



НИИ
ревматологии
РАМН, Москва

Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию

Д. м. н., проф. Д.Е. КАРАТЕЕВ, к. м. н. Е.Л. ЛУЧИХИНА

Обсуждаются современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, принципы лечения до достижения цели (treat to target), дается обоснование ранней агрессивной терапии. Представлены данные, говорящие об особой роли генно-инженерных биологических препаратов для достижения ремиссии, на примере этанерцепта и других препаратов из группы ингибиторов ФНО-альфа.

В конце XX – первом десятилетии XXI в. достигнуты значительные успехи в терапии ревматоидного артрита (РА). Тем не менее это тяжелое воспалительное ревматическое заболевание остается одной из важнейших проблем научной и практической ревматологии. Распространенность РА достигает 0,5–2% от общей численности населения. Это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, появляющееся в первую очередь хроническим эрозивным артритом (синовитом), для которого характерно прогрессирующее течение с полиартикулярным поражением и вовлечением внутренних органов. У больных РА наблю-

даются ранняя инвалидизация и уменьшение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией на 3–7 лет [1–3]. Распространенность и тяжесть этой патологии, сложность патогенетических механизмов, гетерогенность клинических форм и течения заболевания делают его терапию серьезной задачей [4]. Кроме того, длительные когортные исследования и клинические наблюдения, анализ многолетней динамики активности и прогрессирования болезни, оценка исходов РА приводят к следующим основным выводам в отношении возможностей контроля над болезнью [4–12]:

■ РА – гетерогенное заболевание по клинико-иммунологическим

характеристикам, воспалительной активности и скорости прогрессирования деструктивных изменений;

- основными факторами, определяющими исход РА, являются выраженность и персистенция воспалительной активности;
- существует ранняя стадия болезни, когда лечение максимально эффективно;
- рано назначенная патогенетическая терапия позволяет в той или иной степени контролировать активность РА, включая возможность развития стойко низкой активности болезни и клинической ремиссии;
- различные методы патогенетической терапии могут обладать неодинаковым потенциалом в отношении торможения структурных нарушений.

Важнейшим компонентом прогресса в лечении РА стало внедрение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Если в конце XX в. целью лечения считались контроль над симптоматикой, снижение активности болезни, возможно – торможение прогрессирования деструкции суставов, то терапия ГИБП заставила их пересмотреть, поставив новую задачу до-



стижения клинической ремиссии у большинства пациентов [13, 14].

Основными принципами успешного лечения РА на основании данных крупного метаанализа [15] признаются:

- немедленное начало активной терапии после установления диагноза;
- активное ведение больного, тщательный контроль его состояния;
- подбор терапии при недостаточной эффективности.

Эти принципы основаны на достаточно большой доказательной базе. В то же время авторы метаанализа заключают, что наилучшая конкретная стратегическая схема лечения (последовательность назначения препаратов) не разработана.

В развернутом виде основные современные правила ведения пациентов с РА были представлены в 2010 г. в совместной международной программе Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatologists – ACR) Treat to target (T2T) – «Лечение до достижения цели» [16, 17]. В программе T2T не указываются конкретные методы лечения, но обозначены общие принципы и рекомендации по оптимальному ведению больных. Достигнутый консенсус основывается на данных, полученных при системном анализе литературы, описывающей стратегические терапевтические подходы, обеспечивающие наилучшие результаты. Последние положения были приняты в марте 2009 г., в их разработке участвовали 60 экспертов из 25 стран Европы, Северной и Латинской Америки, Японии и Австралии, а также представители пациентов. В рекомендации не упоминается никаких конкретных препаратов либо классов препаратов; первостепенное значение здесь придается терапевтическим стратегиям, нацеленным на улучшение помощи пациентам с РА.

Общие принципы T2T сформулированы следующим образом.

А. Лечение ревматоидного артрита следует проводить на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога.

В. Основная цель при лечении больного ревматоидным артритом – обеспечить максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья, путем контроля над симптоматикой, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функции и социальных возможностей пациента.

С. Подавление воспаления – важнейший способ достижения этой цели.

Д. Лечение до достижения цели с помощью оценки активности заболевания и соответствующего подбора терапии способствует оптимизации исходов при РА.

На основании общих принципов международной комитетом разработаны 10 рекомендаций T2T по лечению ревматоидного артрита до достижения цели, базирующихся на научных доказательствах и мнении экспертов.

1. Первичная цель лечения ревматоидного артрита – достижение состояния клинической ремиссии.

2. Клиническая ремиссия определяется как отсутствие признаков значимой воспалительной активности.

3. Хотя основной целью остается достижение ремиссии, на основании имеющихся научных данных допустимо считать приемлемой альтернативной целью лечения достижение низкой активности заболевания, особенно при стабильном состоянии и длительно протекающем заболевании.

4. До тех пор, пока не будет достигнута цель лечения, пересмотр лекарственной терапии необходимо осуществлять не реже 1 раза в 3 месяца.

5. Необходимо регулярно оценивать и документировать данные об активности заболевания:

у пациентов с умеренной/высокой степенью активности ежемесячно, у пациентов со стойко низкой активностью или в со-

В конце XX в. целями лечения ревматоидного артрита считались контроль над симптоматикой, снижение активности болезни, возможно – торможение прогрессирования деструкции суставов. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами заставила пересмотреть традиционные подходы, поставив новую задачу достижения клинической ремиссии у большинства пациентов.

стоянии ремиссии – реже (1 раз в 3–6 месяцев).

6. В каждодневной клинической практике для принятия решений о лечении необходимо использовать валидированные комплексные показатели активности заболевания, включающие оценку состояния суставов.

7. Помимо использования комплексных показателей активности заболевания, при принятии клинических решений необходимо учитывать структурные изменения и нарушения функции.

8. Желаемая цель лечения должна поддерживаться в течение всего течения заболевания.

9. На выбор (комплексного) показателя активности заболевания и целевых параметров могут повлиять сопутствующие заболевания, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с приемом лекарственных препаратов.

10. Пациент должен быть в достаточной степени информирован о цели лечения и запланированной стратегии для достижения этой цели под наблюдением ревматолога.



Таблица 1. Зарегистрированные в России для лечения РА биологические генно-инженерные препараты (ГИБП)

Мишень	Препараты
ФНО-альфа	Инфликсимаб (Ремикейд) Адалимумаб (Хумира) Этанерцепт (Энбрел) Цертолизумаба пэгол (Симзия)
В-лимфоциты (CD20)	Ритуксимаб (Мабтера)
Костимуляция (CD80, CD86, CD28)	Абатацепт (Оренсия)
ИЛ-6 (рецептор)	Тоцилизумаб (Актемра)

Для российской ревматологической практики особенно важны следующие принципы инициативы Т2Т [17]:

- нацеленность на сохранение качества жизни и социальной активности (в противовес зачастую имеющей место практике быстрого определения инвалидности);
- необходимость тщательного контроля над процессом лечения с использованием со-

- подтверждена необходимость как можно более активного подавления воспалительного процесса с целью достижения ремиссии, что стало возможным с внедрением генно-инженерных биологических препаратов;

- поддержание достигнутого улучшения при помощи целенаправленной терапии на протяжении всего заболевания (фактически – всей жизни больного), что диктует необходимость улучшения медикаментозного снабжения.

В отношении конкретных препаратов и схем лечения рекомендации основываются на данных крупных метаанализов. Касательно традиционных (синтетических) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), таких как метотрексат, лефлуноמיד и др., которые до сих пор являются основой патогенетической терапии РА, обоснованы следующие выводы [18]:

- метотрексат среди всех синтетических БПВП наиболее эффективен в отношении активности РА и структурных повреждений;
- лефлуноמיד близок к метотрексату по эффективности;
- сульфасалазин и соли золота (инъекционные) эффективны в отношении симптоматики и структурных повреждений;
- циклоспорин, гидроксихлорохин, миноциклин, такролимус

эффективны в отношении суставного синдрома;

- ауранофин и Д-пеницилламин не имеют строго доказанного превосходства над плацебо;
- циклофосфамид и азатиоприн повышают риск опухолей и инфекций.

Таким образом, систематический анализ подтвердил, что метотрексат заслуженно занимает позицию «золотого стандарта» патогенетической терапии РА и должен назначаться (при отсутствии противопоказаний) в качестве препарата первой линии БПВП.

Важным компонентом лечения РА остаются глюкокортикоиды. Известны следующие основные факты, касающиеся применения глюкокортикоидов при РА [19]:

- глюкокортикоиды эффективны в качестве бридж-терапии (то есть при относительно кратковременном назначении в низких и средних дозах на период до наступления терапевтического эффекта от действия БПВП либо при смене базисных препаратов);
- при раннем РА низкие дозы глюкокортикоидов ($\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон) могут уменьшать рентгенологическое прогрессирование;
- при развернутом и позднем РА дозы глюкокортикоидов ≤ 15 мг/сут способствуют снижению активности болезни;
- доза глюкокортикоидов может медленно снижаться по достижении успеха.

В настоящее время наиболее динамично развивающаяся группа антиревматических средств – ГИБП – представлена в России семью препаратами, имеющими различные механизмы действия и направленными против различных молекул-мишеней (табл. 1).

Наиболее длительно и широко применяющимися в ревматологии препаратами среди ГИБП являются ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), к которым относятся моноклональные антитела инфлик-

Ингибиторы ФНО-альфа традиционно считаются препаратами первого ряда биологической терапии, поскольку именно они (точнее, этанерцепт и инфликсимаб) были первыми в мире представителями ГИБП, и на сегодняшний день в отношении них имеется наибольшая доказательная база при ревматоидном артрите.

временных интегральных показателей активности болезни и, соответственно, повышение роли специалиста-ревматолога в системе оказания медицинской помощи;



симаб и адалимумаб, а также гибридная белковая молекула, содержащая растворимый рецептор ФНО-альфа – этанерцепт, и препарат, содержащий ПЭГилированный Fab-фрагмент антитела к ФНО-альфа цертолизумаба пэгол. Ингибиторы ФНО-альфа традиционно считаются препаратами первого ряда биологической терапии, поскольку именно они (точнее, этанерцепт и инфликсимаб) были первыми в мире представителями ГИБП, и на сегодняшний день в отношении них имеется наибольшая доказательная база при РА.

Согласно данным одного из последних систематизированных анализов [20], наиболее доказательными являются следующие данные по применению ГИБП при РА:

- эффективны при первичном назначении у больных, не получавших ранее метотрексат: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, абатацепт;
- эффективны у больных с недостаточной эффективностью метотрексата: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт;
- при недостаточном ответе на ингибиторы ФНО эффективен переход на ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт;
- переключение на другой анти-ФНО при недостаточном эффекте первого препарата из этой группы возможно, но менее подтверждено фактами;
- ингибиторы ФНО повышают вероятность инфекций.

Под эгидой Европейской Антивоспалительной Лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) в 2010 г. созданы новые клинические рекомендации по лечению РА [21]. Они так же, как программа T2T, содержат основные принципы и собственно рекомендации. Основные принципы сформулированы следующим образом:

- ревматологи – специалисты, которые первично занимаются больными РА;

- лечение больных РА должно быть направлено на наилучшие результаты и базироваться на совместном решении врача и пациента;

- РА – дорогое заболевание в отношении медицинских расходов и затрат, связанных со снижением производительности, оба обстоятельства должны рассматриваться лечащим ревматологом.

Рекомендации EULAR по лечению РА в краткой форме представлены ниже.

1. Как только больному устанавливается диагноз РА, ему сразу должно быть назначено лечение синтетическим БПВП.

2. Цель лечения – как можно более быстрое достижение ремиссии или низкой активности болезни у каждого пациента, если эта цель не достигается, необходим подбор терапии путем частого и непосредственного мониторинга (каждые 1–3 мес.).

3. Метотрексат должен быть частью первой стратегической схемы лечения у больных активным РА.

4. В случае противопоказаний к назначению метотрексата (или его непереносимости), следующие БПВП должны обсуждаться в качестве (первой) стратегии лечения: сульфасалазин, лефлуноид и соли золота (инъекции).

5. Для больных, ранее не получавших БПВП, рекомендуется монотерапия, а не комбинированная терапия синтетическими БПВП.

6. Глюкокортикоиды могут быть полезны в качестве первоначального метода терапии (кратковременного) в комбинации с синтетическим БПВП.

7. Если после первоначального назначения БПВП цель терапии не достигнута, при наличии факторов неблагоприятного прогноза (положительные тесты на ревматоидный фактор и антицитруллиновые антитела, раннее появление эрозий, быстрое прогрессирование, высокая активность болезни), должно быть обсуждено добавление ГИБП.

При отсутствии факторов неблагоприятного прогноза должно быть обсуждено переключение на другой синтетический БПВП.

При первичном назначении у больных, не получавших ранее метотрексат, эффективны такие препараты, как инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, абатацепт.

8. Больным, недостаточно отвечающим на метотрексат и/или другие синтетические БПВП, должны быть назначены ГИБП. Текущая практика состоит в назначении ингибитора ФНО-альфа, который должен комбинироваться с метотрексатом.

9. При неудаче (неэффективности или непереносимости) терапии первым ингибитором ФНО пациенту должен быть назначен либо второй ингибитор ФНО, либо препараты других классов – абатацепт, ритуксимаб или тоцилизумаб.

10. При рефрактерном тяжелом РА либо при наличии противопоказаний к ГИБП или указанным ранее синтетическим БПВП

Больным с недостаточной эффективностью метотрексата рекомендованы инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт.

может обсуждаться назначение следующих препаратов в монотерапии или комбинации с вышеуказанными средствами: азатиоприн, циклоспорин А, циклофосфамид.

11. Стратегии интенсивного лечения должны применяться у каждого пациента, в первую оче-



редь у больных с неблагоприятными прогностическими факторами.

12. Если больной находится в стойкой ремиссии, доза ГК должна быть снижена, возможно обсуждение снижения дозы ГИБП,

Согласно Европейскому консенсусу по биологическим препаратам, этанерцепт может применяться в качестве биологического препарата первого ряда, в том числе при раннем ревматоидном артрите.

особенно если эта терапия комбинируется с синтетическим БПВП.

13. В случае длительной устойчивой ремиссии может быть обсуждено осторожное титрование дозы БПВП, как общее решение врача и пациента.

14. У пациентов, имеющих факторы неблагоприятного прогноза и ранее не получавших БПВП, может быть обсуждено назначение метотрексата в комбинации с ГИБП (в качестве первой схемы лечения).

15. При подборе терапии, кроме активности болезни, должны учитываться такие факторы, как прогрессирование рентгенологических изменений, сопутствующие заболевания и соображения безопасности лечения.

Таким образом, можно видеть, что в клинических рекомендациях по лечению РА делается акцент на максимально раннее начало терапии сильнодействующими медикаментозными средствами, такими как метотрексат и ГИБП. При этом для пациентов, имеющих серьезный прогноз, признается возможным использование комбинации метотрексата и ГИБП в качестве первой схемы патогенетической терапии.

Сейчас особое внимание уделяется возможности достижения клинической ремиссии при РА как основной цели терапии, по крайней мере, при раннем РА [13, 16]. Возможности, открывающиеся в этом плане при раннем назначении комбинации метотрексата и ГИБП, могут быть ярко продемонстрированы на примере препарата этанерцепт (ЭТН). ЭТН – один из наиболее распространенных ГИБП в мире [22]. Согласно Европейскому консенсусу по биологическим препаратам [23], ЭТН может применяться в качестве биологического препарата первого ряда, в том числе при раннем РА. В отношении ЭТН проведены большие международные клинические исследования [24], включавшие сотни больных, в которых специально изучалось развитие клинической ремиссии на фоне биологической терапии РА.

Возможность индукции клинической ремиссии изучалась в многоцентровом международном исследовании COMET (COmbination of Methotrexate and ETanercept) [25, 26], которое было проведено на большой группе больных ранним РА. В это рандомизированное исследование было включено 542 больных ранним (до 2 лет) активным РА,

50 мг/нед; 2-я группа – 268 больных получали метотрексат (до 20 мг/нед) и плацебо. Продолжительность первого этапа лечения составила 52 недели. Основной конечной точкой исследования было достижение клинической ремиссии по критериям EULAR (то есть индекс активности DAS28 $\leq 2,6$ балла). До начала исследования 21% больных получали БПВП (но не метотрексат и не ГИБП), 49% – глюкокортикоиды и 74% – нестероидные противовоспалительные препараты.

К 52-й неделе лечения стойко низкая активность РА была достигнута у 41% больных на метотрексате и у 64% – на комбинации ЭТН и метотрексата, клиническая ремиссия (DAS28 $\leq 2,6$ балла) развилась у 28 и 50% пациентов соответственно. Нормализация функционального состояния (значение функционального индекса HAQ $< 0,5$ балла – так называемая функциональная ремиссия) наблюдалась у 39% больных на метотрексате и у 55% – на комбинированной терапии. Отсутствие рентгенологического прогрессирования (так называемая рентгенологическая ремиссия) в течение 52 недель наблюдения было отмечено у 80% пациентов, получавших ЭТН и метотрексат, и только у 59% боль-

Исследование COMET чрезвычайно важно тем, что оно демонстрирует большие возможности терапии ГИБП (в частности, этанерцептом) на ранней стадии болезни и превосходство комбинированной схемы лечения этанерцептом и метотрексатом над монотерапией метотрексатом как на первом, так и на втором году наблюдения.

ранее не получавших метотрексат. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – 274 больных получали комбинацию метотрексат (в дозе до 20 мг/нед) и ЭТН

ных, получавших метотрексат и плацебо. Все различия были статистически достоверны. У значительной группы больных ранним РА оказалось возможным достижение «полной ремиссии» (сочетание клинической ремис-

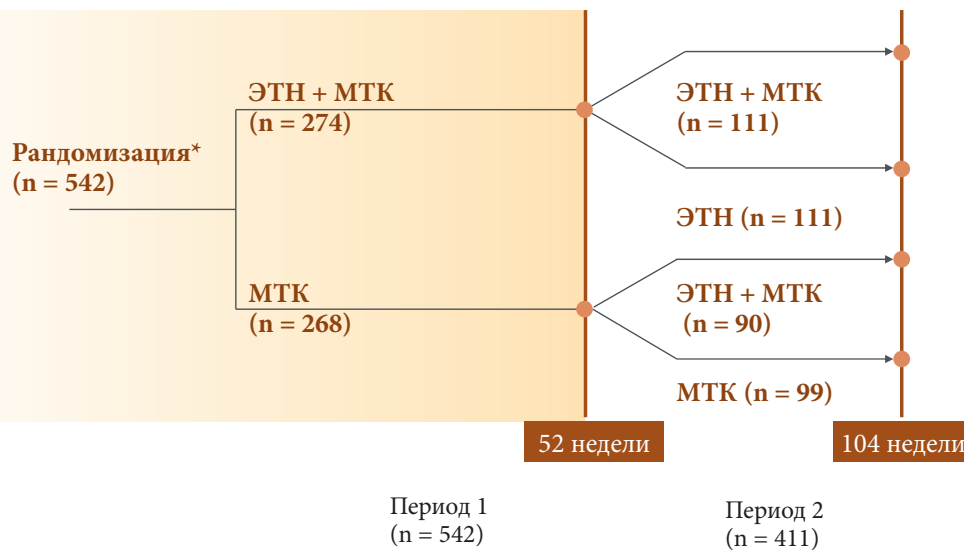


Рис. 1. Схема исследования COMET

* Рандомизация проведена только один раз и не раскрывалась как в 1-й, так и во 2-й год.

сии, нормализации функции и отсутствия прогрессирувания). Полная ремиссия наблюдалась к концу 1-го года исследования у 35% больных на комбинированной терапии ЭТН и метотрексатом (против 20% на плацебо и метотрексате). Частота серьезных нежелательных явлений (НЯ), частота отмен препаратов из-за НЯ и неэффективности, а также общая частота отмен препаратов были выше у пациентов, получавших метотрексат и плацебо, чем у больных, получавших активную терапию ЭТН. Не наблюдалось ни одного случая туберкулеза. Это подчеркивает ранее продемонстрированную во многих исследованиях высокую безопасность и хорошую переносимость ЭТН.

Таким образом, при назначении ранней агрессивной терапии комбинацией ЭТН и метотрексата (МТ) клиническая ремиссия была достигнута у 50% больных, функциональная ремиссия у 55% и рентгенологическая ремиссия у 80% больных, включая состоявшуюся полную ремиссию у 35% пациентов. Дополнительно проведенный анализ данных исследования COMET показал, что лечение комбинацией ЭТН + МТ достоверно уменьшало нетрудоспособность у работающих боль-

ных РА. Даже при пессимистической оценке больные, получающие ЭТН, теряют на 22 рабочих дня в год меньше, чем больные, получающие только МТ [26].

На втором этапе исследования COMET (второй год от начала терапии) пациенты были разбиты на 4 подгруппы (рис. 1): 1-я подгруппа – продолжившие терапию комбинацией ЭТН и метотрексата; 2-я подгруппа – перешедшие на монотерапию ЭТН; 3-я подгруппа – получавшие ранее метотрексат и плацебо и перешедшие на комбинацию ЭТН и метотрексата; 4-я подгруппа – продолжившие монотерапию метотрексатом. В 1-й подгруппе (продолживших лечение комбинацией ЭТН и метотрексата) к концу двухлетнего наблюдения частота клинической ремиссии составила 57%, среди продолживших лечение монотерапией метотрексатом (4-я подгруппа) – 35%. Среди больных, отменивших метотрексат и перешедших на монотерапию ЭТН (2-я подгруппа), частота клинической ремиссии осталась прежней (как на 1-м году лечения) – 50%. У больных 3-й подгруппы, перешедших с монотерапии метотрексатом на комбинацию метотрексата и ЭТН, наблюдался значительный рост доли пациентов, достигших клини-

ческой ремиссии – с 28% на 1-м году до 58% на 2-м году лечения.

Таким образом, исследование COMET чрезвычайно важно тем, что оно демонстрирует большие возможности терапии ГИБП (в частности, ЭТН) на ранней стадии болезни и превосходство комбинированной схемы лечения ЭТН и метотрексатом над монотерапией метотрексатом как на 1-м, так и на 2-м году наблюдения. Исследование COMET поддерживает концепцию ранней агрессивной терапии как

Исследование COMET поддерживает концепцию ранней агрессивной терапии как важнейшего метода достижения клинической ремиссии у больных ревматоидным артритом.

важнейшего метода достижения клинической ремиссии у больных РА. Необходимы большие регистровые и регулярные фармакоэкономические исследования для обоснования введения этой концепции в широкую клиническую практику. ☺

←Литература
С. 86