

Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита

Каратеев Д.Е.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) основана на принципах ранней агрессивной терапии и тщательного контроля, которые суммированы в рекомендациях «Лечение до достижения цели». Эти принципы в развернутой форме отражены в проекте Рекомендаций по лечению РА Ассоциации ревматологов России (АРР). 24 рекомендации АРР представляет собой подробное изложение современных методов терапии РА, основанное на принципах доказательной медицины. Особого внимания требуют некоторые практические вопросы ведения больных РА. Сопоставление ряда рандомизированных исследований и собственного опыта в исследовании РЕМАРКА позволяют заключить, что назначение подкожной формы метотрексата (МТ) в начальной дозе 10–15 мг/нед с быстрым ее повышением до 20–30 мг/нед является оптимальным методом первой линии терапии РА. Серьезным вопросом является выбор периода, в течение которого необходимо принимать решение о подключении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при недостаточном ответе на МТ. Опыт, полученный в ряде клинических исследований, особенно в исследованиях этанерцепта, показывает, что для большинства пациентов достаточно 12 нед наблюдения. В первую очередь это важно при раннем РА. После достижения стойкой ремиссии разумной тактикой будет аккуратное снижение дозы ГИБП, хотя в перспективе возможна и полная отмена терапии («treatment holiday»).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; стратегия лечения; клинические рекомендации; генно-инженерные биологические препараты; метотрексат; этанерцепт.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; karateev@irramn.ru

Для ссылки: Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;(1):84–92.

Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics

Karateev D.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;

The current treatment strategy for rheumatoid arthritis (RA) is based on the principles of early aggressive therapy and tight control, which are summarized in «Treat-to-Target» recommendations. The draft RA treatment guidelines by the Association of Rheumatologists of Russia (ARR) reflect these principles in expanded form. Twenty-four ARR recommendations contain the detailed description of current treatments for RA, which relies on the principles of evidence-based medicine. Some practical issues for the management of patients with RA require special attention. The comparison of a number of randomized trials and the author's experience in the REMARCA study may conclude that subcutaneous methotrexate (MTX) in an initial dose 10–15 mg/week with its fast increase up to 20P30 mg/week is an optimal first-line therapy for RA. To choose the period within which a decision should be made on the incorporation of biologic agents (BA) in patients with an inadequate response to MTX is a serious matter. The experience gained in a number of clinical trials, particularly in those of etanercept, shows that a 12-week follow-up is sufficient in most patients. First of all, it is important for early RA. After achieving sustained remission, the reasonable tactics is to accurately reduce the dose of a BA although there may also be complete therapy discontinuation («treatment holiday») in the future.

Key words: rheumatoid arthritis; treatment strategy; clinical guidelines; biologic agents; methotrexate; etanercept.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; karateev@irramn.ru

For reference: Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis: Thorny issues. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):84–92.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>

Важность проблемы ревматоидного артрита (РА) для научной и практической ревматологии, социальный аспект этого тяжелого заболевания делают необходимым разработку детальных рекомендаций по ведению таких пациентов. Поскольку речь идет о хроническом заболевании и до сих пор фактически пожизненном приеме иммуносупрессивных препаратов, которые зачастую являются весьма дорогостоящими, стратегический подход к лечению обязателен. Такой подход, во-первых, обеспечивает наилучшие результаты, а во-вторых, позволяет предотвратить бессистемное назначение лекарственных препаратов, чреватое осложнениями и неоправданным расходом средств.

Современная стратегия ведения больных РА: общий взгляд и конкретизация

В основу современной стратегии лечения РА положены два основных принципа: 1) ранняя агрессивная терапия и 2) тщательный контроль ответа на нее. Первый принцип обоснован в 1990-е годы результатами наблюдений за когортами больных с ранним РА, когда было показано, что раннее начало терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) ассоциируется с более благоприятными исходами [1]. Второй принцип подкреплен результатами исследований начала 2000-х годов, таких как TICORA [2], убедительно доказавших превосход-

ство тщательного контроля с использованием заранее определенных целей, которых врач стремится достигнуть, и объективных комплексных методов оценки состояния пациента над рутинной практикой, под которой подразумевается отсутствие наблюдения за пациентом: больной сам решает, когда и зачем ему посещать врача (в этом случае большинство пациентов приходят на прием, только когда становится очевидным серьезное обострение болезни).

Большим шагом вперед стало появление международных рекомендаций «Treat to Target» (T2T) – «Лечение до достижения цели» [3], в которых суммированы стратегические подходы к лечению РА. И хотя принципы T2T, несомненно, сами по себе имеют ценность, для успешного применения на практике требуется наполнение их более конкретным содержанием, что можно сделать посредством клинических рекомендаций.

На принципах T2T основаны клинические рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) 2013 г. [4, 5] и многих национальных ревматологических организаций. Такие рекомендации T2T, как достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни, необходимость тщательного контроля состояния пациента ревматологом, использование валидированных индексов активности и других методов оценки, включены в проект последней версии российских клинических рекомендаций [6].

Проект Рекомендаций по лечению РА Ассоциации ревматологов России (АРР) 2014 г. (табл. 1) представляет собой подробное изложение современных методов терапии РА, основанное на принципах доказательной медицины. Отечественные рекомендации – настоящее руководство к действию, позволяющее обосновать врачебную тактику в большинстве случаев. В то же время клинические рекомендации должны постоянно обновляться, потому что практика ставит все новые задачи. В данной статье рассматриваются некоторые наиболее острые вопросы, связанные с необходимостью принимать терапевтические решения в конкретных ситуациях.

Метотрексат: важность подбора дозы и пути введения

Терапия метотрексатом (MT) уже много лет считается «золотым стандартом» лечения РА [7]. Современные принципы назначения MT и мониторинга его эффективности и безопасности достаточно подробно описаны в проекте рекомендаций по лечению РА АРР-2014 (см. табл. 1). В то же время на практике зачастую остается немало вопросов, касающихся оптимальных доз MT и др.

При назначении MT обязательно нужно учитывать особенности фармакокинетики препарата при различных путях введения. В настоящее время можно считать доказанным, что оптимальным в плане соотношения биодоступности и удобства применения при длительном лечении РА является подкожная (п/к) форма MT. Она существенно превосходит пероральные формы MT по фармакокинетическим параметрам при применении в дозе >15 мг/нед: при дальнейшем ее повышении при пероральном назначении фактического увеличения концентрации препарата в крови не происходит, в то время как при п/к введении наблюдается ее существенный рост вплоть до дозы 25–30 мг/нед [8].

В первом российском стратегическом исследовании РЕМАРКА [9] использована современная схема назначения п/к формы MT с быстрым повышением дозы с 10 до 20–

30 мг/нед в течение 4–6 нед. В настоящее время опубликованы результаты 12-месячного наблюдения больных в исследовании РЕМАРКА [10]. В этом исследовании диапазон доз MT составил 10–30 мг/нед. У 3/4 больных оптимальной была доза 20–25 мг/нед (рис. 1), при этом MT был отменен по разным причинам только у 9 (6,9%) больных. Назначение MT внутрь или внутримышечно до включения в исследование у 23 больных не оказало значимого влияния на результаты терапии.

Среди больных, которые изначально хорошо ответили на лечение п/к формой MT и поэтому оставались на монотерапии на протяжении всех 12 мес, цель терапии – низкая активность заболевания или ремиссия – была достигнута в 83,7% случаев, включая клиническую ремиссию по индексу SDAI в 55,1%, в то время как у пациентов, которые недостаточно ответили на MT и которым потребовалось добавление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), назкая активность заболевания и ремиссия были достигнуты лишь в 65,5 и 27,2% случаев соответственно ($p < 0,01$). Результаты терапии в отношении нормализации функции (снижение индекса HAQ до $\geq 0,5$ балла) также были существенно лучше в группе монотерапии MT (рис. 2).

Эти результаты прямо противоположны тем, которые обычно получают в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) при сравнении двух параллельных групп (MT и MT + ГИБП), когда комбинированная терапия всегда эффективнее. Это можно объяснить тем, что в РКИ при рандомизации в группу комбинированной терапии попадает значительное количество больных, которые потенциально хорошо ответили бы на MT и не нуждались в ГИБП. Кроме того, в РКИ, как правило, применялись лишь средние дозы MT перорально. Сопоставление результатов контролируемых и стратегических исследований показывает, что назначение п/к формы MT в начальной дозе 10 и даже 15 мг/нед с быстрым повышением до 20–30 мг/нед является оптимальным методом первой линии терапии РА.

Биологическая терапия: раньше или позже?

Клинические наблюдения [11] и опыт исследования РЕМАРКА показывают, что у значительной части больных РА (примерно у 50% при высокой активности болезни) все-таки возникает потребность в применении комбинированной терапии MT (либо другими БПВП) и ГИБП. При этом появляется закономерный вопрос: когда назначать ГИБП? При раннем РА или при РА в развернутой стадии [12]? На каком этапе принимать решение? Согласно клиническим рекомендациям, этот диапазон достаточно широк – от 3 до 6 мес и более.

В ряде публикаций [13–20] содержатся результаты сравнительных исследований ГИБП при раннем РА и РА в развернутой стадии (табл. 2). Эти работы представляют собой очень разные по дизайну исследования – РКИ, наблюдательные исследования, метаанализы, различаются и заключения авторов. В целом же необходимо отметить, что в проспективных исследованиях ГИБП при раннем РА были эффективнее, чем при его развернутой стадии, в отношении активности болезни и функциональных нарушений, а также рентгенологического прогрессирования.

Влияние на рентгенологическое прогрессирование является характерным для различных ГИБП. По обширным данным литературы [21], назначение ГИБП в комбинации и в монотерапии существенно снижает вероятность прогрес-

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Проект рекомендаций по лечению РА АРР-2014 [6]

1. Основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (уровень доказательности А), снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз (уровень доказательности С)
2. Лечение пациентов должно проводиться ревматологами (в виде исключения – врачами общей практики, но при поддержке ревматолога) с привлечением других специалистов (ортопеда, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С)
3. Пациентам следует рекомендовать регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта и, напротив, избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни – интеркуррентные инфекции, стресс и др. (уровень доказательности С)
4. Лечение РА основано на рациональном применении терапии, включающей НПВП, ГК, БПВП и ГИБП (уровень доказательности А)
5. Для уменьшения боли в суставах используют НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект (уровень доказательности А)
6. Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА (в том числе с высокой вероятностью РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес после появления симптомов поражения суставов (уровень доказательности В)
7. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 мес) и модифицировать ее в зависимости от активности заболевания (уровень доказательности А); оценка эффективности терапии должна основываться на стандартизированных индексах, включающих клинико-лабораторные признаки воспаления суставов, функциональное состояние и трудоспособность; прогрессирование деструкции следует оценивать каждые 6–12 мес при раннем РА и каждые 12 мес при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии независимо от ее клинической эффективности (уровень доказательности В/С)
8. МТ – препарат первой линии, должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (уровень доказательности А) и НДА при высокой вероятности развития РА (уровень доказательности С)
9. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), исследовать лабораторные параметры (общий анализ крови, уровень АСТ, АЛТ, альбумина, креатинина, глюкозы, липидов, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенологическое исследование грудной клетки (уровень доказательности С); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (уровень доказательности В)
10. Назначение МТ должно быть индивидуализированным. При отсутствии риска НР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым ее увеличением (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости терапии (уровень доказательности В)
11. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5–10 мг фолиевой кислоты в неделю не ранее чем через 24 ч после приема МТ (уровень доказательности А)
12. В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение уровня АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 мес; клиническая оценка НР обязательна во время каждого визита пациента (уровень доказательности С). Лечение МТ следует прервать, если концентрация АЛТ/АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза; возобновляют лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ, превышающем верхнюю границу нормы в 3 раза, следует скорректировать дозу МТ; при сохранении такого увеличения уровня АСТ/АЛТ после отмены МТ следует провести соответствующие диагностические исследования
13. При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (п/к) форму препарата (уровень доказательности В); у пациентов с высокой активностью РА, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с п/к формы препарата (уровень доказательности С)
14. При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой его переносимости следует назначить ЛЕФ или СУЛЬФ (уровень доказательности В); применение ГХ рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ (уровень доказательности В)
15. Назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих тщательного мониторинга (уровень доказательности А); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес после начала терапии)
16. Пациентам с ранним активным РА, имеющим факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии МТ, целесообразно назначать комбинированную терапию МТ и другими стандартными БПВП в сочетании с ГК или без ГК (уровень доказательности А)
17. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая п/к форму) либо комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить ГИБП (уровень доказательности А); до назначения ГИБП стандартные БПВП (включая п/к форму МТ) должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 мес; лечение ГИБП целесообразно начинать с ингибиторов ФНО α при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности D)

О Б З О Р Ы

18. Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (уровень доказательности А)
19. При плохой переносимости стандартных БПВП (включая п/к форму МТ) возможно проведение монотерапии ГИБП или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП (уровень доказательности В); препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ (уровень доказательности В)
20. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО α следует назначить ГИБП с другими механизмами действия – АБЦ, РТМ, ТЦЗ (уровень доказательности А), или другой ингибитор ФНО α (уровень доказательности В), или ТОФА (уровень доказательности В); у пациентов, не получавших МТ, следует назначить оптимальную дозу этого препарата (уровень доказательности С)
21. РТМ целесообразно назначать в качестве первого ГИБП пациентам с РА, серопозитивным по РФ и/или АЦБ, имеющим другие клинические (ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.) и/или лабораторные (антинуклеарный фактор) проявления аутоиммунной патологии или противопоказания для назначения ингибиторов ФНО α (злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и др.). Для поддержания эффекта необходимо проведение вторых курсов РТМ (возможно, в низких дозах) не ранее чем через 6 мес после предыдущего курса (уровень доказательности В)
22. В случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (уровень доказательности В/С)
23. При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 мес) после прекращения лечения ГК и ГИБП целесообразно обсудить возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (уровень доказательности D)
24. При выборе терапии необходимо учитывать характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний и безопасность терапии

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; НДА – недифференцированный артрит; НР – нежелательные реакции; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЛЕФ – лефлуномид; СУЛЬФ – сульфасалазин; ГХ – гидроксихлорохин; ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ТЦЗ – тоцилизумаб; АБЦ – абатацепт, РТМ – ритуксимаб; ТОФА – тофацитиниб; РФ – ревматоидный фактор; АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам.

сирования рентгенологически выявляемой деструкции в суставах кистей и стоп по сравнению с терапией МТ (табл. 3). Очевидно, что это наиболее важно при раннем РА, когда темпы деструкции часто бывают максимальными.

В многоцентровое РКИ AGREE [22, 23] было включено 509 больных ранним РА (<24 мес), прежде не получавших МТ. Пациенты рандомизированы на 2 группы: АБЦ 10 мг/кг + МТ либо плацебо (ПЛ) + МТ. После 12 мес лечения всех больных, которые ранее получали МТ + ПЛ, переводили на АБЦ + МТ и наблюдали до 2 лет.

Через 1 год достигли ремиссии по индексу DAS28 41,4% больных, получавших МТ + АБЦ, и 23,3% – МТ + ПЛ ($p < 0,01$), а после перевода больных с МТ + ПЛ на МТ + АБЦ к концу 2-го года наблюдения – 55,2 и 44,5% соответственно (преимущество больных, изначально получавших комбинированную терапию, сохранилось, однако стало статистически недостоверным). В то же время различия между группами по изменению рентгенологического общего счета Шарпа были достоверными как на 1-м (0,6 против 1,1; $p < 0,05$), так и на 2-м году наблюдения (0,8 против 1,8; $p < 0,001$), и даже увеличились. Это можно объяснить либо действием большей кумулятивной дозы АБЦ, либо более ранним его назначением в период, максимально значимый для развития деструкции.

Известный ревматолог Р. Емеру [24] считает, что причина формирования персистирующего течения РА

в эпоху биологической терапии – назначение ГИБП на слишком поздних этапах болезни. Он сравнивает результаты терапии ГИБП в классических РКИ, в которых участвовали больные, описанные как имеющие «ранний» РА, с длительностью болезни до 2–3 лет (т. е. реально – с ранней стадией РА), и в более поздних исследованиях, включавших пациентов с «очень ранним» РА (длительность болезни около 3–6 мес). В первом случае частота

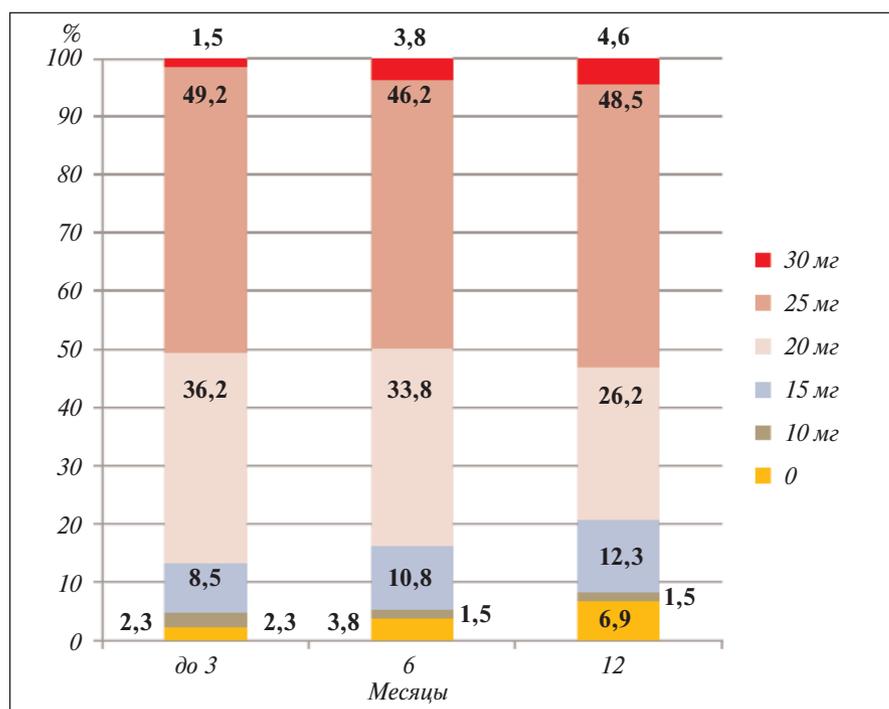


Рис. 1. Доза МТ в исследовании РЕМАРКА у больных (в %) при наблюдении до 12 мес [10]

ОБЗОРЫ

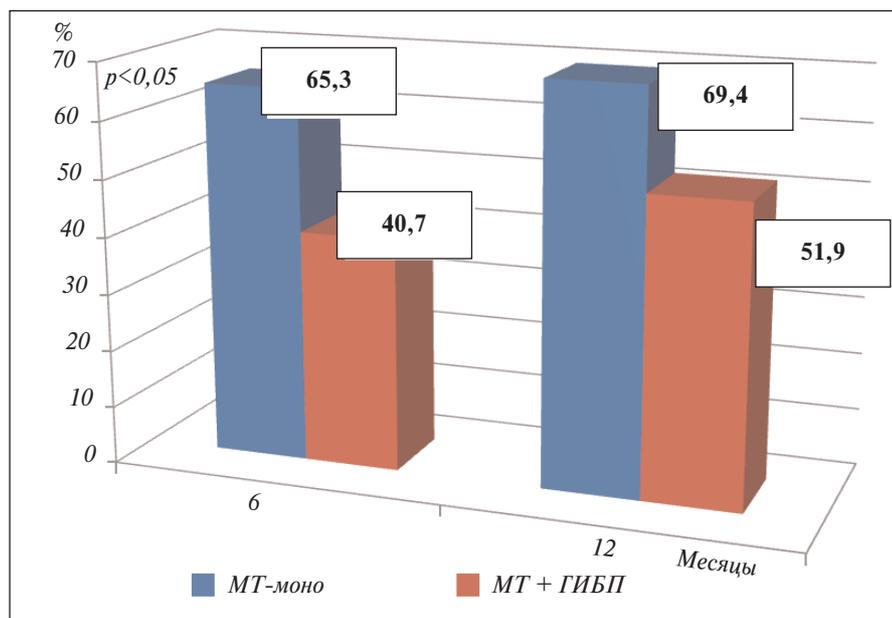


Рис. 2. Нормализация функции (HAQ<0,5) у больных (в %) в исследовании РЕМАРКА в зависимости от схемы лечения. MT-моно – монотерапия MT; MT + ГИБП – переход с монотерапии MT на комбинацию MT и ГИБП

разом, назначение ГИБП в большинстве случаев потребовалось в течение первых 12 нед лечения.

Возможность отмены или уменьшения дозы ГИБП после достижения клинической ремиссии

Этот вопрос принципиально решается положительно как в рекомендациях EULAR, так и в проекте российских рекомендаций [5, 7]. В то же время конкретная тактика для конкретного больного и конкретного препарата неясна. Каковы будут реальные результаты отмены терапии? На основании каких принципов проводить снижение дозы?

В табл. 4 приведены главные результаты основных исследований, в которых изучали возможность отмены ГИБП после достижения ремиссии или низкой активности заболевания. Показано, что после отмены ГИБП у большинства пациентов сохранялась низкая активность заболевания

достижения ремиссии составила 21,2–50%, во втором – 67–70,5%.

В исследовании РЕМАРКА [11] монотерапия п/к формой MT позволила добиться цели лечения у 49 (37,7%) больных. Всего ГИБП назначали 81 (62,3%) больному: АДА – 50, АБЦ – 21, цертолизумаба пэгол (ЦЗП) – 8 и ТЦЗ – 2. Длительность лечения в рамках протокола РЕМАРКА до назначения ГИБП составила 3 [3;6] мес. Среди пациентов, которым были назначены ГИБП, в течение первых 1–2 мес их получали 25,9% больных, в течение первых 3 мес – 33,3%, с 3-го по 6-й месяц – 22,2%, после 6 мес – 18,5%. Таким об-

разом [25–30] или ремиссия.

Типичны результаты РКИ HIT HARD [28], включавшего 172 больных ранним РА (<1 года), которые не получали ранее БПВП. Больных рандомизировали на 2 группы: MT 15 мг/нед + АДА 40 мг/2 нед либо MT 15 мг/нед + ПЛ. К концу 24 нед лечения ремиссии по индексу DAS28 достигли 47,9% больных, получавших MT + АДА и 29,5% – MT + ПЛ (p<0,05). После 24 нед лечения АДА был отменен (обе группы оставались на MT до 48 нед). К 48-й неделе ремиссия сохранялась у 47,9% больных, леченных MT + АДА, и 29,5% – MT + ПЛ (p<0,05). Рентгенологическое прогрессирование

Таблица 2. Исследования, в которых сравнивались результаты терапии ГИБП при раннем РА (рРА) и развернутой стадии РА (рсРА)

Исследование	Тип исследования, препарат, число больных, срок наблюдения	Основные результаты
S.W. Baumgartner и соавт. [13]	Открытое, ЭТЦ, 671, 3 года	При рРА отмечен лучший эффект в отношении функции (HAQ)
K.L. Hуrich и соавт. [14]	Регистр BSRBR, ИНФ, ЭТЦ, 2879, 6 мес	Нет различий
D. Jawaheer и соавт. [15]	Регистр DANBIO, ингибиторы ФНО, 1653, 2 года	При рРА чаще достигался ответ по критериям EULAR у мужчин
S. Jamal и соавт. [16]	РКИ DE019, АДА, 407, 1 год	При рРА чаще наблюдались ответ по ACR20, 50, 70, большее снижение HAQ, меньшее прогрессирование по TSS
Y. Yazici и соавт. [17]	Комбинация двух РКИ, АБЦ, 108 (рРА), 3 года	При рРА чаще достиглись ремиссия по DAS28-СРБ, ACR70 и значимое снижение HAQ
V. Escudero-Vilaplana и соавт. [18]	Наблюдательное, ингибиторы ФНО, 82, до 5 лет	При рРА чаще достиглась ремиссия по DAS28-СРБ
E. Favalli и соавт. [19]	Метаанализ: сравнение влияния ГИБП и MT на прогрессирование	ГИБП одинаково эффективны при рРА и рсРА
L. Barra и соавт. [20]	Метаанализ: оценка влияния ГИБП на функцию (HAQ)	Нет различий

Примечание. ЭТЦ – этанерцепт.

О Б З О Р Ы

оставалось достоверно менее выраженным в группе комбинированной терапии.

В исследовании OPTIMA [27] также наблюдалось сохранение эффекта в отношении рентгенологического прогрессирования и функции после отмены АДА.

В то же время частота рецидивов активности заболевания во всех исследованиях была достаточно велика, а период наблюдения был среднесрочным и, как правило, не превышал 1–2 лет.

Уроки клинических исследований этанерцепта

ЭТЦ – один из наиболее распространенных ГИБП в мире – был изучен в ряде исследований, касающихся рассматриваемых проблем.

В многоцентровое международное РКИ COMET (COmbination of Methotrexate and ETanercept) [31] было включено 542 больных ранним (до 2 лет) активным РА, прежде не получавших МТ: 274 больным назначали комбинацию МТ (в начальной дозе 7,5 мг/нед с постепенным ее повышением до 20 мг/нед) и ЭТЦ 50 мг/нед; 268 больным – МТ (с таким же режимом дозирования) и ПЛ. К 52 нед лечения низкая активность заболевания по DAS28 была достигнута у 41% больных при терапии МТ и у 64% – ЭТЦ + МТ, клиническая ремиссия – у 28 и 50% пациентов соответственно. «Функциональная ремиссия» (HAQ < 0,5 балла) наблюдалась у 39% больных при использовании МТ и у 55% – комбинированной терапии. «Рентгенологическая ремиссия» (изменение общего счета Шарпа менее чем на 0,5 балла) в течение 52 нед наблюдения отмечена у 80% пациентов, получавших ЭТЦ + МТ, и только у 59% больных, получавших МТ + ПЛ. Все различия были статистически достоверны. «Полная ремиссия» (сочетание клинической ремиссии, нормализации функции и отсутствия прогрессирования) наблюдалась к концу 1-го года исследования у 35% больных, находившихся на комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (против 20% у получавших ПЛ + МТ).

Интересны результаты субанализа результатов наблюдения пациентов в исследовании COMET, которые первоначально не ответили на терапию [32]. Часть из этих больных, которые в рамках протокола продолжили лечение, все-

Таблица 3. Вероятность рентгенологического прогрессирования на фоне терапии ГИБП (с МТ или без него) по сравнению с терапией МТ [21]

Препарат	ОШ	
	ГИБП + МТ против МТ	ГИБП-моно против МТ
ИНФ	0,19	–
ЭТЦ	0,35	0,61
ТЦЗ	0,39	0,50
АДА	0,41	0,57
ЦЗП	0,50	–
РТМ	0,57	–
ГЛМ	0,64	0,81
АБЦ	0,71	–

Примечание. ОШ – отношение шансов. ГИБП-моно – монотерапия ГИБП.

таки достигли ремиссии по DAS28 в течение 1 года наблюдения. Частота достижения ремиссии была ниже в группе монотерапии МТ и напрямую зависела от того, за какой период оценивалось отсутствие ответа (рис. 3). До 8–12 нед наблюдения сохранялся высокий шанс достижения ремиссии, если после этого срока ответа на лечение не было, то доля больных, достигших ремиссии при продолжении монотерапии МТ, составляла лишь 8–13%.

Большое практическое значение имеют исследования ЭТЦ, в которых проводилось снижение дозы препарата. При этом важным обстоятельством, очевидно, было то, что у ЭТЦ официально зарегистрированы 2 дозы – 25 и 50 мг. В исследовании PRIZE [29] больным ранним РА, не получавшим ранее МТ, была назначена комбинация МТ + ЭТЦ 50 мг/нед, 70,5% больных достигли ремиссии по DAS28. Пациенты, достигшие ремиссии, были рандомизированы на 3 варианта терапии: МТ + ЭТЦ в сниженной до 25 мг/нед дозе; МТ + ПЛ; ПЛ + ПЛ (т. е. полная отмена терапии). Ремиссия

Таблица 4. Основные исследования при раннем РА (рРА) с попыткой отмены ГИБП

Исследование	Популяция больных	Число больных, препарат	Основные результаты
BeST [25]	рРА < 2 лет	508 (120 –ИНФ)	У 64% пациентов удалось отменить ИНФ, из них у 56% сохранялась НАЗ >1 года (до 8 лет)
IDEA [26]	рРА без БПВП	55, ИНФ	У 24,5% больных удалось отменить ИНФ, у 78,6% (11 из 14) сохранялась ремиссия >6 мес
OPTIMA [27]	рРА < 1 года	466, МТ + АДА	Через 1 год у 66% пациентов сохранялась ремиссия после отмены АДА (против 86% без отмены)
HIT HARD [28]	рРА < 1 года через 6 мес	172, МТ + АДА или МТ + ПЛ	К 24 нед ремиссия по DAS28 отмечалась у 47,9 и 29,5% больных, после отмены – у 42,4 и 36,8%
PRIZE [29]	рРА без МТ	МТ + ЭТЦ МТ + ПЛ ПЛ + ПЛ	Ремиссия через 39 нед: МТ+ЭТЦ – у 63,5% больных, МТ+ ПЛ – у 38,5%, ПЛ – у 23,1%
EMPIRE [30]	НПА	110 на МТ + ЭТЦ или МТ + ПЛ	У 41,9% пациентов сохранялась ремиссия в течение 6 мес

Примечание. НАЗ – низкая активность заболевания; НПА – недифференцированный периферический артрит.

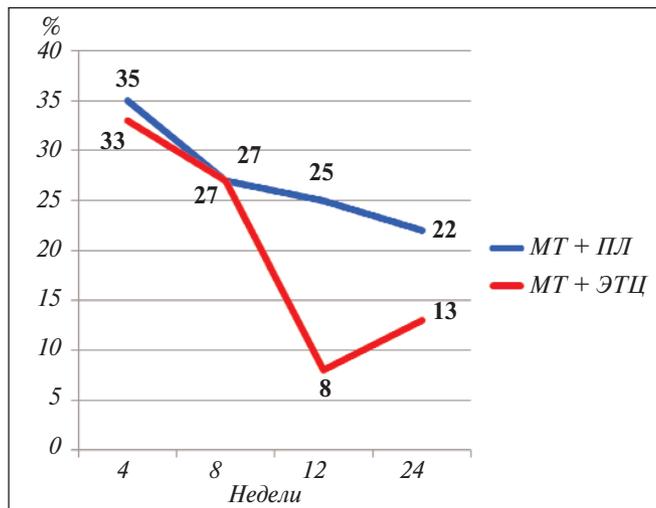


Рис. 3. Число больных (в %), достигших ремиссии к 12 мес в исследовании COMET: субанализ пациентов, не ответивших на лечение [32]

сохранилась у получавших MT + ЭТЦ 25 мг/нед в 63,5% случаев, монотерапию MT в 38,5% и ПЛ – в 23,1% случаев.

Большая группа пациентов (834 больных с ранней стадией РА) в исследовании PRESERVE [33] получали MT + ЭТЦ 50 мг/нед. Те из них, у кого была достигнута низкая активность заболевания по DAS28, на 36-й неделе были рандомизированы на 3 группы: 1) MT + ЭТЦ 50 мг/нед, 2) MT + ЭТЦ 25 мг/нед и 3) MT + ПЛ (отмена ЭТЦ). Результаты представлены на рис. 4. В группах больных, продолживших получать ЭТЦ в полной и сниженной вдвое дозе, достоверно чаще сохранялось достигнутое улучшение, чем у больных, у которых ЭТЦ был полностью отменен. Существенных различий между группами с разными дозами ЭТЦ не было, хотя следует отметить, что размер выборки больных в исследовании

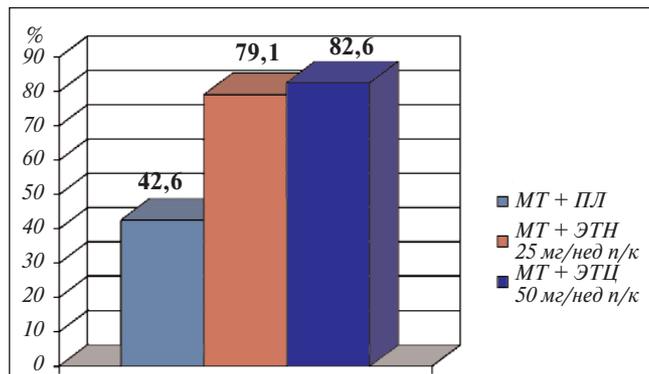


Рис. 4. Число больных (в %) в исследовании PRESERVE с сохранением низкой активности к 88 нед при снижении дозы ЭТЦ до 25 мг/нед (n=604) [33]

PRESERVE не давал возможности обнаружить достоверность этих различий.

Таким образом, имеются основания для того, чтобы после использования полной дозы MT (20–30 мг/нед), желательно в п/к форме, оценивать результаты лечения в течение относительно короткого времени (не более 12 нед) и принимать решение о необходимости назначения ГИБП в рамках комбинированной терапии. Особенно это важно у больных ранним РА, у которых можно добиться очень существенного сдерживания рентгенологической деструкции.

После достижения цели лечения (оптимально – стойкой клинической ремиссии) целесообразно попытаться снизить дозу ГИБП, как это делалось в исследованиях ЭТЦ. Вопрос об отмене ГИБП пока, видимо, следует считать открытым в связи с более низкой вероятностью сохранения ремиссии. Тем не менее результаты проведенных исследований позволили некоторым авторам [34] говорить о возможности достижения длительных перерывов в лечении («treatment holiday») без заметного риска серьезного обострения.

ЛИТЕРАТУРА

1. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):861–70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130. Epub 2013 Apr 9.
 2. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):987–94. doi: 10.1136/ard.2009.126748. Epub 2010 May 6.
 3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010

Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
 4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
 5. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis-2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22. (In Russ.)].

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>
 6. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all-russian public organization «Association of rheumatologists of Russia»-2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–494. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>.
 7. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита-2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология.

- 2012;51(приложение 1):1–24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis-2012: place of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(s1):1–24. (In Russ.)].
8. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1549–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228. Epub 2014 Apr 12.
9. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–26. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>
10. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>.
11. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):516–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577. Epub 2014 Jan 7.
12. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
13. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1532–7
14. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, et al. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1558–65. Epub 2006 May 16.
15. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex differences in response to anti-tumor necrosis factor therapy in early and established rheumatoid arthritis – results from the DANBIO registry. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):46–53. doi: 10.3899/jrheum.110548. Epub 2011 Nov 15.
16. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr;28(4):413–9. doi: 10.1007/s10067-008-1064-0. Epub 2008 Dec 9.
17. Yazici Y, Moniz Reed D, Klem C, et al. Greater remission rates in patients with early versus long-standing disease in biologic-naive rheumatoid arthritis patients treated with abatacept: a post hoc analysis of randomized clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 May–Jun;29(3):494–9. Epub 2011 Jun 29.
18. Escudero-Vilaplana V, Ramirez-Herraiz E, Trovato-Lopez N, et al. Influence on effectiveness of early treatment with anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(3):355–60.
19. Favalli E, Pregolato F, Biggioggero M, Meroni PL. The role of biologic agents in damage progression in rheumatoid arthritis: indirect comparison of data coming from randomized clinical trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Aug;4(4):213–23. doi: 10.1177/1759720X12449082.
20. Barra L, Ha A, Sun L, et al. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May–Jun;32(3):333–41. Epub 2014 Jan 24.
21. Jones G, Darian-Smith E, Kwok M, Winzenberg T. Effect of biologic therapy on radiological progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? *Biologics*. 2012;6:155–61. doi: 10.2147/BTT.S20659. Epub 2012 Jul 2.
22. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1870–7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
23. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1949–56. doi: 10.1136/ard.2010.145268
24. Emery P. Why is there persistent disease despite biologic therapy? Importance of early intervention. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):115
25. van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity scoresteered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1389–94. doi: 10.1136/ard.2010.147751. Epub 2011 Apr 24.
26. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):75–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440. Epub 2013 Aug 2.
27. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321–32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1. Epub 2013 Oct 26.
28. Detert J, Bastian H, Listing I, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
29. Emery P, Wiland P, Dudler J, et al. Reduced/withdrawn dose of etanercept-methotrexate therapy of early rheumatoid arthritis has a favourable impact on

patient-reported outcomes compared with MTX alone or placebo: The PRIZE Study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):765.

30. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1027–36. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882. Epub 2014 Mar 11.

31. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to

severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):375–82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.

32. Dougados MR, van der Heijde DM, Brault Y, et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: findings from a randomized study (COMET). *J Rheumatol*. 2014 Oct;41(10):1922–34. doi: 10.3899/jrheum.131238. Epub 2014 Aug 15.

33. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al.

Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):918–29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.

34. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2014 Dec;74(18):2129–39. doi: 10.1007/s40265-014-0323-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Уважаемые коллеги!

Журнал «СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ»

индексируется в следующих базах данных:

EBSCO, Directory of Open Access Journals, Ulrich's Periodicals Directory, NLM Catalog, NLM Locator Plus, ВИНИТИ, РГБ, Open Archives, WorldCat, Google Scholar, JournalTOCs.

Сайт журнала: <http://mrj.ima-press.net>