

Современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита

Р.М.Балабанова
ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАН, Москва

В изучении ревматоидного артрита (РА) в последнее десятилетие отмечается значительный прогресс, что в основном связано с разработкой и внедрением нового класса лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), воздействующих на основные звенья иммунопатологических нарушений, характеризующих это заболевание. В 2013 г. Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) подготовлены и опубликованы новые рекомендации по лечению РА [1]. Они подробно изложены в отечественной периодике с обсуждением ряда дискуссионных проблем [2].

Классификационные критерии РА

В основе современной стратегии ведения пациентов с РА лежат ранняя диагностика болезни и лечение до достижения цели – ремиссии или низкой активности. Для ранней диагностики РА (рекомендация 1) рекомендуется использовать классификационные критерии РА, разработанные европейскими и американскими ревматологами (критерии ACR/EULAR, 2010) [3]. Для постановки диагноза РА у пациента должно присутствовать 6 баллов из 10 возможных, при этом врач должен выявить у больного хотя бы один припухший сустав при исключении других заболеваний, которые могут сопровождаться воспалением суставов (системная красная волчанка, псориазический, реактивный артрит и др.); табл. 1.

Для верификации диагноза на ранней стадии существенную помощь оказывают ультразвуковое исследование мелких суставов кисти и запястья, магнитно-резонансная томография этих суставов, выявляющие воспаление и деструкцию значительно раньше, чем рентгенологическое обследование, а также исследование синовиальной жидкости и морфология синови.

Таблица 1. Классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 г. [3]

Клинические признаки (припухлость и/или болезненность суставов)	Баллы (максимально – 5)
1 крупный сустав	0
2–10 крупных суставов	1
1–3 мелких сустава	2
4–10 мелких суставов	3
>10 суставов (хотя бы 1 мелкий)	5
Иммунологические показатели (РФ, аЦЦП)	Баллы (максимально – 3)
Не выявлены	0
Слабопозитивны	2
Высокопозитивны (>3 норм)	3
Показатели воспаления (СОЭ, СРБ)	Баллы (максимально – 1)
Нормальные значения	0
Повышение СОЭ или СРБ	1
Длительность синовита	Баллы (максимально – 1)
<6 нед	0
>6 нед	1

Примечание. Суставы исключения – дистальные межфаланговые суставы; первые запястно-пястные и первые плюснефаланговые.

Оценка активности РА

Тактика ведения пациентов с РА в первую очередь зависит от активности РА, оцениваемой по клиническим, лабораторным показателям (табл. 2).

Врач при осмотре больного выявляет число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) из 28 суставов, включающих проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, плечевые, локтевые, коленные. ЧБС и ЧПС входят во все индексы активности и являются объективными показателями. Кроме того, включены такие показатели, как оценка активности болезни врачом (ООАВ) и общая оценка активности болезни больным (ООАБ). Из лабораторных показателей С-реактивный белок (СРБ) более информативен, чем скорость оседания эритроцитов (СОЭ), и является лучшим предиктором прогрессирования суставной деструкции. Простой индекс активности болезни (SDAI) суммирует ООАБ, ООАВ, ЧПС, ЧБС, СРБ.

Использование упрощенного по сравнению с индексом DAS 28 индекса активности SDAI основано на том, что этот показатель более строго отражает состояние ремиссии [4]. Следует отметить, что состояние ремиссии легче достичь при раннем РА. В развернутой стадии болезни конечной целью является достижение ее низкой активности.

Лечение до достижения цели – ремиссии или низкой активности (рекомендация 2) – основано на разработке более строгих критериев ремиссии (табл. 3) [5].

Важным фактором для достижения цели является тщательный контроль за эффективностью терапии (рекомендация 3). У пациентов с активным РА мониторинг эффективности следует проводить каждые 1–3 мес, если через 3 мес не наблюдается улучшения и через 6 мес не достигнута цель терапии – ремиссия/низкая активность, то следует модифицировать терапию. Если же цель достигнута, то мониторинг проводится реже – через 6–12 мес.

Стратегия первой линии лечения

«Метотрексат (МТ) следует рассматривать как основной компонент стратегии первой линии лечения активного РА» (рекомендация 4). Механизм действия МТ обусловлен инактивацией фермента дегидрофолатре-

Таблица 2. Оценка активности РА

Индекс	Низкая активность	Умеренная активность	Высокая активность
DAS 28	<3,2	>3,2 и <5,1	>5,1
SDAI	<11	>11 и <26	>26
CDAI	<10	>10 и <22	>22

Таблица 3. Критерии ремиссии РА ACR/EULAR 2011 г. [3]

ЧПС	≤1
ЧБС	≤1
Уровень СРБ	≤1 мг/дл
Общая оценка здоровья	≤1
SDAI	не более 3

дуктазы, что снижает образование пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Антипролиферативное действие МТ проявляется при использовании высоких доз, а противовоспалительное – при низких дозах за счет влияния на аденозиновые рецепторы.

Проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировало дозозависимость клинического эффекта МТ. При пероральном приеме МТ в дозе 10–25 мг в неделю абсорбция препарата в желудочно-кишечном тракте колеблется от 25 до 100%, а биодоступность – от 28 до 94%. Низкая биодоступность МТ может быть причиной недостаточного эффекта препарата при его пероральном приеме [6].

Ряд исследований показал, что МТ замедляет трансформацию раннего (недифференцированного) артрита в достоверный РА, особенно у позитивных пациентов, имеющих антитела к циклическому цитруллинированному белку (аЦЦП). Через 30 мес РА развился у 30% больных с сохраняющейся активностью процесса, леченных МТ в дозе 15 мг в неделю с последующей эскалацией дозы до 30 мг в неделю, против 53%, получавших плацебо [7].

Усиление эффекта МТ отмечено при добавлении низких доз преднизолона при раннем РА, что подтверждено более быстрым наступлением ремиссии, снижением скорости прогрессирования деструкции суставов, меньшим числом пациентов, у которых потребовалось переключение на комбинированную терапию ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) или на подкожное введение МТ [8].

В последние годы отмечена тенденция к более широкому использованию парентеральных форм МТ, особенно при необходимости использования высоких доз, что связано с большей биодоступностью и стабильностью МТ, а также накоплением длинных цепей глютаминизированных форм МТ в эритроцитах, что в свою очередь приводит к более выраженному подавлению синтеза пуринов.

Эффективность перехода с перорального приема на подкожное введение МТ доказана в ряде рандомизированных контролируемых исследований. В исследовании, проведенном J. Braun и соавт., пациентам с активным РА, ранее не получавшим МТ, назначали 15 мг в неделю перорально (1-я группа) либо подкожно (2-я группа). Через 16 нед при отсутствии эффекта пациенты 1-й группы переключали на подкожное введение МТ, а во 2-й – повышали дозу до 20 мг в неделю. Через 24 нед ответ по ACR 70 был у 41% больных на подкожном введении МТ и у 33% – при пероральном приеме. Частота умеренных/тяжелых нежелательных явлений была выше у больных на пероральном приеме препарата [9].

Данные о более выраженном эффекте подкожного МТ получены и в других исследованиях. Канадские исследователи сравнили эффект подкожного введения МТ более 20 мг в неделю в качестве первого препарата при раннем РА, пероральной формы МТ с другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). У больных, получавших МТ подкожно, частота ремиссий составила 50% против 31% через 6 мес и 80% против 40% – через 12 мес [10].

Важно отметить, что регулярный длительный прием МТ снижает частоту летальных исходов при РА на 70% [11]. Расширенный анализ роли МТ в лечении РА представлен в работе Е.Л.Насонова и соавт., в которой представлен тщательный анализ отечественных и зарубежных работ по эффективности монотерапии МТ и его комбинаций с БПВП/ГИБП [12].

При наличии противопоказаний для МТ или его ранней непереносимости препаратами первой линии могут быть лефлуномид или сульфасалазин (рекомендация 5). Лечение МТ можно проводить не только в виде монотерапии, но и в комбинации с другими БПВП –

Таблица 4. ГИБП и ингибиторы JAK-киназы, применяемые для лечения РА

Препарат	Мишень
Инфликсимаб Адалimumаб Этанерцепт Голimumаб Цертолизумаб	Ингибиторы ФНО- α
Тоцилизумаб	Ингибитор ИЛ-6-рецепторов
Абатацепт	Блокатор активации Т-лимфоцитов
Ритуксимаб	Анти-В-клеточный препарат
Тофацитиниб	Ингибитор JAK-киназы

Примечание. ИЛ-интерлейкин.

сульфасалазином и гидроксихлорохином (рекомендация 6). Возможны как последовательное присоединение этих препаратов, так и начало с «тройной» терапии, которая по эффективности не уступает комбинации МТ с ГИБП [13].

Что касается использования глюкокортикоидов (ГК) при РА, то «в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких (<7,5 мг/сут) доз в комбинации с одним или несколькими БПВП» (рекомендация 7), при этом отмена ГК должна осуществляться как можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения. Монотерапия ГК назначаться только в виде исключения, когда применение всех БПВП и ГИБП противопоказано. Внутрисуставное введение ГК не обсуждается, но их эффективность не вызывает сомнений, следует лишь помнить, что частое введение также может вызвать ГК-зависимость и осложнения, характерные для ГК: артериальную гипертензию, сахарный диабет, остеопороз и др.

При недостаточной эффективности МТ и/или других БПВП (с ГК или без них), особенно при наличии факторов неблагоприятного прогноза (высокая активность, раннее развитие эрозий, высокие показатели ревматоидного фактора – РФ и аЦЦП) следует рассматривать назначение ГИБП (рекомендация 8, 9). В Российской Федерации зарегистрировано несколько препаратов этого класса – моноклональных антител и рекомбинантных белков, подавляющих активность важных провоспалительных цитокинов, участвующих в иммуновоспалительных процессах при РА (табл. 4).

Если в предыдущих рекомендациях советуют начинать терапию с ингибиторов ФНО- α , то в последних таких ограничений нет, поскольку доказаны сходная эффективность и профиль безопасности всех ГИБП. В проведенных исследованиях не было выявлено преимущество монотерапии ГИБП, за исключением тоцилизумаба. Все ГИБП применяются в комбинации с МТ, который повышает эффективность ингибиторов ФНО- α за счет подавления иммуногенности этих моноклональных антител. Ограничением для использования ингибиторов ФНО- α является латентная форма туберкулеза, поэтому перед назначением этой группы ГИБП необходимо тщательное обследование пациента на возможность возникновения или обострения этой инфекции. Противопоказанием служат также вирусные гепатиты В и С, наличие хронических инфекций.

При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначить другой ГИБП. Так при неэффективности первого ингибитора ФНО- α можно перейти на терапию другим ингибитором ФНО- α или ГИБП с другим механизмом действия (рекомендация 10). Здесь важно отметить, что самое главное не столько выбор препарата, сколько соблюдение стратегии терапии РА [14].

Одним из последних препаратов, зарегистрированных в России, является тофацитиниб – ингибитор JAK-киназы, первый синтетический «таргетный» препарат для перорального приема при РА. Эффективность его и безопасность доказаны в ряде рандомизированных

плацебо-контролируемых клинических исследований [15]. В клинической практике препарат используется относительно недавно, поэтому требуется накопление данных по его безопасности, учитывая более частое возникновение герпетической и оппортунистической инфекции. Именно поэтому в рекомендациях несколько осторожно указывают, что «при неэффективности ГИБП следует рассмотреть возможность назначения тофацитиниба» (рекомендация 11).

Вопросы, которые остаются с момента внедрения ГИБП в практику, – длительность их применения и возможность отмены. За это время получены результаты исследований, в которых указывается на возможность сохранения ремиссии без ГИБП на фоне терапии МТ, особенно при раннем РА и своевременно начатой патогенетической терапии [16]. При развернутом РА сохранение ремиссии возможно при использовании низких доз ГИБП. Эксперты пришли к заключению, что «у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть возможность прекращения лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП» (рекомендация 12).

Относительно БПВП принято решение о целесообразности снижения дозы в случае достижения длительной стойкой ремиссии на основе согласованного решения пациента и врача (рекомендация 13). Отмена БПВП может спровоцировать обострение РА, особенно при развернутом заболевании.

Последняя рекомендация касается подбора терапии с учетом наличия коморбидных заболеваний и безопасности лечения. Известно, что высокая активность РА ассоциируется с повышенным риском кардиоваскулярной патологии; эффективная терапия, особенно МТ, снижает риск развития коморбидности и удлиняет продолжительность жизни пациентов [17]. В то же время чрезмерно активная терапия может привести к осложнениям. Именно поэтому «при подборе терапии необходимо учитывать не только активность РА, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность лечения» (рекомендация 14).

Купирование боли при РА

Рекомендации ACR/EULAR 2013 г. касаются двух групп препаратов – БПВП и ГИБП. Однако основным клиническим симптомом при РА, который заставляет обратиться пациента к врачу, является боль, для ее купирования при любой стадии болезни назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но не влияющие на основной патогенетический процесс – аутоиммунное воспаление и деструкцию суставов. НПВП назначают пациентам в минимально эффективной дозе, дальнейший прием и доза препарата могут варьироваться в зависимости от выраженности боли и воспаления, а также переносимости препарата. При выборе НПВП для каждого больного врач должен учитывать наличие сопутствующих заболеваний: гастропатии, кардиоваскулярные, астмоидные состояния и т.д. К сожалению, эта группа препаратов при высокой клинической эффективности может вызывать достаточно серьезные нежелательные явления, а именно – эрозивный процесс в разных отделах желудочно-кишечного тракта: пищеводе, желудке, кишечнике. НПВП могут способствовать повышению артериального давления, спровоцировать развитие бронхиальной астмы. При мониторинге пациентов, находящихся на патогенетической терапии, необходимо учитывать и влияние НПВП.

В России одним из наиболее широко применяемых ингибиторов циклооксигеназы-2 является нимесулид (Найз®), анальгетический эффект которого опосредован снижением активности ноцицептивной системы на пе-

риферическом и спинальном уровне. Центральная анальгетическая активность нимесулида зависит от ингибции как циклооксигеназы-2, так и NOS в спинном мозге, что подтверждено подавлением активации рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат-рецепторов) при воспалительной гипералгезии [16]. Преимущество нимесулида обусловлено не только его высоким противовоспалительным и анальгетическим действием, но и возможностью применения у пациентов с так называемой аспириновой астмой, низкой частотой развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [18].

Таким образом, соблюдение стратегии лечения РА, а именно ранней диагностики и рано начатой патогенетической терапии с тщательным контролем активности болезни позволит улучшить ее прогноз и предупредить инвалидизацию.

Литература

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013; DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 6 (51): 609–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 69 (2): 2569–81. DOI: 10.1002/art.27584
- Balsa A, De Miguel E, Castillo C et al. Superiority of SDAI over DAS 28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standart. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (4): 683–90. DOI: 10.1093/rheumatology/kep442. Epub 2010 Jan 4
- Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (3): 573–86. DOI: 10.1002/art.30129
- Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 51 (2): 1–24.

- Van Dongen H, Van Aken J, Lard L et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (5): 1424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22525>
- Weuers-de Boer K, Visser K, Heimans L et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis. (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (9): 1472–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
- Braun J, Kastner P, Flaxenberg P et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multi-center, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (1): 73–81. DOI: 10.1002/art.23144
- Bykerk V, Roue D, Thorne C et al. Increased remission rates in patients receiving early optimal doses of parenteral methotrexate vs other therapeutic strategies from a nationwide early rheumatoid cohort. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl. 3): 65.
- Wasco MCM, Dasgupta A, Hubert H et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 10: 3772.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 6 (51): 609–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>
- O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 307–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1303006. Epub 2013 Jun 11
- Sokka T, Pincus N. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet* 2009; 374 (9688): 430–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X
- Kauvalec P, Mikrut A, Wisniewska N et al. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (10): 1414–24. DOI: 10.1007/s10067-013-2329-9
- Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Guler-Yuksel M et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (2): 315–9. DOI: 10.1136/ard.2010.136556. Epub 2010 Nov 10
- Weslake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate in cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (2): 295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27
- Sandrini G, Proietti Cecchini A, Alfonsi E et al. The effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs of Today* 2001; 37 (Suppl. B): 21–9.
- Rabasseda X. Safety profile of nimesulide: ten years of clinical experience. *Drugs of Today* 1997; 33 (Suppl. 1): 41–50.

Синергизм диклофенака натрия и витаминов группы В в лечении симптомного остеоартроза

И.Г.Красивина¹, С.М.Носков¹, Л.Н.Долгова¹, Н.С.Молоткова¹, А.А.Лаврухина¹, Е.В.Батюгова², О.Л.Мельникова²

¹ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России;

²ГБУЗ ЯО Клиническая больница №9

Актуальность проблемы хронической боли

Международная ассоциация по изучению боли предлагает определять хроническую боль (ХБ) как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». Траектория времени при этом колеблется от 3 до 6 мес. К ХБ также могут быть отнесены повторяющиеся болевые состояния (головные, суставные боли и др.). Принципиальное отличие при этом заключается не столько во временном отрезке существования болевого синдрома, сколько в возникающих нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. При ХБ, даже при наличии соматического первичного очага, формируется дисфункция нервной системы, приобретающая устойчивые изменения нейрохимических процессов с нарушениями ионного равновесия и мембранного потенциала [1].

Вопросы адекватной и безопасной терапии ХБ сохраняют свою актуальность для современной медицины. Федеральный закон РФ №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» пунктом 4 статьи 19 регламентирует пациенту «право на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами».

В проспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании на трех популяциях общей практики в период с 1996 по 2005 г., исследована взаимосвязь между наличием болевого синдрома (в том числе боли в коленных суставах) и последующей смертностью от разных причин. Наблюдением были охвачены 4515 человек в возрасте старше 16 лет. Сообщали о наличии у них локальной ХБ 35,2% участников, а о присутствии распространенного болевого