

Часть II. Терапия ревматоидного артрита

Н.В. Демидова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Контакты: Наталья Викторовна Демидова natasha-demidova@mail.ru**Для ссылки:** Демидова НВ. Часть II. Терапия ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2013;(4):71–3.*Part II. Therapy for rheumatoid arthritis*

N.V. Demidova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Natalia Viktorovna Demidova natasha-demidova@mail.ru**For reference:** Demidova NV. Part II. Therapy for rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):71–3.**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2441>

В лекции проф. Ronald van Vollenhoven даны оценка различных подходов к терапии ревматоидного артрита (РА), комментарии к рекомендациям по его лечению синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и глюкокортикоидами (ГК), а также алгоритмам терапии. Эти рекомендации основаны на систематизированных обзорах литературы, посвященных синтетическим БПВП, ГИБП, ГК, стратегиям лечения, клиническим испытаниям, и собственном опыте автора.

Терапию следует назначать всем без исключения пациентам с РА, причем как можно раньше с целью достижения ремиссии заболевания.

Основные методы достижения цели:

- ранняя агрессивная терапия;
- активный контроль с обследованием каждые 3 мес до достижения цели;
- применение современных методов оценки ответа на терапию;
- длительная поддерживающая терапия для сохранения ремиссии.

Особого внимания заслуживает возможность раннего назначения ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) для достижения ремиссии РА до развития необратимых последствий заболевания и деструкции суставов.

С 2002 по 2008 г. в исследование SWEFOT [1] включено 487 пациентов с ранним РА (рРА, длительность ≤ 1 года). Продолжительность наблюдения – 24 мес. Всем пациентам при включении в исследование был назначен метотрексат (МТ) в дозе 20 мг/нед. Через 3–4 мес пациенты с DAS28 $\geq 3,2$ были рандомизированы на 2 группы: в одной группе пациентам одновременно назначали МТ, сульфасалазин (СУЛЬФ) и гидроксихлорохин (ГХ; «тройная терапия»), в другой проводили комбинированную терапию МТ и инфликсимабом (ИНФ).

У 147 из 487 пациентов достигнута низкая активность заболевания (DAS28 $\leq 3,2$), они продолжили терапию МТ в прежней дозе и наблюдались каждые 3 мес для определения активности заболевания. Предикторами хорошего ответа на монотерапию МТ были принадлежность к мужскому полу, небольшая длительность заболевания, невысокая активность болезни, оцененная по DAS28, низкий индекс HAQ, отсутствие вредных привычек, в частности курения [2].

Рентгенографию дистальных отделов кистей и стоп у 159 пациентов с рРА проводили в момент включения в исследование, через 12 и 24 мес. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовали метод Шарпа в модификации D. van der Heide (Sharp score – SHS, total score – T-SHS, erosion score – ES). Средние значения общего счета Шарпа [T-SHS (SD)] в момент включения в исследование, через 12 и 24 мес составили 4,79 (7,85), 8,58 (12,72) и 9,76 (13,59) соответственно ($p < 0,001$), средний счет эрозий (ES) – 1,91 (3,75), 3,41 (6,10) и 3,70 (6,30) соответственно ($p < 0,001$). Среднее увеличение T-SHS за 12 и 24 мес в целом по группе составило 3,69 (8,63) и 4,81 (10,11) соответственно. Статистически значимых различий в рентгенологическом прогрессировании в течение 24 мес между пациентами, получавшими монотерапию МТ [3,91 (6,72)], и пациентами из группы «тройной терапии» [7,40 (14,63)] не обнаружено. У пациентов группы «тройной терапии» отмечено более значимое рентгенологическое прогрессирование, чем у пациентов, получавших МТ+ИНФ [2,72 (4,55)] ($p = 0,06$). Общий счет эрозий через 24 мес был равен 1,82 (4,23); 2,42 (6,31) и 0,53 (3,03) у пациентов, получавших МТ, «тройную терапию» и МТ+ИНФ ($p = 0,06$ между группами) соответственно. Эти данные указывают на то, что по рентгенологическим показателям комбинированное лечение МТ+ИНФ дает более благоприятные результаты по сравнению с монотерапией МТ и «тройной терапией» при рРА.

Рентгенологическое прогрессирование через 24 мес отмечалось достоверно чаще у пациентов с более высокими лабораторными показателями активности (СОЭ и СРБ) в дебюте заболевания ($p < 0,001$).

В группе комбинированной терапии МТ+ИНФ 8 пациентов прекратили лечение в первые 12 мес, однако достоверные отличия в рентгенологическом прогрессировании по сравнению с продолжавшими лечение в соответствии с протоколом ($p = 0,95$) отсутствовали. Таким образом, в данном наблюдении положительное влияние ИНФ на рентгенологическую картину сохранялось в течение 1 года после его отмены.

J.K. de Vries-Bouwsta и соавт. [3] провели оценку различных подходов к терапии рРА. Сравнивали 4 схемы лечения пациентов, не получавших ранее активного базисного лечения:

- 1) последовательное назначение БПВП, начиная с МТ, и замена их в случаях недостаточной эффективности или

О Б З О Р Ы

Терапия рРА

А. Низкая активность заболевания	Шаг 1 (отсутствие факторов неблагоприятного прогноза)	1) МТ 25 мг/нед, или 2) плаквенил 200 мг/сут, или 3) СУЛЬФ 2,0 г/сут
Б. Средняя активность заболевания	Шаг 1 Шаг 2 Шаг 3	1) МТ 20–25 мг/нед+ПЗ 5–7,5 мг/сут, или 2) МТ 20–25 мг/нед в течение 8 нед, или 3) МТ 5 мг/нед+ПЗ 5–7,5 мг/сут+ингибиторы ФНО α (ИНФ, АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ) 1) МТ 25 мг/нед+СУЛЬФ 2,0 г/сут+плаквенил 200 мг/сут, или 2) МТ 25 мг/нед+ЛЕФ 20 мг/сут, или 3) МТ 25 мг/нед+ЦсА 1) МТ+АБЦ 2) МТ+РТМ 3) МТ+ТЦЗ
С. Высокая активность заболевания	Шаг 1 (наличие факторов неблагоприятного прогноза) Шаг 2	1) МТ 25 мг/нед+СУЛЬФ 2,0 г/сут+плаквенил 200 мг/сут+ПЗ 5–7,5 мг/сут, или 2) МТ+ПЗ+ингибиторы ФНО α (особенно при наличии ранних эрозий) 1) МТ+РТМ 2) МТ+АБЦ 3) МТ+ТЦЗ

Примечание. ЦЗП – цертолизумаб пэгол; ЭТЦ – этанерцепт; ГЛМ – голимумаб; ЛЕФ – лефлуноמיד; ЦсА – циклоспорин А; АБЦ – абатацепт; РТМ – ритуксимаб; ТЦЗ – тоцилизумаб.

плохой переносимости;

2) последовательное добавление БПВП к первично назначенному МТ;

3) одновременно назначение МТ, СУЛЬФ и преднизолона (ПЗ);

4) комбинированное назначение МТ+ИНФ.

Последняя схема оказалась наиболее эффективной. Кроме того, примерно у половины пациентов этой группы можно было отменить ИНФ и сохранить при этом низкий уровень активности болезни на фоне лечения только МТ.

В исследовании ОРТІМА [4], которое длилось 26 нед, участвовало 1032 пациента с активным РА. Пациенты рандомизированы на 2 группы: адалимумаб (АДА)+МТ (n=515) и плацебо+МТ (n=517). Через 6 мес наблюдения доля пациентов, достигших ремиссии, была почти в 2 раза больше в группе АДА+МТ (34%), чем в группе плацебо + МТ (16%; p<0,001). Доля пациентов с низкой активностью заболевания (DAS28<3,2) составила 47 и 26% соответственно (p<0,001). Продемонстрировано также торможение прогрессирования болезни по рентгенологическим признакам: через 26 нед в группе АДА+МТ рентгенологическое прогрессирование отсутствовало у 87% больных по сравнению с 72% пациентов группы плацебо+МТ (p<0,001). Исследование ОРТІМА показало, что при РА ранняя терапия МТ+АДА более эффективна, чем монотерапия МТ. У пациентов с хорошим ответом на МТ+АДА в течение 6 мес ГИБП можно было отменить, при этом у 50–80% больных достигнутое улучшение и торможение деструкции суставов сохранялись не менее 1 года.

Эти данные были подтверждены в исследовании OPERA [5], в котором сочетанное применение АДА+МТ (n=89) приводило к клинической ремиссии через 12 мес в 1,5 раза чаще, чем монотерапия МТ (n=91): DAS28<2,6 (по СРБ) у 74 и 49% пациентов соответственно (p=0,0011).

Можно сделать вывод, что при рРА терапия ингибиторами ФНО α высокоэффективна, приводит к значительному клиническому улучшению, в том числе к ремиссии заболевания, и торможению деструкции суставов.

Шведские рекомендации по терапии раннего ревматоидного артрита (по R. van Vollenhoven)

Факторы неблагоприятного прогноза РА:

- 1) наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду;
- 2) высокая активность заболевания (DAS28: высокий уровень СРБ);
- 3) рано появляющиеся рентгенологические признаки эрозий;
- 4) внесуставные проявления;
- 5) высокий индекс HAQ.

При подборе терапии (см. таблицу) следует принимать во внимание не только активность болезни, но и другие факторы – прогрессирование структурных изменений, сопутствующие заболевания и безопасность лечения. У пациентов, ранее не получавших БПВП и имеющих факторы неблагоприятного прогноза, возможно применение комбинированной терапии МТ и ГИБП. В случае недостаточной эффективности МТ и/или других синтетических БПВП, применяемых в комбинации с ГК или без них, рекомендуется начать терапию ГИБП. В соответствии с существующей практикой при отсутствии противопоказаний лечение следует начинать с назначения ингибитора ФНО (ИНФ, АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ), который должен применяться в комбинации с МТ. В случае неэффективности лечения первым ингибитором ФНО можно назначить другой ингибитор ФНО. В настоящее время большинство исследователей считают, что при необходимости отменить ИНФ оправдано назначение ЭТЦ либо АДА, и наоборот [6–8]. Такие замены обоснованы в тех случаях, когда причиной неэффективности какого-либо из этих препаратов может стать появление нейтрализующих антител к нему. Замена второго ингибитора ФНО при его неэффективности на третий нецелесообразна.

Таким образом, нужно констатировать, что биологическая терапия РА в корне изменила лечение этого заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Rezaei H, Saevarsdottir S, Geborek P et al. Evaluation of hand bone loss by digital X-ray radiogrammetry as a complement to clinical and radiographic assessment in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:79. DOI: 10.1186/1471-2474-14-79.
2. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M et al.; SWEFOT Trial Investigators Group. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):469–75. DOI: 10.1136/ard.2010.139212. Epub 2010 Dec 13.
3. De Vries-Bouwsta JK, Goekoop-Ruijterman Y, van Zeden D et al. A comparison of clinical and radiological outcomes of four treatment strategies for early rheumatoid arthritis: results of the BeST trial. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 1:S58.
4. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):64–71. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201247. Epub 2012 May 5.
5. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P et al.; OPERA study-group. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar 7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fannrheumdis-2012-202735>.
6. Haraoui B. Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis factor agent to another? *J Rheumatol.* 2004;31(6):1021–2.
7. Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S et al. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor α blockers can make sense. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1195–8.
8. Van Vollenhoven R. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):849–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2007.069872>.