAK-інгібіторами та інгібіторами ФНП-α. Водночас результати слід інтерпретувати з урахуванням гетерогенності досліджень, відмінностей між окремими молекулами та вихідного ризику пацієнтів [11; 12].

Важливим уточненням до результатів ORAL Surveillance став подальший post hoc аналіз C. Charles-Schoeman та ін., який показав, що підвищений ризик великих несприятливих серцево-судинних подій при застосуванні тофацитинібу концентрувався переважно в підгрупі пацієнтів із вихідним атеросклеротичним ССЗ в анамнезі, тоді як у пацієнтів без такого анамнезу різниця ризику порівняно з інгібіторами ФНП-α була значно меншою і статистично менш переконливою [31]. Це спостереження суттєво уточнює клінічне застосування результатів дослідження, зміщуючи акцент із класової заборони на індивідуалізовану оцінку вихідного серцево-судинного статусу пацієнта.

Водночас низка європейських обсерваційних досліджень реальної клінічної практики останніх років не підтвердила настільки виражений сигнал, який було отримано в рандомізованому дослідженні. Загальнонаціональне французьке когортне дослідження L. Hoisnard та ін. на основі національної системи медичних даних (SNDS), що охопило пацієнтів, які розпочинали терапію JAK-інгібіторами (тофацитиніб, барицитиніб) або адалімумабом у 2017–2021 рр., не виявило статистично значущої різниці в ризику великих серцево-судинних подій між групами (зважене відношення ризиків 1,0), хоча ризик венозних тромбоемболічних подій залишався дещо підвищеним у підгрупах з додатковими факторами ризику [32]. Аналогічно, дані німецького реєстру RABBIT, опубліковані Y. Meissner та ін., які охопили понад 14 000 випадків лікування різними класами ХМАРП у 2017–2022 рр., показали, що частота великих серцево-судинних подій на 100 пацієнто-років становила 0,68 для JAK-інгібіторів і 0,62 для інгібіторів ФНП-α – різниця, яка не досягала статистичної значущості, а частота подій для JAK-інгібіторів виявилася навіть нижчою, ніж для традиційних синтетичних ХМАРП (0,95) [33]. Метааналіз M. Yates та ін., присвячений безпосередньо ризику венозних тромбоемболічних подій на тлі терапії JAK-інгібіторами, підтвердив помірне підвищення цього ризику порівняно з біологічними препаратами, однак абсолютні показники залишалися невисокими [35]. Дані тривалого відкритого продовження дослідження BALANCE-EXTEND для упадацитинібу, наведені A. Kivitz та ін., також не виявили нових сигналів кардіоваскулярної небезпеки понад ті, що вже описані в інтегрованому аналізі програми SELECT [36].

Спробу узгодити ці неоднорідні дані здійснили A. Pugliesi та ін. у традиційному та байєсівському мережевому метааналізі рандомізованих клінічних досліджень, що порівняв кардіоваскулярну безпеку класу JAK-інгібіторів і тоцилізумабу з інгібіторами ФНП-α; за результатами цього аналізу статистично значущого підвищення ризику великих серцево-судинних подій для класу JAK-інгібіторів загалом (на противагу окремо тофацитинібу в популяції підвищеного ризику) виявлено не було, що підкреслює важливість розрізняти клас-специфічні та молекула-специфічні ефекти, а також вихідний кардіоваскулярний профіль досліджуваної популяції [37].

Інгібітори рецептора інтерлейкіну-6 (тоцилізумаб). Тоцилізумаб, гуманізоване моноклональне антитіло до рецептора ІЛ-6, посідає особливе місце в дискусії про кардіоваскулярну безпеку біологічної терапії РА через свій добре задокументований вплив на ліпідний профіль: терапія тоцилізумабом асоціюється з підвищенням рівня загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що теоретично могло би підвищувати атерогенний потенціал. Проте це підвищення слід інтерпретувати в контексті так званого «ліпідного парадоксу» РА: пригнічення ІЛ-6-опосередкованого запалення частково нормалізує метаболізм ліпопротеїнів до стану, більш подібного до

такого в осіб без системного запалення, а супутні зміни якісного складу ліпопротеїнових частинок (зокрема функції ліпопротеїнів високої щільності) можуть частково нівелювати несприятливий вплив кількісного підвищення ЛПНЩ.

Ключовим джерелом прямих доказів кардіоваскулярної безпеки тоцилізумабу є рандомізоване дослідження ENTRACTE, у якому тоцилізумаб порівнювали з етанерцептом за частотою великих несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із РА та підвищеним кардіоваскулярним ризиком; відношення ризиків для MACE становило 1,05, а верхня межа довірчого інтервала виключала клінічно значуще підвищення відносного ризику, що свідчить про відсутність надлишкового абсолютного кардіоваскулярного ризику при застосуванні тоцилізумабу порівняно з інгібітором ФНП-α, попри задокументоване підвищення рівня ЛПНЩ [13]. Ці результати узгоджуються з даними великого багатобазового когортного дослідження S. C. Kim та ін., яке на основі американських баз даних Medicare, IMS PharMetrics і MarketScan не виявило статистично значущої різниці в ризику госпіталізації з приводу інфаркту міокарда чи інсульту між пацієнтами, які розпочинали терапію тоцилізумабом, та пацієнтами, які розпочинали терапію інгібіторами ФНП-α [14].

Метааналіз B. Castagné та ін., що об'єднав дані 19 досліджень (11 РКД і 8 когортних досліджень) щодо кардіоваскулярної безпеки тоцилізумабу порівняно з абатацептом, ритуксимабом та інгібіторами ФНП-α, не виявив статистично значущих відмінностей між тоцилізумабом та іншими класами бХМАРП за показником MACE, при цьому в обсерваційних дослідженнях відзначено навіть нижчу частоту інфаркту міокарда при застосуванні тоцилізумабу порівняно з абатацептом та інгібіторами ФНП-α, що автори пов'язують із впливом препарату на функціональні властивості ліпопротеїнів, зокрема зниження рівня ліпопротеїну (а) [15]. На рівні сурогатних судинних маркерів рандомізоване відкрите дослідження K. Kume та ін. показало, що монотерапія тоцилізумабом знижує артеріальну жорсткість так само ефективно, як монотерапія етанерцептом або адалімумабом, що опосередковано підтверджує сприятливий вплив пригнічення сигнального шляху ІЛ-6 на судинну стінку [16].

Ритуксимаб (анти-CD20 терапія). Ритуксимаб, моноклональне антитіло до CD20-антигена В-лімфоцитів, застосовують переважно як терапію другої лінії в пацієнтів з недостатньою відповіддю на інгібітори ФНП-α. Доказова база щодо його кардіоваскулярної безпеки менш обширна порівняно з інгібіторами ФНП-α та тоцилізумабом, однак наявні дані загалом свідчать про сприятливий профіль. У проспективному 12-місячному дослідженні S. A. Provan та ін. порівнювали динаміку кардіоваскулярних факторів ризику (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, артеріальний тиск, артеріальна жорсткість) у пацієнтів із РА, яким призначали ритуксимаб, абатацепт або тоцилізумаб; через 12 місяців спостереження в групі ритуксимабу зафіксовано статистично значуще поліпшення показників артеріальної жорсткості [17].

Дослідження P. Y. Hsue та ін. продемонструвало, що виснаження пулу В-лімфоцитів ритуксимабом супроводжується поліпшенням функції ендотелію судин і зниженням системних маркерів запалення в пацієнтів із РА [18]. Подібні результати щодо позитивного впливу ритуксимабу на ендотеліальну дисфункцію, товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій та ліпідний профіль отримано в дослідженні G. Kerekes та ін. [19]. У мережевому метааналізі B. Castagné та ін. ритуксимаб асоціювався з найменшою частотою кардіоваскулярних подій серед усіх порівнюваних класів бХМАРП, хоча автори наголошують на необхідності обережної інтерпретації цього результату з огляду на обмежену кількість первинних досліджень і можливий вплив систематичної похибки [15].

Абатацепт (селективний костимуляційний модулятор). Абатацепт, розчинний злитий білок CTLA-4-Ig, що селективно блокує костимуляційний сигнал активації Т-лімфоцитів, за даними наявних досліджень демонструє нейтральний або потенційно сприятливий профіль кардіоваскулярної безпеки. У систематичному огляді й метааналізі S. Singh та ін., присвяченому порівняльному кардіоваскулярному ризику біологічних і синтетичних ХМАРП, зазначено, що застосування абатацепту, як і тоцилізумабу, асоціюється з тенденцією до зниження ризику MACE порівняно з інгібіторами ФНП-α, тоді як традиційні синтетичні ХМАРП у монотерапії, навпаки, пов'язані з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій та інсульту [20]. У проспективному дослідженні S. A. Provan та ін. пацієнти, які отримували абатацепт, також демонстрували позитивну динаміку окремих кардіоваскулярних показників, хоча статистична потужність цієї підгрупи була обмежена малим розміром вибірки [17]. Загалом наявні дані не дають підстав вважати абатацепт препаратом з підвищеним кардіоваскулярним ризиком, проте обсяг прямих порівняльних досліджень залишається меншим, ніж для інгібіторів ФНП-α чи тоцилізумабу. Порівняльна характеристика впливу сучасних класів терапії ревматоїдного артриту на серцево-судинний ризик наведена в таблиці 1.

Роль супутньої терапії метотрексатом і традиційних синтетичних ХМАРП. Оцінюючи вплив біологічної терапії на кардіоваскулярний ризик при РА, неможливо ігнорувати роль метотрексату, який у переважній більшості клінічних сценаріїв застосовують у комбінації з бХМАРП і який сам по собі має задокументований кардіопротекторний ефект. Систематичний огляд S. L. Westlake та ін. та метааналіз R. Micha та ін., що об'єднав дані спостережних досліджень, показали, що застосування метотрексату асоціюється зі зниженням загального ризику кардіоваскулярних подій приблизно на 21 % (відносний ризик 0,79) та ризику інфаркту міокарда приблизно на 18 % (відносний ризик 0,82) порівняно з відсутністю терапії метотрексатом або застосуванням інших ХМАРП [21; 22].

Важливим методологічним аспектом є те, що кардіопротекторний ефект метотрексату при РА, імовірно, не зводиться виключно до контролю активності запалення суглобів. Дослідження T. Johnson та ін., представлене на щорічному конгресі Американської колегії ревма-

Таблиця 1

Механізм дії, вплив на серцево-судинний ризик і основні клінічні застереження за класами терапії

Клас терапії	Механізм дії	Вплив на серцево-судинний ризик	Основне клінічне застереження
Інгібітори ФНП-α	Блокада ФНП-α	Зниження частоти серцево-судинних подій, поліпшення ендотеліальної функції та артеріальної жорсткості [3–8; 30]	Обережність при тяжкій серцевій недостатності
Інгібітори рецептора ІЛ-6	Блокада сигналінгу ІЛ-6	Підвищують ЛПНЩ, але не підвищують MACE порівняно з інгібіторами ФНП-α [13–16]	Контроль ліпідного профілю через 4–8 тижнів
Ритуксимаб	Деплеція CD20+ В-лімфоцитів	Нейтральний/сприятливий профіль; поліпшення ендотеліальної функції [15; 17–19]	Обмежена пряма доказова база
Абатацепт	Блокада костимуляції Т-лімфоцитів (CTLA-4-Ig)	Нейтральний/сприятливий профіль, без підвищення MACE [17; 20]	Обмежена кількість прямих порівнянь
JAK-інгібітори (компаратор, не бХМАРП)	Внутрішньоклітинне пригнічення JAK-сигналінгу; таргетний синтетичний препарат	Підвищений ризик MACE і ВТЕ в ORAL Surveillance, переважно в осіб з атеросклеротичним анамнезом; реєстри реальної практики – без значущої різниці [9; 33; 35]	Індивідуальна оцінка віку, куріння, атеросклерозу й тромбоемболічного ризику

Примітка. ФНП-α – фактор некрозу пухлини альфа; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; MACE – великі несприятливі серцево-судинні події; ВТЕ – венозні тромбоемболії.

тологів, показало, що застосування метотрексату асоціюється зі зниженням композитного кардіоваскулярного ризику на 30 % і ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності на 60 % незалежно від впливу на активність захворювання, що свідчить про наявність додаткових, не пов'язаних із суглобовим синдромом механізмів кардіопротекції [26]. Ретроспективне когортне дослідження F. Xie та ін. на основі даних Medicare (2006–2015 рр.) показало, що кардіопротекторний ефект метотрексату зберігається й у пацієнтів, яким одночасно призначають біологічну терапію, тобто ефекти метотрексату та бХМАРП можуть підсумовуватися [25]. Водночас важливим є контрольний факт: рандомізоване дослідження CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), проведене P. M. Ridker та ін. в популяції пацієнтів без РА з уже наявним атеросклеротичним ССЗ, не підтвердило кардіопротекторного ефекту низьких доз метотрексату в цій популяції [24]. Це розходження результатів між пацієнтами з РА та загальною кардіологічною популяцією підкреслює, що кардіопротекторний ефект метотрексату при РА, найімовірніше, реалізується саме через специфічне для аутоімунного запалення протизапальне підґрунтя, а не є універсальним фармакологічним ефектом, застосовним до атеросклерозу без супутнього системного автоімунного захворювання. Систематичний аналітичний огляд A. A. Mangoni та ін. узагальнює можливі молекулярні механізми цього ефекту, включаючи пригнічення прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6), поліпшення функції ендотелію та вплив на аденозинові рецептори судинної стінки [27].

Серед традиційних синтетичних ХМАРП окремої уваги заслуговує гідроксихлорохін, який, за даними систематичного огляду й метааналізу C. Rempenault та ін., асоціюється зі сприятливим метаболічним профілем – зниженням рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ, поліпшенням чутливості до інсуліну та зниженням ризику розвитку цукрового діабету 2 типу в пацієнтів із РА, що опосередковано може сприяти зниженню довгострокового кардіоваскулярного ризику, хоча прямих даних щодо впливу на тверді кардіоваскулярні кінцеві точки менше, ніж для метотрексату чи інгібіторів ФНП-α [28].

Клінічні імплікації та місце сучасних рекомендацій. Оновлена редакція рекомендацій EULAR щодо лікування РА (2025 update, оприлюднена в 2026 році) налічує 9 рекомендацій замість 11 у версії 2022 року [29; 39] і зберігає етапний підхід до терапії: метотрексат у поєднанні з короткочасними глюкокортикоїдами як стартова терапія, а за недостатньої відповіді впродовж 3–6 місяців – додавання бХМАРП; після досягнення стійкої ремісії можливе поступове зниження дози ХМАРП. В основу цієї редакції лягли окремі систематичні огляди ефективності та безпеки ХМАРП [40; 41]. Рекомендації прямо не ранжують конкретний бХМАРП чи таргетний синтетичний препарат за перевагою, натомість наголошують на необхідності враховувати безпеку, вартість і супутню патологію пацієнта, зокрема кардіоваскулярний профіль [39–41]; подібної позиції дотримується й настанова Американської колегії ревматологів 2021 року [34].

Розглянуті в цьому огляді дані обґрунтовують індивідуалізовану, а не універсальну ієрархію вибору терапії: у пацієнтів із суттєвими кардіоваскулярними факторами ризику інгібітори ФНП-α, тоцилізумаб та абатацепт можуть розглядатися як рівноцінні прийнятні варіанти, тоді як призначення JAK-інгібіторів потребує окремого зважування віку, статусу куріння,

атеросклеротичного анамнезу та ризику тромбоемболічних подій [9; 31–33]. Метотрексат за відсутності протипоказань доцільно зберігати в схемі лікування як препарат з окремим кардіопротекторним потенціалом. Ширші рекомендації EULAR щодо кардіоваскулярного ризику при ревматичних захворюваннях підкреслюють необхідність регулярного скринінгу факторів ризику, освіти пацієнтів і міждисциплінарної взаємодії ревматологів та кардіологів [1].

Висновки з дослідження. Вплив біологічної терапії на серцево-судинний ризик при РА є клінічно значущим, але неоднорідним і залежить від класу препарату. Інгібітори ФНП-α мають найбільш обґрунтовану доказову базу щодо кардіопротекторного ефекту; тоцилізумаб, ритуксимаб та абатацепт демонструють нейтральний або сприятливий профіль безпеки. Інгібітори янус-кінази, попри сигнал підвищеного ризику в дослідженні ORAL Surveillance, за новішими даними реєстрів реальної практики становлять підвищену небезпеку переважно для пацієнтів з обтяженим атеросклеротичним анамнезом, а не для всієї популяції РА. Метотрексат залишається важливим самостійним чинником кардіопротекції. Ці дані обґрунтовують необхідність індивідуалізованої стратифікації кардіоваскулярного ризику відповідно до оновлених рекомендацій EULAR (2025 update) перед призначенням та в процесі спостереження за пацієнтами, які отримують біологічну чи таргетну синтетичну терапію РА.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор не отримував фінансування або винагород, здатних вплинути на підготовку чи результати цієї роботи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2022;81(6):768-79. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.
2. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
3. Solomon DH, Curtis JR, Saag KG, Lii J, Chen L, Harrold LR, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: comparing TNF-alpha blockade with nonbiologic DMARDs. Am J Med. 2013;126(8):730.e9-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.016.
4. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
5. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371.
6. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum. 2007;56(9):2905-12. doi: 10.1002/art.22809.
7. Ljung L, Askling J, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson LTH; ARTIS Study Group. The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. Arthritis Res Ther. 2014;16(3):R127. doi: 10.1186/ar4584.
8. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(4):576-82. doi: 10.1136/ard.2010.129916.
9. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2022;386(4):316-26. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.
10. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of TofAcitinib in Routine Care Patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. Ann Rheum Dis. 2022;81(6):798-804. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221915.
11. Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, Zerbini CAF, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. Ann Rheum Dis. 2021;80(3):304-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218510.
12. Partalidou S, Patoulias D, Deuteraiou K, Avgerou P, Kitas GD, Tzitiridou-Chatzopoulou M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events and venous thromboembolism with JAK inhibitors versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. Mediterr J Rheumatol. 2024;35(Suppl 1):10-19. doi: 10.31138/mjr.171023.rof.
13. Giles JT, Sattar N, Gabriel SE, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2020;72(1):31-40. doi: 10.1002/art.41095.
14. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multi-database cohort study. Arthritis Rheumatol. 2017;69(6):1154-64. doi: 10.1002/art.40084.
15. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott AM, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178.

16. Kume K, Amano K, Yamada S, Hatta K, Ohta H, Kuwaba N. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. J Rheumatol. 2011;38(10):2169-71. doi: 10.3899/jrheum.110340.
17. Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG. The impact of newer biological disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular risk factors: a 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. PLoS One. 2015;10(6):e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709.
18. Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J, Wu Y, Del Puerto G, et al. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. J Am Heart Assoc. 2014;3(5):e001267. doi: 10.1161/JAHA.114.001267.
19. Kerekes G, Soltész P, Dér H, Veres K, Szabó Z, Végvári A, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2009;28(6):705-10. doi: 10.1007/s10067-009-1095-1.
20. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. Comparative risk of cardiovascular events with biologic and synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(4):561-76. doi: 10.1002/acr.23875.
21. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Rheumatology (Oxford). 2010;49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
22. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2011;108(9):1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
23. Sattin M, Towheed T. The effect of TNFα-inhibitors on cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: an updated systematic review of the literature. Curr Rheumatol Rev. 2016;12(3):208-22.
24. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. N Engl J Med. 2019;380(8):752-62. doi: 10.1056/NEJMoa1809798.
25. Xie F, Chen L, Yun H, Gerhold K, Curtis JR. Benefits of methotrexate use on cardiovascular disease risk among rheumatoid arthritis patients initiating biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol. 2021;48(6):804-10. doi: 10.3899/jrheum.200696.
26. Johnson T, Baker J, Roul P, Sayles H, Cannon G, Sauer B, et al. Methotrexate is associated with reduced cardiovascular risk in rheumatoid arthritis independent of disease activity modification [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019;71(Suppl 10).
27. Mangoni AA, Sotgia S, Zinellu A, Carru C, Pintus G, Damiani G, et al. Methotrexate and cardiovascular prevention: an appraisal of the current evidence. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2023;17:17539447231215213. doi: 10.1177/17539447231215213.
28. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):98-103. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.
29. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.
30. Abdulmajid B, Blanken AB, van Geel EH, Daams JG, Nurmohamed MT. Effect of TNF inhibitors on arterial stiffness and intima media thickness in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2023;42(4):999-1011. doi: 10.1007/s10067-023-06505-y.
31. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):119-29. doi: 10.1136/ard-2022-222259.
32. Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis. 2023;82(2):182-8. doi: 10.1136/ard-2022-222824.
33. Meissner Y, Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Zinke S, Tony HP, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic, biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: observational data from the German RABBIT register. RMD Open. 2023;9(4):e003489. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003489.
34. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(7):924-39. doi: 10.1002/acr.24596.
35. Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Rampes S, Patel V, et al. Venous thromboembolism risk with Janus kinase inhibitors: a meta-analysis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(5):779-88. doi: 10.1002/art.41580.
36. Kivitz A, Wells AF, Vargas JI, Baraf HSB, Rischmueller M, Klaff J, et al. Long-term efficacy and safety of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis: final results from the BALANCE-EXTEND open-label extension study. Rheumatol Ther. 2023;10(4):901-15. doi: 10.1007/s40744-023-00557-x.
37. Pugliesi A, Oliveira DGC, Filho VAS, Machado JO, Pereira AG, Bichuette JCS, et al. Cardiovascular safety of the class of JAK inhibitors or tocilizumab compared with TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and a traditional and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. Semin Arthritis Rheum. 2024;69:152563. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152563.

38. Yang L, Liu X, Yang G, Wu H, Li X, Xuan J, et al. Rheumatoid arthritis and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. PeerJ. 2026;14:e20568. doi: 10.7717/peerj.20568.
39. Smolen JS, Edwards CJ, Konzett V, Laskou F, Aletaha D, Caporali R, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2025 update. Ann Rheum Dis. 2026;85(6):991-1009. doi: 10.1016/j.ard.2026.01.023.
40. Konzett V, Laskou F, Smolen JS, Edwards CJ, Aletaha D, van der Heijde D, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2025 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2026;85(6):1039-54. doi: 10.1016/j.ard.2026.03.020.
41. Laskou F, Konzett V, Smolen JS, Edwards CJ, Aletaha D, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2025 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2026;85(6):1055-72. doi: 10.1016/j.ard.2026.02.024.

Дата першого надходження статті до видання: 23.07.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 24.08.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 09.11.2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0