



# Современные подходы к терапии ревматоидного артрита в свете обновленных рекомендаций EULAR-2022

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpozd@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Современные подходы к терапии ревматоидного артрита в свете обновленных рекомендаций EULAR-2022. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 48–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-48-55

*Рассмотрены обновленные рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (РА) с учетом последних достижений в этой области.*

*Международная рабочая группа представила пять основополагающих принципов и 11 рекомендаций, касающихся применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Сформулированы рекомендации по монотерапии, комбинированной терапии, стратегиям лечения (лечение до достижения цели) и постепенному снижению дозы при устойчивой клинической ремиссии. Особое внимание уделено аспектам безопасности, в том числе риску развития серьезных сердечно-сосудистых событий и злокачественных новообразований при использовании ГИБП и таргетных БПВП.*

*В целом обновленные рекомендации EULAR обеспечивают консенсус в отношении подходов к лечению РА, включая вопросы безопасности, эффективности и экономической целесообразности.*

**Ключевые слова:** *ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты, таргетные базисные противовоспалительные препараты, рекомендации по лечению*

**В** 2010 г. эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) разработали проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита (РА), в котором впервые была дана сводная характеристика безопасности существующих антиревматических препаратов и предложена стратегия их последовательного применения [1]. В связи с появлением на фармацевтическом рынке новых антиревматических препаратов рекомендации EULAR были пересмотрены и дополнены в 2013, 2016 и 2019 гг. [2–4].

Несмотря на то что в течение последних трех лет новые препараты для лечения РА не регистрировались, в 2022 г. возникла необходимость обновления существующих рекомендаций [5]. Это было продиктовано в основном двумя обстоятельствами. Во-первых, в 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США выпустило документ, содержащий новую информацию о риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований у пациентов, принимающих тофацитиниб (ТОФА) [6, 7].



Во-вторых, в последних обновленных рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) по ведению РА эксперты не советуют применять глюкокортикоиды (ГК), поскольку, по их мнению, потенциальный вред от ГК превышает ожидаемую пользу [8]. С учетом того что в настоящее время ГК широко используются в виде bridge-терапии в период аккумуляции эффекта стандартных базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в начале лечения РА с последующим быстрым снижением дозы [9], требуется повторное рассмотрение данного вопроса. Помимо этих двух аспектов большое внимание уделено вопросам безопасности применения отдельных групп препаратов, таких как ингибиторы янус-киназы. В результате обсуждения были сформулированы пять основополагающих принципов, касающихся общих аспектов лечения РА, и 11 рекомендаций, содержащих более подробную информацию. Указанные положения будут рассмотрены ниже.

### **Основополагающие принципы и комментарии к ним**

Пять основополагающих принципов лечения РА.

*А. Тактика лечения РА должна быть выбрана совместно ревматологом и пациентом и направлена на достижение наилучшего результата.* Формулировка этого принципа оставлена без изменений, то есть полностью соответствует положению рекомендаций 2019 г. Однако в сопроводительном тексте оригинального документа указано, что понятие «совместное решение» (shared decision) подразумевает признание важности предпочтений пациента при выборе тактики лечения.

*В. Выбранные методы лечения должны учитывать клинико-лабораторную активность заболевания, аспекты безопасности терапии и другие факторы, такие как коморбидность и быстрота прогрессирования структурного повреждения.* Этот принцип остался неизменным с 2016 г., однако в текущей редакции особо подчеркивается важность тщательного сбора анамнеза болезни и других данных о пациенте. *С. Ревматологи – это первоочередные специалисты, которые должны осуществлять ведение больных РА.* Несмотря на то что во многих странах мира количество сертифицированных ревматологов недостаточно для курации всех пациентов с РА или такие специалисты отсутствуют вовсе, а лечение больных ревматологического профиля осуществляют врачи общей практики (семейные врачи), было решено сохранить исходную формулировку этого принципа. Таким образом, он определяет важность специализированной помощи при РА, поскольку ревматологи имеют необходимые знания и опыт в отношении применения синтетических БПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе владеют информацией о профиле безопасности этих препаратов, а также в отношении лечения сопутствующих заболеваний.

*Д. С учетом гетерогенности патогенеза РА пациенту может потребоваться несколько антиревматических препаратов с различными механизмами действия, а также несколько последовательных схем терапии на протяжении всей жизни.* Этот принцип впервые был обозначен в качестве основополагающего в 2019 г. и одобрен в 2022 г. Постулируемый EULAR подход «лечение до достижения цели» (treat-to-target) предполагает как минимум 50%-ное снижение активности заболевания в течение трех месяцев и достижение основной цели лечения, а именно ремиссии при раннем РА или низкой активности болезни при длительно текущем заболевании, в срок до шести месяцев. Таким образом, целесообразно избегать слишком быстрого чередования схем лечения, поскольку для развития полного эффекта антиревматических препаратов может потребоваться несколько недель или месяцев.

*Е. При выборе терапии ревматологу необходимо учитывать высокие персональные, медицинские и общественные издержки, с которыми сопряжено лечение РА.* Следовательно, при аналогичной целесообразности применения двух антиревматических препаратов для конкретного пациента следует использовать тот, который экономически более выгоден. Это положение относится как к БПВП, так и к ГИБП. Экономическую выгоду необходимо рассматривать с общей точки зрения, поскольку она связана не только со стоимостью медикаментов, но и с больничными или социальными расходами и личными расходами пациента.

### **Рекомендации и комментарии к ним**

Рабочей группой были сформулированы 11 рекомендаций, то есть на одно меньше по сравнению с рекомендациями 2019 г. [9]. Рекомендации 1–5, а также 7 и 9 были оставлены без изменений, а в 11-й рекомендации объединены положения 11-й и 12-й рекомендаций 2019 г. Ниже представлена краткая характеристика каждой из них.

*Рекомендация 1. Лечение БПВП следует начинать, как только будет поставлен диагноз РА.* В свете недавних дискуссий об определениях «пре-РА» [10–12] обсуждался вопрос, ограничивается ли термин «диагноз РА» пациентами с полной картиной заболевания или также включает пациентов с подозрением на РА. Большинство экспертов отметили, что вся доказательная база лечения РА основывается на диагнозе (наблюдательные исследования) или классификации РА (рандомизированные контролируемые исследования – РКИ), поэтому данная рекомендация должна относиться к случаям РА с убедительной клинической картиной. Таким образом, в этот пункт не было внесено никаких изменений.

*Рекомендация 2. Лечение должно быть направлено на достижение устойчивой ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента.* Одним из главных обсуждаемых вопросов в данной области стал вопрос определения предпочтительной



цели терапии – ремиссия или низкая активность заболевания. При этом под устойчивой ремиссией или низкой активностью заболевания понимается сохранение этого состояния не менее шести месяцев. Рабочая группа пришла к соглашению о позиционировании ремиссии перед низкой активностью заболевания, поскольку у пациентов с ранним РА ремиссия является главной целью лечения. Однако в некоторых случаях низкая активность РА также может быть приемлемой терапевтической мишенью.

В этом контексте следует отметить, что, согласно мнению экспертов ACR/EULAR, актуальное определение ремиссии подразумевает пороговое значение общей оценки заболевания пациентом (patient global assessment – PGA) до 2 см по десятисантиметровой визуальной аналоговой шкале при сохранении не более одного припухшего и болезненного сустава и уровня С-реактивного белка не более 1 мг/дл [3, 13, 14].

Другой вопрос касался достоверности подсчета числа болезненных суставов и PGA в контексте фибромиалгии, нередко сопутствующей РА. Поскольку пациентам бывает трудно различить, какие из имеющихся у них симптомов обусловлены РА, а какие связаны с хронической распространенной болью, результаты оценки указанных показателей могут быть выше при сопутствующей фибромиалгии, что затрудняет оценку активности РА. В конечном итоге рабочая группа пришла к выводу о необходимости четко следовать пятому пункту предыдущих рекомендаций в отношении стратегии лечения до достижения цели, в котором говорится, что на выбор (составного) показателя активности заболевания и целевого значения должны влиять наличие сопутствующих заболеваний, особенностей пациента и рисков, связанных с приемом лекарств [4, 15]. Данная формулировка подразумевает наличие не только фибромиалгии, но и других факторов, например остеоартрита, влияющих на самочувствие пациента. Таким образом, при оценке эффективности терапии необходимо учитывать клинические нюансы в каждом отдельном случае, чтобы избежать как избыточного, так и недостаточно активного лечения РА. В этом контексте необходимо еще раз упомянуть важность основополагающего принципа С, поскольку именно ревматологи обладают достаточным уровнем квалификации, чтобы дифференцировать активность РА и фибромиалгию или другие потенциально искажающие картину факторы.

*Рекомендация 3. Требуется частый мониторинг состояния пациента при наличии активности болезни (каждые один – три месяца), в отсутствие улучшения в течение трех месяцев от начала лечения или достижения выбранной цели к шестому месяцу терапия должна быть скорректирована.* Данная рекомендация была оставлена без изменений относительно рекомендации 2019 г. Однако отмечена необходимость при оценке активности РА использовать те инструменты, которые содержат счет припухших суставов, в связи с чем подчеркивается важность экспертной оценки этого показателя.

*Рекомендация 4. Метотрексат (МТ) должен быть частью первой стратегии лечения.* В связи с этой и последующей рекомендацией (о назначении лефлуномида или сульфасалазина (СУЛЬФ) при противопоказаниях к применению МТ) обсуждался вопрос о применении гидроксихлорохина (ГХ). Согласно результатам РКИ [16], при оценке прогрессирования костной деструкции на фоне терапии СУЛЬФ и ГХ худший эффект отмечался в группе ГХ. Таким образом, ГХ можно применять у пациентов с ранним, легким течением заболевания, то есть в отсутствие неблагоприятных прогностических факторов, которыми противопоказаны или которые неудовлетворительно переносят три основных синтетических БПВП. Гидроксихлорохин также часто используется в комбинации синтетических БПВП, в частности МТ, СУЛЬФ и ГХ. В некоторых исследованиях было показано, что такая стратегия не дает каких-либо преимуществ и чаще вызывает побочные эффекты [17]. Поскольку тройная терапия по-прежнему применяется в качестве первой схемы лечения, термин «часть первой стратегии» был сохранен, несмотря на то что настоящая и предыдущая рабочие группы отдали предпочтение монотерапии МТ в сочетании с коротким курсом ГК. МТ следует использовать всегда, за исключением случаев непереносимости или наличия противопоказаний к его применению.

В результате обсуждения рабочая группа не пришла к единому мнению в отношении пути введения МТ. Что касается разовой дозы и эскалации, то при назначении достаточного количества фолиевой кислоты дозу МТ можно быстро повысить примерно до 25 мг/нед, что соответствует относительной дозе 0,3 мг/кг при весе около 80 кг. В Азии применяются более низкие недельные дозы.

*Рекомендация 5. У пациентов с противопоказаниями к применению МТ (или ранней непереносимостью) лефлуномид или СУЛЬФ следует рассматривать как часть (первой) стратегии лечения.* Данный пункт был оставлен без изменений относительно формулировки 2019 г., но с краткой ремаркой, касающейся термина «ранняя переносимость». Поскольку этот термин подразумевает отмену МТ и, следовательно, невозможность объективно оценить его эффективность, замена БПВП по-прежнему будет рассматриваться как первая стратегия с упором на ранние стадии заболевания. Таким образом, в качестве аналога термина «противопоказание» было решено оставить эту формулировку без изменений.

*Рекомендация 6. Краткосрочный прием ГК в виде разных режимов и путей введения возможен при инициации или замене сБПВП, однако доза ГК должна быть снижена вплоть до отмены настолько быстро, насколько это клинически обосновано.* По сравнению с формулировкой 2019 г. в формулировку данной рекомендации была добавлена фраза «вплоть до отмены». Поскольку ранее указанная рекомендация нередко трактовалась как обязательное использова-



ние МТ в сочетании с ГК, слово «краткосрочный» было поставлено в начале фразы и четко определены временные рамки – не более трех месяцев. В данной формулировке аналогично формулировкам 2019 г. и более ранних версий документа термин «сниженные дозы» всегда имел значение снижения дозы ГК до нуля, однако семантически этот термин часто интерпретировался как уменьшение дозы, а не полное прекращение приема лекарств.

Так, в исследованиях, в которых была предусмотрена схема уменьшения дозы и отмены ГК, 90% пациентов действительно прекратили прием ГК. При оценке через 24 месяца только 10% продолжали принимать ГК [18]. Однако, согласно результатам метаанализа индивидуальных данных пациентов, 10% из них продолжали использовать ГК, назначенные в виде bridge-схемы, через 6–12 месяцев [19]. В реальной клинической практике длительная терапия ГК проводится более чем у половины пациентов [20–22].

Таким образом, в обновленных рекомендациях сделан акцент на необходимости скорейшего прекращения приема ГК, в то время как невозможность отмены ГК из-за персистирующей активности заболевания рассматривается как недостаточная эффективность проводимой терапии сБПВП и необходимость ее корректировки в соответствии со стратегией лечения до достижения цели.

В то же время не вызывает сомнений эффективность комбинированной терапии ГК с сБПВП. В исследовании NORD-STAR было показано, что данная комбинация была не менее эффективна, чем комбинация цертолизумаба пэгол и МТ, а также комбинация тоцилизумаба (ТЦЗ) и МТ [23]. Результаты исследования указывают на сопоставимость эффективности комбинации сБПВП и ГК с эффективностью комбинации ГИБП и МТ, а именно на высокие показатели стойкой ремиссии по индексу активности болезни Крона (> 40%) через 24 недели.

Таким образом, шестая рекомендация была оставлена в силе с указанием на необходимость отмены ГК, как только это будет возможно.

При выборе схемы введения ГК предпочтение следует отдавать разовым парентеральным инъекциям или непродолжительным пероральным курсам с заранее спланированной схемой постепенной отмены в течение трех месяцев, то есть срока, в течение которого ожидается аккумуляция эффекта впервые назначенного сБПВП или их комбинации. Если по истечении трех месяцев пациент по-прежнему нуждается в дополнении ГК к сБПВП, данную схему лечения следует считать недостаточной и изменить. При добавлении ГИБП следует отменить ГК, поскольку такое сочетание не только излишне увеличивает продолжительность терапии ГК, но и связано с большим количеством нежелательных явлений, в частности развитием инфекций. Клиническая потребность в ГК в течение более чем четырех месяцев расценивается как неэффективность сопутствующего сБПВП.

В то же время, согласно результатам исследования GLORIA, терапия низкими дозами ГК в течение двух лет может быть не только эффективной, но и безопасной для пожилых пациентов [24].

Следует отметить, что серьезные нежелательные явления, ассоциированные с ГК (например, сердечно-сосудистые осложнения, инфекции, переломы), возникают после более чем пятилетнего применения. Таким образом, необходимы новые долгосрочные исследования безопасности ГК.

В целом рабочая группа определила термин «краткосрочное лечение ГК» как применение ГК в течение трех месяцев и менее, тогда как «долгосрочное» – в течение четырех – шести месяцев. Любое использование ГК более шести месяцев следует рассматривать как хроническое лечение ГК.

Важно отметить, что применение ГК в виде bridge-схемы рассматривается только при назначении или замене сБПВП, но не при назначении ГИБП либо таргетных БПВП (тБПВП).

Глюкокортикоиды также могут применяться с целью снятия обострения. При обострении в виде моноили олигоартрита может быть достаточным локальное использование ГК. При персистирующем полиартикулярном обострении следует пересмотреть базисную терапию.

*Рекомендация 7. Если цель лечения не достигнута с помощью первой стратегии (сБПВП), в отсутствие неблагоприятных прогностических факторов следует обсудить возможность назначения других сБПВП. Это положение оставлено без изменений по сравнению с положениями 2016 и 2019 гг.*

Еще один вопрос касался применения комбинаций сБПВП, в том числе тройной комбинации. Рекомендации EULAR не постулируют такую тактику, однако и не запрещают. Таким образом, в реальной клинической практике ревматологу предлагается принять оптимальное решение с учетом особенностей каждого отдельного пациента.

*Рекомендация 8. Если цель лечения не достигнута с помощью первой стратегии сБПВП, то при наличии неблагоприятных прогностических факторов следует добавить ГИБП, в качестве варианта янус-киназа с учетом соответствующих факторов риска. В рекомендациях 2019 г. с точки зрения эффективности и безопасности ингибиторы янус-киназы рассматривались наравне с ГИБП. Однако, исходя из опубликованных результатов исследования ORAL-Surveillance [7], в формулировку рекомендации были внесены изменения. В ходе исследования ORAL-Surveillance было установлено, что среди больных РА старше 50 лет с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) при применении ТОФА наблюдались большее число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений и более высокая частота злокачественных новообразований по сравнению с приемом ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО-α).*



Большинство членов рабочей группы высказали мнение о том, что данные о рисках, связанных с ТОФА, в настоящее время относятся только к пациентам из группы ССР, поэтому могут быть отслежены и учтены. В то же время рабочая группа не обнаружила доказательств более высокого риска при применении ТОФА по сравнению с использованием ингибиторов ФНО- $\alpha$  у пациентов без ССР. Нельзя также исключить, что аналогичный риск может сопутствовать другим препаратам из группы ингибиторов янус-киназ. Таким образом, необходимы разумное назначение ингибиторов янус-киназ и тщательная оценка рисков, а также информирование пациента и совместное принятие решения о тактике лечения.

Рабочая группа также обратила внимание на определения, упомянутые в рекомендациях Европейского агентства лекарственных средств: возраст старше 65 лет, курение в прошлом, другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, другие факторы риска злокачественных новообразований и факторы риска тромбоемболических осложнений [25]. Эти данные были добавлены в виде сноски к восьмой рекомендации.

Помимо обсуждения места ингибиторов янус-киназ в терапевтических стратегиях обсуждались также другие вопросы, в том числе – следует ли изменить формулировку «таргетные БПВП» на формулировку «ингибиторы янус-киназ-1/2» или «ингибиторы янус-киназы-1»? Большинство членов рабочей группы поддержали идею о том, что в настоящее время невозможно достоверно утверждать о наличии более высоких или более низких рисков у разных препаратов этой группы на основе их (теоретической) селективности.

**Рекомендация 9.** ГИБП и тБПВП должны быть назначены в комбинации с сБПВП; у пациентов, которые не могут использовать сБПВП в качестве компонента терапии, ингибиторы биологических эффектов интерлейкина 6 (ИЛ-6) и тБПВП могут иметь некоторые преимущества по сравнению с другими препаратами. Поскольку с 2019 г. не было получено новых убедительных доказательств в отношении монотерапии ГИБП или тБПВП по сравнению с комбинированной терапией, данное положение осталось без изменений. Подразумевается, что пациенты, достигшие этой стадии, обычно хорошо переносят МТ и не нуждаются в прекращении приема препарата из-за непереносимости. Более того, как неоднократно указывалось в предыдущих версиях рекомендаций, доза МТ может быть снижена до 10 мг/нед, что также демонстрирует преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [26, 27].

**Рекомендация 10.** Если терапия ГИБП или тБПВП была неудачной, то следует рассмотреть возможность назначения других ГИБП или тБПВП, при неэффективности терапии одним ингибитором ФНО- $\alpha$  или ингибитором рецептора ИЛ-6 пациенты

могут получить биологический агент с другим механизмом действия либо другой ингибитор ФНО- $\alpha$  или ингибитор рецептора ИЛ-6. Установлено, что сарилумаб способен заменить ТЦЗ. Он эффективен у пациентов, резистентных к ТЦЗ. Таким образом, рекомендацию 2019 г. можно расширить, включив в нее ингибиторы рецептора ИЛ-6, а не только ингибиторы ФНО- $\alpha$ , несмотря на то что для первых получены данные только наблюдательных исследований [28, 29], но не РКИ.

**Рекомендация 11.** После прекращения приема ГК и достижении пациентом устойчивой ремиссии можно рассмотреть вопрос о снижении дозы ГИБП/тБПВП и/или сБПВП. Эта рекомендация была составлена из двух последних рекомендаций 2019 г., а именно: «если пациент находится в устойчивой ремиссии после постепенного снижения дозы ГК, можно рассмотреть возможность постепенного снижения дозы ГИБП/тБПВП, особенно если это лечение сочетается с сБПВП» и «если пациент находится в стойкой ремиссии, можно рассмотреть вопрос о снижении дозы сБПВП».

Получены данные об отсутствии различий в клинических исходах при уменьшении дозы ГИБП/тБПВП в первую очередь. Ранее предлагалось начать с уменьшения дозы ГИБП в связи с экономическими причинами. Однако анализ показал, что общие траты на снижение дозы сБПВП в первую очередь по сравнению с уменьшением дозы ингибитора ФНО- $\alpha$  не различались [30]. Таким образом, предпосылкой последовательности, по-видимому, не существует, и этот вопрос можно оставить для совместного решения пациента и ревматолога. Важно, что снижение дозы с/тБПВП/ГИБП следует начинать только в том случае, если пациент находится в стойкой строгой (по критериям ACR/EULAR) ремиссии не менее шести месяцев. Было также отмечено, что исследования по снижению дозы оказались очень разнородными, поэтому потребуются определенная стандартизация со стороны регулирующих органов или профессиональных ревматологических сообществ.

### Обсуждение

Новая версия рекомендаций преимущественно сосредоточена на обсуждении новых данных о безопасности антиревматических препаратов.

Несомненным усовершенствованием можно считать меньшее количество рекомендаций. В 2010 г. было предложено 15 рекомендаций [1], которые поэтапно сокращались до 12 в 2019 г. и 11 в 2022 г.

Четкость и ясность формулировки каждого положения упрощает использование данной версии рекомендаций в клинической практике и снимает многие вопросы.

В рекомендации EULAR 2022 г. было внесено несколько принципиальных изменений. Первое изменение касается использования ГК в качестве терапевтического мостика при назначении сБПВП. В более



ранних версиях указывалось на целесообразность краткосрочного использования ГК с быстрым снижением дозы и прекращением их приема. Однако в новой версии эта тактика сформулирована четко и недвусмысленно. Эффективность ГК в качестве дополнения к СБПВП не подлежит сомнению, что было подтверждено в исследовании NORD-STAR: комбинация некоторых ГИБП и МТ не показала значительного клинического преимущества по сравнению с комбинацией ГК и МТ [23]. Следует отметить, что на сегодняшний день недостаточно данных для сравнения эффективности препаратов из группы ингибиторов янус-киназ и комбинации МТ с ГК. Эта задача обосновывает необходимость дальнейших исследований.

Второе изменение связано с возможностью назначения второго ингибитора рецептора ИЛ-6 после недостаточного ответа на первый [28, 29], что нашло отражение в десятой рекомендации.

Третье изменение – объединение 11-й и 12-й рекомендаций 2019 г., а также рассмотрение возможности постепенного снижения дозы препаратов у пациентов с устойчивой ремиссией [9].

Наиболее значительные изменения произошли в отношении восьмой рекомендации, в которой ранее предлагалось уравнивать ГИБП и тБПВП при выборе дальнейшей тактики в случае недостаточной эффективности комбинации МТ и ГК (исследование фазы II). Рабочая группа опиралась на результаты РКИ ORAL-Surveillance [7], в котором было выявлено повышение ССР и частоты злокачественных новообразований у получавших ТОФА по сравнению с применяемыми ингибитором ФНО-α. Этот вопрос особенно актуален с учетом встречающихся в литературе указаний на риск развития злокачественных новообразований при использовании ингибиторов ФНО-α и других ГИБП [31, 32], чего, однако, не наблюдалось при анализе данных регистров [33, 34]. Следует отметить, что повышенная частота нежелательных событий отмечалась у пациентов из группы высокого риска по сравнению с пациентами из группы низкого риска даже при лечении ингибиторами ФНО-α. В то же время даже в группе более высокого риска вероятность наступления неблагоприятных событий была выше у получавших ТОФА по сравнению с принимавшими ингибиторы ФНО-α [35]. Механизмы, приводящие к увеличению частоты кардиологических нежелательных явлений, дискутабельны, поскольку недавно завершённое аналогичное РКИ ENTRASTE не показало их увеличения при лечении ТЦЗ по сравнению с приемом ингибиторов ФНО-α [36]. Кроме того, ТОФА представляет собой неселективный ингибитор янус-киназ. Таким образом, остается актуальным вопрос о возможности экстраполяции полученных данных на другие (селективные) ингибиторы янус-киназ. В настоящее время продолжаются два исследования, результаты которых могут подвести

исследователей к ответу на этот вопрос [37, 38]. Однако они станут доступны только к середине текущего десятилетия.

Восьмая рекомендация ставит ингибиторы янус-киназ на тот же уровень, что и ГИБП, но только для тех пациентов, у которых были учтены факторы риска развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений или злокачественных новообразований, при этом решение о терапии должно быть принято после совместного обсуждения врача и пациента. Это означает, что у пациентов с РА при наличии факторов риска злокачественного новообразования или развития сердечно-сосудистого нежелательного явления предпочтение следует отдавать ГИБП, независимо от механизма их действия. Только в отсутствие обозначенных факторов риска ингибиторы янус-киназ можно рассматривать как альтернативу ГИБП. Оценка рисков проводится только по согласованию с пациентом. При этом больные должны быть проинформированы о преимуществах и рисках всех препаратов, а выбор лечения – основываться на совместном решении в соответствии с первым основополагающим принципом.

В обновленных рекомендациях рабочая группа не рассматривала вопросы курации пациентов с неэффективностью нескольких ГИБП и/или тБПВП. В то же время было дано определение рефрактерного или трудно поддающегося лечению РА [39] и обозначена необходимость разработки стратегии лечения этих пациентов [40]. Важно отметить, что, поскольку в настоящее время предикторы ответа на лечение у отдельных пациентов не определены, рабочая группа рекомендует применять стратегию «лечение до достижения цели», которая подразумевает последовательное переключение между возможными ГИБП/тБПВП.

## Заключение

Обновленная, пятая версия рекомендаций EULAR 2022 г. по лечению РА отражает прогресс в области ревматологии за последние десятилетия [41, 42]. Несмотря на непрерывный мониторинг, не подлежит сомнению необходимость регулярного анализа данных о новых препаратах, которые были одобрены для лечения РА или прошли успешные испытания фазы III клинических исследований, а также о новых проблемах, касающихся безопасности применения уже существующих антиревматических препаратов. Кроме того, требуется поиск более эффективных терапевтических стратегий. ☺

## Конфликт интересов

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7. Работа не имела спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.



## Литература

1. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (6): 964–975.
2. Aletaha D., Neogi T., Silman A., et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (9): 1580–1588.
3. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G., et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (3): 404–413.
4. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W.J., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (4): 631–637.
5. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A., 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.
6. Food and Drug Administration USA. Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib), 2021 // <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/initial-safety-trial-results-find-increased-risk-serious-heart-related-problems-and-cancer-arthritis/>.
7. Ytterberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (4): 316–326.
8. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (7): 1108–1123.
9. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (6): 685–699.
10. Molendijk M., Hazes J.M.W., Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? *RMD Open.* 2018; 4 (1): e000256.
11. Meehan G.R., Thomas R., Al Khabouri S., et al. Preclinical models of arthritis for studying immunotherapy and immune tolerance. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1268–1277.
12. Costenbader K.H., DiIorio M., Chu S.H., et al. Circulating blood metabolite trajectories and risk of rheumatoid arthritis among military personnel in the Department of Defense Biorepository. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (8): 989–996.
13. Studenic P., Smolen J.S., Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (10): 1702–1705.
14. Studenic P., Felson D., de Wit M., et al. Testing different thresholds for patient global assessment in defining remission for rheumatoid arthritis: are the current ACR/EULAR Boolean criteria optimal? *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (4): 445–452.
15. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (1): 3–15.
16. Van der Heijde D.M., van Riel P.L., Nuvér-Zwart I.H., et al. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet.* 1990; 335 (8688): 539.
17. Erhardt D.P., Cannon G.W., Teng C.-C., et al. Low persistence rates in patients with rheumatoid arthritis treated with triple therapy and adverse drug events associated with sulfasalazine. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019; 71 (10): 1326–1335.
18. Bergstra S.A., Sepriano A., Kerschbaumer A., et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): 81–94.
19. Van Ouwkerk L., Boers M., Emery P., et al. Individual patient data meta-analysis on continued use of glucocorticoids after their initiation as bridging therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; arid-2022–223443.
20. Curtis J.R., Jain A., Askling J., et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010; 40 (1): 2–14.e1.
21. Ocon A.J., Reed G., Pappas D.A., et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (12): 1522–1529.
22. Strangfeld A., Richter A., Siegmund B., et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (3): 504–510.
23. Hetland M.L., Haavardsholm E.A., Rudin A., et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ.* 2020; 371: m4328.
24. Boers M., Hartman L., Opris-Belinski D., et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (7): 925–936.
25. European Medicines Agency. Xeljanz (tofacitinib): increased risk of major adverse cardiovascular events and malignancies with use of tofacitinib relative to TNF-alpha inhibitors, 2021 // <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse-cardiovascular-events-malignancies-use-tofacitinib>.



26. Burmester G.-R., Kivitz A.J., Kupper H., et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1037–1044.
27. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R., et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (9): 1552–1563.
28. Emery P., van Hoogstraten H., Thangavelu K., et al. Subcutaneous sarilumab in patients with rheumatoid arthritis who previously received subcutaneous sarilumab or intravenous tocilizumab: an open-label extension of a randomized clinical trial. *ACR Open Rheumatol.* 2020; 2 (11): 672–680.
29. Tony H.-P., Feist E., Aries P.M., et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to Janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2022; 6 (1): rkac002.
30. Van Mulligen E., Weel A.E., Kuijper T.M., et al. Two-year cost effectiveness between two gradual tapering strategies in rheumatoid arthritis: cost-utility analysis of the TARA trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (12): 1550–1556.
31. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295 (19): 2275–2285.
32. Xie W., Yang X., Huang H., et al. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020; 50 (5): 930–937.
33. Askling J., Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20 (3): 334–339.
34. Strangfeld A., Pattloch D., Herzer P., et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (Suppl. 10): 342.
35. Charles-Schoeman C., Buch M.H., Dougados M., 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): 119–129.
36. Giles J.T., Sattar N., Gabriel S., et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (1): 31–40.
37. Eli Lilly and Company. A study of Baricitinib in participants with rheumatoid arthritis (RA-BRANCH), 2019 // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04086745>.
38. Eli Lilly and Company. A study of Baricitinib (LY3009104) in participants with rheumatoid arthritis (RA-BRIDGE), 2019 // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03915964>.
39. Nagy G., Roodenrijs N.M., Welsing P.M., et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (1): 31–35.
40. Nagy G., Roodenrijs N.M., Welsing P.M., et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (1): 20–33.
41. Kvien T.K. EULAR 75-year anniversary: commentaries on key ARD papers from 1947. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 751–752.
42. Smolen J.S. Greetings from the editor. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81: 748–750.

### Modern Approaches to the Treatment of Rheumatoid Arthritis in the Light of the Updated Recommendations of EULAR-2022

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Evgeniya S. Aronova, [eugpoz@mail.ru](mailto:eugpoz@mail.ru)

*The updated recommendations of EULAR are considered for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), taking into account the latest achievements in this field.*

*The International Working Group presented 5 fundamental principles and 11 recommendations concerning the use of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), glucocorticoids and biological DMARDs (bDMARDs). Recommendations on monotherapy, combination therapy, treatment strategies (treatment until the goal is achieved) and gradual dose reduction with sustained clinical remission are formulated. Safety aspects are considered, including the risk of serious cardiovascular events and the development of malignant neoplasms when using bDMARDs and synthetic targeted DMARDs. In general, the updated EULAR recommendations provide consensus on approaches to the treatment of RA, including issues of safety, efficacy and economic feasibility.*

**Key words:** *rheumatoid arthritis, glucocorticoids, biological disease-modifying antirheumatic drugs, targeted disease-modifying antirheumatic drugs, recommendations for treatment*