



АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Лечение ревматоидного артрита – 2017

Е.Л. Насонов

ФГБНУ “Институт ревматологии им. В.А. Насоновой” РАН,
кафедра ревматологии Института профессионального образования
ФГБОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова”, Москва

В статье рассматриваются современные подходы к лечению ревматоидного артрита (РА) в соответствии со стратегией “Лечение до достижения цели”, в том числе обсуждается роль глюкокортикоидов, базисных противовоспалительных препаратов, прежде всего метотрексата, и генно-инженерных биологических препаратов, обладающих различными механизмами действия. Основная цель лечения – достижение (и поддержание) ремиссии (при раннем РА) и/или низкой активности воспаления (при развернутом РА), позволяющих сохранить трудоспособность, качество жизни и снизить риск преждевременной смертности.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, лечение, глюкокортикоиды, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 4-10.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1,2]. РА является частым и одним из наиболее тяжелых заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. По данным официальной статистики в России зарегистрировано около 200 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным российского эпидемиологического исследования РА страдают более 700 тысяч человек, что соответствует распространенности РА в большинстве стран Европы. При отсутствии

адекватной терапии РА вызывает стойкую потерю нетрудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни в первую очередь за счет высокого риска развития коморбидных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, остеопороза, тяжелых инфекций, опухолей.

Основу лечения РА составляет медикаментозная противовоспалительная терапия, включающая использование широкого спектра препаратов, существенно различающихся по структуре, фармакологическим свойствам и механизмам действия. В последнее десятилетие для лечения РА специально разработано несколько инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител и рекомбинантных белков, блокирующих активность ключевых “провоспалительных” цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании (табл. 1) [3]. Применение ГИБП не только позволило существенно улучшить результаты лечения, но и расширить представления о механизмах развития и прогрессирования РА. Однако кардинальное изменение прогноза зависит не только от внедрения инновационных лекарственных препаратов, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (MT) и, вероятно, рационального применения глюкокортикоидов (ГК) [4].

Стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции “Лечение до достижения цели” (Treat To Target – T2T) [5] и конкретизирована в рекомендациях, подготовленных группой экспертов EULAR

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34А

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Другие зарегистрированные показания
<i>Ингибиторы ФНО-α</i>			
Инфликсимаб (ИНФ)	Химерные мАТ к ФНО-α	Ингибирование связывания ФНО с рецептором	БК, ЯК, АС, ПсА, бляшечный псориаз
Адалимуаб (АДА)	Человеческие мАТ к ФНО-α		
Голimumаб (ГЛМ)	Человеческие мАТ к ФНО-α	Ингибирование связывания ФНО с рецептором	АС, ПсА
Цертолизумаб (ЦЗТ)	Пегилированный Fab` фрагмент гуманизированных мАТ к ФНО-α		
Этанерцепт (ЭТЦ)	Гибридный человеческий ФНО рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека		Ювенильный идиопатический артрит, ПсА
<i>ГИБП с другим механизмом действия</i>			
Абатацепт (АБЦ)	Гибридный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2 и CH3 доменами IgG1	Ингибирование ко-стимуляции Т клеток	Ювенильный идиопатический артрит
Тоцилизумаб (ТЦЗ)	Гуманизированные мАТ к ИЛ-6 рецептору	Блокирование сигнализации ИЛ-6	Полиартикулярный и системный ювенильный идиопатический артрит
Ритуксимаб (РТМ)	Химерные мАТ к CD20 антигену В-клеток	Истощение В-клеток	АНЦА-ассоциированный васкулит

Примечание: мАТ – моноклональные антитела; CTLA-4 - cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, БК - болезнь Крона, ЯК - язвенный колит, АС - анкилозирующий спондилит, ПсА - псориазический артрит

по лечению РА [6,7] и раннего артрита [8] и Всероссийской общественной организации “Ассоциация ревматологов России” [9]. Предпосылками для ее реализации стало создание новых классификационных критериев РА [10], направленных на раннюю диагностику заболевания, критериев ремиссии [11], классификации противовоспалительных препаратов, используемых для лечения РА [12]. Современная стратегия фармакотерапии РА поддержана рекомендациями Американской коллегии ревматологов [13] и многими другими профессиональными ассоциациями ревматологов.

Основные принципы стратегии “Лечение до достижения цели” при РА включают следующие основные положения:

- Лечение РА следует проводить на основе тесного взаимодействия врача и пациента.
- Лечение БПВП должно начинаться как можно раньше, в рамках так называемого “окна возможности” (window of opportunity) – в течение первых 3-х месяцев от момента развития первых симптомов РА.

Основная цель лечения – достижение (и поддержание) ремиссии (при раннем РА) и/или низкой активности воспаления (при развернутом РА), позволяющих сохранить трудоспособность, качество жизни и снизить риск преждевременной смертности. У пациентов, находящихся в ремиссии (или имеющих низкую активность), функциональный статус, трудоспособность и прогноз заболевания (снижение риска преждевременной смертности) лучше, чем у пациентов, у которых сохраняется умеренная или высокая активность заболевания.

- Важнейший путь для достижения этой цели – подавление локального и системного воспаления с использованием противоревматических препаратов, обладающих различными механизмами действия.
- Тщательный подбор терапии, основанный на оценке

стандартизованных индексов активности заболевания в динамике (tight control), способствует достижению цели лечения.

Лечение пациентов должно проводиться врачом-ревматологом (в виде исключения врачом общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, специалисты по восстановительной медицине, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента. По данным ряда исследований функциональное состояние и прогноз у пациентов, находящихся под наблюдением у ревматологов, лучше, чем у врачей общей практики. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить негативное влияние коморбидной патологии на течение, эффективность фармакотерапии и прогноз заболевания. Пациентам следует рекомендовать избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта. Установлено, что курение, ожирение и пародонтит – факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения БПВП и ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-α, увеличения смертности, в том числе обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Лечение всеми противоревматическими препаратами может сопровождаться развитием нежелательных реакций (НР), которые ухудшают течение болезни и требуют быстрого выявления и коррекции [14,15]. Перед назначением противоревматических препаратов у пациентов с РА, наряду с оценкой активности воспалительного процесса и характера внесуставных (системных) проявлений, необходимо выявить потенциальные факторы риска НР фармакотерапии. К ним относятся мар-

керы (или факторы риска) хронических инфекций (туберкулез, инфекции, вызванные вирусами гепатита В и С, ВИЧ и др.), сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение функции почек, прием алкоголя, статус вакцинации, планирование беременности, вираж туберкулиновой пробы Манту.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Для уменьшения болей в суставах применяют НПВП, которые оказывают удовлетворительное симптоматическое (анальгетическое) действие. Однако поскольку НПВП не влияют на активность воспаления, прогрессирование деструкции суставов и могут вызывать тяжелые НР со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др., их применение должно быть ограничено. Выбор НПВП при РА определяется их безопасностью в отношении развития НР в большей степени, чем эффективностью.

Глюкокортикоиды (ГК)

Назначение и последующая терапия ГК при РА должны проводиться врачами-ревматологами [9]. При раннем РА лечение ГК следует проводить в комбинации с МТ (или другими БПВП) в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия), и коротким курсом при обострении заболевания в любой стадии РА. ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позднее, чем через 6 месяцев от начала терапии). Применение ГК в комбинации с МТ при РА позволяет повысить эффективность терапии по сравнению с монотерапией МТ и улучшить переносимость МТ [16-18]. Следует однако помнить, что длительный прием ГК сопровождается развитием НР, требующих профилактики и лечения. У всех пациентов с РА, принимающих ГК (в дозе >5 мг/сут более 3-х месяцев), должны проводиться профилактика (препараты кальция и витамина D) и, при необходимости, лечение (антиостеопоретическая терапия) глюкокортикоидного остеопороза.

Метотрексат и другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП)

Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес от момента появления симптомов поражения суставов. МТ – препарат “первой линии”, который следует назначать всем пациентам с диагнозом РА и больным с недифференцированным артритом (НДА), у которых имеется высокая вероятность развития РА [9,19,20]. 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, которую быстро увеличивают по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости. Следует иметь в виду, что применение МТ противопоказано

женщинам, страдающим РА и планирующим беременность. На фоне лечения МТ обязателен прием фолиевой кислоты (не менее 10 мг/нед), которую следует назначать не ранее, чем через 24 ч после приема МТ. При недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на подкожную форму препарата [21-23]. У пациентов с “активным” РА ($DAS28 \geq 5,1$), которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг/нед), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата. К факторам риска НР (в первую очередь “гепатотоксичности”) относятся отсутствие приема фолиевой кислоты, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия (гиперлипидемия, ожирение и сахарный диабет – факторы риска неалкогольного стеатоза печени), интеркуррентные инфекции, пожилой возраст, избыточное потребление алкоголя.

При наличии противопоказаний для применения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить лефлуномид (20 мг/сут) или сульфасалазин (3–4 г/сут). Применение гидроксихлорохина рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ. Сульфасалазин и гидроксихлорохин можно применять во время беременности.

У пациентов с активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии МТ (включая подкожную форму препарата) в максимальной эффективной дозе в течение не менее 3-х месяцев, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП (сульфасалазином и гидроксихлорохином) в сочетании с ГК или без ГК, которая во многих случаях не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и тофацитиниб

Терапию ГИБП рекомендуется назначать при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности) или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП. До назначения ГИБП или ингибитора JAK киназы (тофацитиниб) МТ (включая подкожную форму МТ) или МТ в комбинации со стандартными БПВП (сульфасалазин или сульфасалазин и гидроксихлорохин) должны применяться в адекватных дозах в течение не менее 6 месяцев. Развитие хотя бы “умеренного” эффекта (по критериям EULAR) через 3 месяца терапии может быть основанием для продолжения терапии стандартными БПВП в течение следующих 3-х месяцев [6,7]. Для увеличения эффективности лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ [24,25]. При наличии противопоказаний и плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) и других БПВП возможно проведение монотерапии ГИБП. Препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является

ТАБЛИЦА 2. Рекомендации по предотвращению и лечению НР, развивающихся на фоне лечения ГИБП [27]

Нежелательные реакции	Группы риска	Предотвращение и лечение	Комментарии
Иммунологические/аутоиммунные (волчаночноподобный синдром, периферическая нейропатия, аутоиммунный гепатит, интерстициальные заболевания легких и др.)	Все	Отменить ГИБП	Возможна иммуносупрессивная терапия
Гематологические (цитопения, венозный тромбоз)	Все	Умеренная цитопения не требует прерывания лечения; при тяжелой цитопении – отмена ГИБП	В последующем назначение другого ГИБП; при развитии венозного тромбоза назначить другой ГИБП, при необходимости антикоагулянтная терапия
Сердечно-сосудистые	Сердечно-сосудистые факторы риска, возраст старше 60 лет	Отменить ГИБП; в дальнейшем назначить другой ГИБП	Не назначать ингибиторы ФНО- α пациентам с ХСН (III-IV функциональный класс)
Легочные (интерстициальные заболевания легких и ХОБЛ)	Пациенты с заболеваниями легких	Отменить ГИБП; в дальнейшем назначить другой ГИБП	-
Желудочно-кишечные (увеличение печеночных ферментов, перфорация кишечника)	Заболевания печени и дивертикулит кишечника, лечение тоцилизумабом	Не назначать тоцилизумаб	-
Кожные (псориаз, кожный васкулит)	Все	“Переключение” на другой ГИБП	-

тоцилизумаб [26].

При недостаточной эффективности первого ГИБП (отсутствие ремиссии через 6 месяцев терапии) следует “переключить” (switch) пациента на прием другого ГИБП. Если в качестве первого ГИБП применялись ингибиторы ФНО- α , то следует назначить ГИБП с другим механизмом действия (абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб), другой ингибитор ФНО- α или ингибитор JAK тофацитиниб. При недостаточной эффективности второго ГИБП в качестве терапии третьей линии целесообразно назначение тофацитиниба.

Противопоказаниями для назначения ГИБП являются активные инфекции (включая кожные), сепсис, тяжелые инфекции (туберкулез, гепатит В и С, ВИЧ); гиперчувствительность к белковому компоненту ГИБП или другим компонентам раствора (все ГИБП); иммунодефицитные состояния, например, гипогаммаглобулинемия, низкое количество CD4 и СВ8 лимфоцитов (в первую очередь при планировании назначения ритуксимаба); увеличение активности АЛТ и АСТ более чем 5 раз по сравнению с верхней границей нормы (в первую очередь при планировании назначения тоцилизумаба и инфликсимаба); выраженные гематологические нарушения: снижение числа лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, абсолютного числа нейтрофилов $<2 \times 10^9/\text{л}$ (в первую очередь при планировании назначения тоцилизумаба и инфликсимаба); рассеянный склероз в анамнезе (в первую очередь при планировании назначения ингибиторов ФНО- α); системная красная волчанка в анамнезе, увеличение титров антинуклеарного фактора (в первую очередь при планировании назначения ингибиторов ФНО- α); умеренная/тяжелая застойная сердечная недостаточность (III-IV классы по NYHA) (в первую очередь при планировании назначения ингибиторов ФНО- α); онкологические заболевания (за исключением немеланомного рака кожи) в анамнезе (в течение последних 10 лет) (все ГИБП).

Нежелательные реакции при терапии ГИБП

Наиболее характерными НР, связанными с лечением ГИБП, являются инфузионные реакции и тяжелые инфекции, включая реактивацию латентной туберкулезной инфекции, а также постинъекционные реакции при подкожном введении ГИБП [15,27]. Риск реактивации латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП наиболее высокий на фоне применения инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба и цертолизумаба, умеренный – при лечении этанерцептом, абатацептом и тоцилизумабом и низкий – ритуксимабом. К факторам риска инфекционных осложнений относятся наличие коморбидных заболеваний (хронические заболевания почек и легких), пожилой возраст, терапия ГК. При этом лечение инфликсимабом вызывает развитие тяжелых инфекционных осложнений чаще, чем этанерцептом и адалимумабом, а применение абатацепта реже сопровождается развитием инфекционных осложнений, чем терапия ингибиторами ФНО- α . На фоне лечения всеми ГИБП могут наблюдаться развитие псориаза (наиболее часто ингибиторы ФНО- α), увеличение активности печеночных ферментов (тоцилизумаб, реже другие ГИБП), цитопения (лейкопения, тромбоцитопения), нейтропения, в том числе “поздняя” (ритуксимаб). Характерным, хотя и редким осложнением лечения тоцилизумабом является перфорация кишечника. Рекомендации, касающиеся профилактики и лечения НР на фоне лечения ГИБП представлена в табл. 2.

Предварительные рекомендации по выбору ГИБП

Хотя у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходными эффективностью и переносимостью, клинический опыт применения ингибиторов ФНО- α в качестве первого ГИБП больше, чем ГИБП с другими механизмами действия, что необходимо учитывать при выборе терапии.

Данные, касающиеся применения ингибиторов ФНО- α при неэффективности ГИБП с другим механизмом действия (ритуксимаб, тоцилизумаб и абатацепт), практически отсутствуют. Выбор пути введения ГИБП (внутривенно или подкожно) зависит от предпочтения пациента и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматологов, развитие медсестринской помощи и центров ГИБП). Поскольку эффективность моноклональных антител к ФНО- α (адалimumаба, инфликсимаба, голимумаба и цертолизумаба) не зависит от обнаружения ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к цитруллинированным белкам (АЦБ), их можно назначать при всех вариантах РА и особенно при наличии сопутствующих заболеваний (или внесуставных проявлений), включая псориаз, воспалительные заболевания кишечника, увеит, которые являются зарегистрированными показаниями для назначения этих препаратов. Этанерцепт предпочтительнее назначать пациентам, имеющим риск активации туберкулезной инфекции, женщинам, планирующим беременность, бессимптомным носителям вируса гепатита С. Следует однако помнить, что препарат может вызвать развитие увеита.

ГИБП с другим механизмом действия (абатацепт, ритуксимаб), а не ингибиторы ФНО- α , предпочтительнее назначать пациентам, имеющим клинические и серологические признаки волчаночно-подобного синдрома (артрит, плеврит или перикардит, кожная сыпь, увеличение титров АНФ), синдром Фелти, синдром Шегрена и хроническую сердечную недостаточность III-IV функционального класса по NYHA.

При выборе ритуксимаба в качестве первого ГИБП следует принимать во внимание его высокую эффективность при РФ/АБЦ-позитивном варианте РА, ревматоидном и криоглобулинемическом васкулите, связанном с носительством вируса гепатита С. К другим потенциальным основаниям для выбора ритуксимаба можно отнести наличие противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО- α (аутоиммунные нарушения, злокачественные новообразования в течение предшествующих 10 лет, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС, в частности рассеянный склероз). На фоне лечения ритуксимабом необходимо динамическое определение концентрации IgG в сыворотке, особенно при низком базальном уровне и у лиц пожилого возраста (старше 60 лет). Высокий риск инфузионных реакций, особенно при первом введении препарата, диктует необходимость премедикации ГК (100 мг 6-метилпреднизолона внутривенно за 60 мин до инфузии ритуксимаба), парацетамолом (1 г) и антигистаминным препаратом хлорфенинамином (10 мг внутривенно).

При выборе абатацепта в качестве первого ГИБП следует учитывать его высокую эффективность при РФ/АЦБ-позитивном варианте РА, более низкий риск развития инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулезной инфекции, обострения интерстициальных заболеваний легких и сердечно-сосуди-

стых осложнений, чем на фоне лечения ингибиторами ФНО- α .

Тоцилизумаб следует назначать в первую очередь пациентам с ярко выраженными конституциональными проявлениями РА (длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторными нарушениями (увеличение концентрации С-реактивного белка >100 мг/л, гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление АА амилоидоза). Как уже отмечалось, монотерапия тоцилизумабом превосходит по эффективности монотерапию ингибиторами ФНО- α и потенциально показана пациентам, имеющим противопоказания или плохую переносимость МТ. Поскольку тоцилизумаб снижает выраженность клинических и лабораторных проявлений, характерных для “острофазового” воспалительного ответа (лихорадка, увеличение СОЭ и СРБ), необходим тщательный мониторинг инфекционных осложнений, особенно при проведении неотложных оперативных вмешательств.

Тактика лечения после достижения ремиссии

В случае достижения ремиссии (длительность не менее 6 месяцев на фоне терапии) после отмены ГК (или продолжения их приема в дозе <5 мг/сут) возможно постепенное тщательно контролируемое снижение (“титрование”) дозы или отмена ГИБП (рис. 1). Отмена ГИБП более вероятна у пациентов с ранним РФ/АЦБ-негативным вариантом РА [28,29]. Для поддержания ремиссии после снижения дозы (или отмены) ГИБП необходима адекватная терапия МТ, включая применение подкожной формы препарата. При развитии обострения заболевания на фоне уменьшения дозы (или отмены) ГИБП повторное назначение тех же препаратов (или других ГИБП) в стандартной дозе приводит к быстрому подавлению активности воспаления у большинства больных. При развернутом РФ/АЦБ-позитивном варианте РА отмена ГИБП, как правило, сопровождается развитием обострения. При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 месяцев) после прекращения лечения ГИБП целесообразно рассмотреть возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (по согласованию с пациентом) (рис. 1)

Сопутствующие заболевания

Характер сопутствующих заболеваний имеет важнейшее значение для выбора тактики лечения с точки зрения как эффективности, так и безопасности терапии [13,30,31]. Поскольку высокая активность РА, а также длительный неконтролируемый прием ГК ассоциируются с увеличением риска сердечно-сосудистой патологии, эффективная терапия МТ и ингибиторами ФНО- α снижает риск сердечно-сосудистых катастроф. Однако, прием ингибиторов ФНО- α может приводить к развитию застойной сердечной недостаточности. На фоне активной противовирусной терапии возможно назначение БПВП и ГИБП пациентам, являющимся

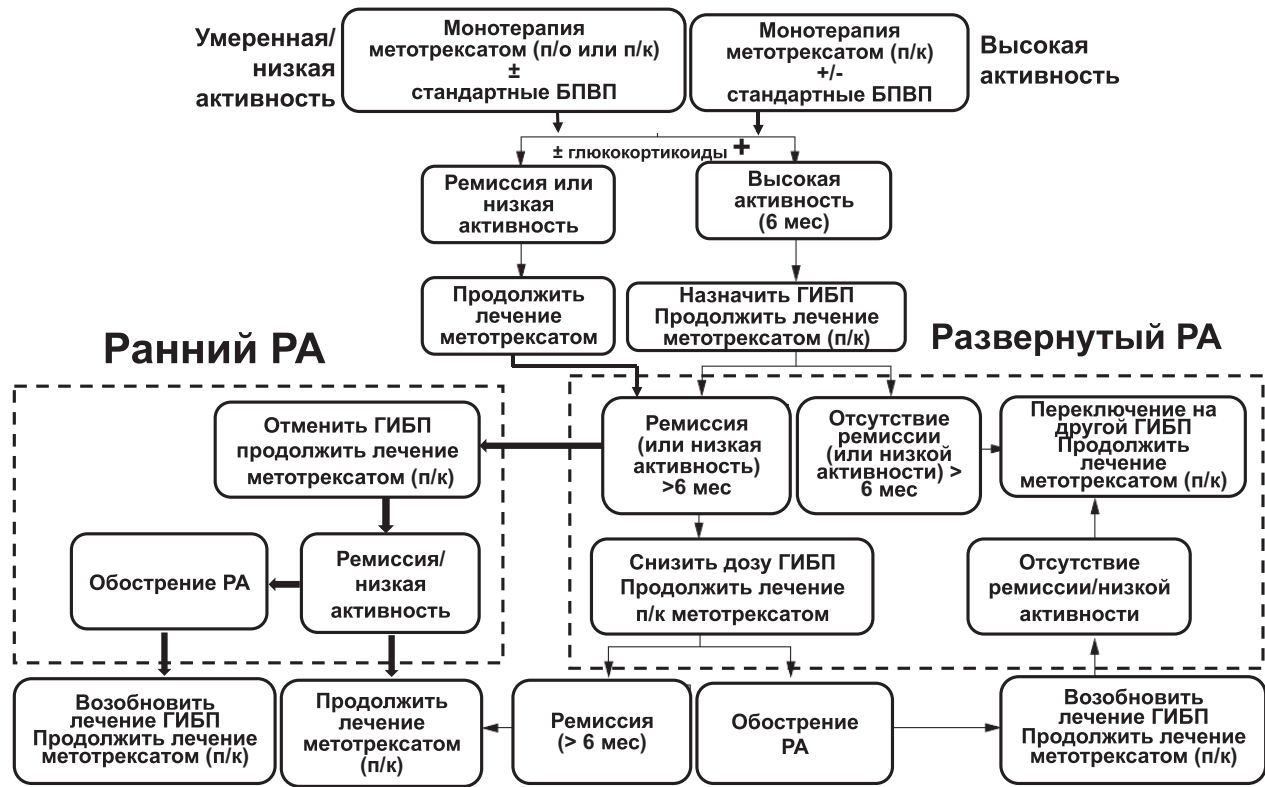


Рис. 1. Индукции ремиссии и поддерживающая терапия при РА

носителями вируса гепатита В (анти-НВс, анти-НВs, отрицательные результаты НВsAg, нормальные печеночные пробы). У пациентов с РА, являющихся носителями вируса гепатита С и не получающих противовирусную терапию, предпочтительней применять сульфасалазин и гидроксихлорохин, а не МТ и лефлуномид; данные, касающиеся применения ГИБП, противоречивы. Больным РА, страдающим любыми злокачественными новообразованиями, лечение БПВП (за исключением гидроксихлорохина и сульфасалазина) и ГИБП следует приостановить на время проведения химиотерапии и радиотерапии и в последующем проводить при консультативной поддержке врача-онколога. У больных РА с немеланомным раком кожи и солидными опухолями в анамнезе возможен прием БПВП, а ГИБП следует применять с осторожностью. У больных РА, имеющих анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний, возможен прием гидроксихлорохина, сульфасалазина и ритуксимаба, а лечение ингибиторами ФНО- α не рекомендуется. Другие БПВП и ГИБП следует назначать с осторожностью.

Хирургическое лечение

Лечение МТ относительно безопасно, и его следует продолжить в периоперационном периоде. Установлено, что отмена МТ может вызвать обострение заболе-

вания в послеоперационном периоде и тем самым ухудшить результаты оперативного лечения. Целесообразно временно прервать лечение МТ у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Прием ГИБП следует приостановить на время, зависящее от фармакокинетических особенностей лекарственного препарата (в 3-5 раз больше периода полужизни препарата), индивидуальных особенностей больного, характера операции, и возобновить при отсутствии данных о наличии инфекции и при удовлетворительном заживлении операционной раневой поверхности. Лечение ГК следует продолжить в прежней дозе. Необходимо назначение заместительной терапии в день оперативного вмешательства (внутривенная инфузия гидрокортизона 25-100 мг или 6-метилпреднизолона 5-30 мг в зависимости от тяжести операции).

Вакцинация

Поскольку БПВП и ГИБП обладают способностью подавлять поствакцинальный иммунитет, всем больным РА рекомендуется вакцинация (инактивированные вакцины) против инфекций, вызванных вирусом гриппа, пневмококком, вирусом гепатита В, в группах высокого риска (медицинские работники и др.) [13,32,33]. Вакцинация против инфекции, вызванной вирусом опоясывающего герпеса (*herpes zoster*), рекомендуется пациентам в возрасте старше 60 лет. Следует помнить,

что вакцинация живыми вакцинами (корь, краснуха, паротит, полиомиелит, ротавирусы, желтая лихорадка и др.) на фоне лечения ГИБП противопоказана и потенциально возможна после отмены ГИБП, в том числе абатацепта (через 3 месяца), адалимумаба (через 3 месяца), этанерцепта (через 1 месяц), инфликсимаба (через 6 месяцев), ритуксимаба (через 12 месяцев), тоцилизумаба (через 3 месяца).

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.С. 290–331
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016;22;388: 2023–38.
3. Насонов Е.Л. (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013.
4. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet 2009;374:430–2.
5. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.
6. 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 2014;73:492–509.
7. 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;51:609–22.
8. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis 2016 Dec 15. pii: annrheumdis-2016-210602.
9. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации “Ассоциация ревматологов России” – 2014 (часть I). Научно-практическая ревматология 2014;52:477–94.
10. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569–81.
11. 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;63:573–86.
12. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014;73:3–5.
13. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2016;68:1–26.
14. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014;73:529–35.
15. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. Nat Rev Rheumatol 2014;10:612–27.
16. Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология 2015;53:238–50.
17. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. Ann Rheum Dis 2016;75:952–7.
18. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. RMD Open 2017;3:e000404.
19. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата.

Научно-практическая ревматология 2012;51 (приложение):1–24.

20. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология 2014;52:8–26.
21. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология 2015;53:421–33.
22. Molina JT, Garcia FJB, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. Rheumatol Clin 2015;11:3–8.
23. Tornero Molina J, Calvo Alen J, Ballina J, et al Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatology. Reumatol Clin 2017. pii: S1699-258X(16)30162-0.
24. Espinosa F, Fabre S, Pers Y-M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. Ther Adv Musculoskel Dis 2016;8:107–18.
25. Inii K, Koike T. Combination therapy with biologic agents in rheumatoid disease: current and future prospects. Ther Adv Musculoskel Dis 2016;8:192–202.
26. Choy E, Aletaha D, Behrens F, et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2016 Aug 21. pii: kew271.
27. Woodrick RS, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2011;7:639–52.
28. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. Ann Rheum Dis 2016;10:1–10.
29. Tanaka Y. Stopping tumour necrosis factor-targeted biological DMARDs in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2016;55(suppl 2):ii15–ii22.
30. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. J Rheumatol 2015;42:1767–80.
31. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. BMJ 2015;17; 351:h3658.
32. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2014;16:431.
33. Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Полянская М.В. Вакцинация в ревматологии: современные аспекты. Научно-практическая ревматология 2014;52:660–8.

Treatment for rheumatoid arthritis in 2017

E.L. Nasonov

A review article summarizes the current approaches to the treatment for rheumatoid arthritis (RA) according to Treat-to-Target strategy, including glucocorticoids, disease modifying anti-rheumatic drugs, particularly methotrexate, and biologic agents with different mechanisms of action. The objectives of treatment are to achieve and sustain complete remission in patients with early RA and/or low disease activity in patients with advanced RA, to improve functional activity and health-related quality of life and to reduce the risk of early mortality.

Key words. *Rheumatoid arthritis, treatment, glucocorticoids, methotrexate, biologic agents.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (1), 4–10.