



ЛЕКЦИЯ

Современные взгляды на терапию ревматоидного артрита

О.В. Парамонова¹, Е.Г. Коренская¹, Л.Н. Шилова¹, А.Б. Зборовский²

¹Волгоградский государственный медицинский университет

²ФГБНУ "Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии", Волгоград"

В последние годы взгляд на ревматоидный артрит (РА) как на неизлечимое заболевание пересматривается. Это во многом связано, во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную, тщательно контролируруемую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом, на ранней стадии болезни, а, во-вторых, с разработкой нового класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА. Основным принципом терапии РА является использование БПВП, раннее назначение которых способно изменить отдаленный функциональный исход и даже улучшить выживаемость больных РА. К одним из важнейших достижений медицины за последние десятилетия относят создание ГИБП, которые позволяют существенно улучшить состояние больных РА, резистентных к стандартным базисным препаратам (метотрексату, сульфасалазину), а также к глюкокортикостероидам. Рациональное применение ГИБП в комбинации с БПВП лежит в основе современной концепции фармакотерапии РА, сформулированной Европейской противоревматической лигой (EULAR), — “лечение до достижения цели”, направленной на достижение стойкой ремиссии заболевания.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, метотрексат, лефлуномид, генно-инженерные биологические препараты.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2), 54-58.

Адрес: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. Распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5-2% (у женщин до <65 лет около 5%), а соотношение женщин и мужчин — 2-3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и людей пожилого возраста. Пик начала заболевания — 30-55 лет, т.е. лица трудоспособного возраста. РА имеет большое общемедицинское и социальное значение, приводя к колоссальным экономическим потерям. За последние годы было убедительно показано, что единственным реальным способом остановить неуклонное прогрессирование заболевания являются максимально ранняя диагностика и ранняя активная терапия.

Хронический воспалительный процесс у больных РА обычно протекает волнообразно с чередованием периодов более высокой и сравнительно низкой активности. В ряде случаев признаки воспаления могут практически полностью исчезать, что позволяет говорить о ремиссии. У некоторых больных она возникает спонтанно, особенно на ранней стадии болезни, но чаще индуцируется лекарственными средствами. Однако даже полное подавление воспалительного процесса далеко не всегда сопровождается полной нормализацией состояния пациента.

Исчезновение всех признаков РА возможно главным образом на ранней стадии. В более позднем периоде клиническая картина во многом обусловлена необратимыми нарушениями, которые сохраняются даже при самом благоприятном эффекте лечения. Поэтому

ЛЕКЦИЯ

ремиссию при РА нельзя определить как полное отсутствие проявлений болезни. В состоянии ремиссии прогрессирование деструкции суставов минимальное, а функциональный статус пациентов остается стабильным.

Диагностические проблемы обычно возникают на ранней стадии болезни. В мире принята концепция “раннего артрита”. Это собирательное понятие, включающее состояния, подозрительные в отношении развития хронического воспалительного ревматического заболевания, в первую очередь РА. Ранний артрит представляет собой важнейший период заболевания, а особенности его течения в значительной степени определяют дальнейшую судьбу больного.

Существует несколько моделей развития РА, которые помогают понять закономерности эволюции этого заболевания, объяснить сложности диагностики и обосновать возможности их преодоления. Иммунопатологические механизмы РА могут включаться стадийно, а болезнь, развивающаяся у данного индивида под воздействием генетических, внешних, иммунологических факторов, проходит потенциально обратимый этап “неспецифической” симптоматики, так называемого недифференцированного артрита (НДА), когда еще не сформировалась картина хронического деструктивного полиартрита. Это объясняет возможность как типичного, так и атипичного (в виде НДА) дебюта болезни, а также неоднородность клинической картины [2]. По мнению A. Van der Helm – van Mil и соавт., у большинства пациентов в дебюте болезни отмечается стадия НДА, поэтому своевременная диагностика раннего РА является трудной задачей по объективным причинам [3]. Среди больных НДА в течение первого года наблюдения у 30-50% развивается достоверный РА, у 40-55% – спонтанная ремиссия, у остальных сохраняется НДА или диагностируется другое заболевание.

Своевременная диагностика раннего РА потребовала разработки новых классификационных критериев. Старые критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов в 1987 г., представляют собой описание картины классического РА. Они характеризуются достаточно высокой специфичностью, но низкой чувствительностью в ранней диагностике. Они совершенно не учитывают неоднородность клинической картины и непригодны для применения у пациентов с НДА. В условиях вариабельности клинических проявлений НДА и раннего РА при обследовании больных с ранним артритом особую роль играет иммунологическая диагностика. Патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органоспецифических аутоантител характерны для большинства системных ревматических заболеваний. Именно наличие аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ), демонстрирует принадлежность РА к аутоиммунным болезням. Внедрение в клиническую практику определения антител к цитруллинированным пептидам, в частности антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), стало существенным шагом вперед в ранней диагностики РА.

Основными лабораторными диагностическими маркерами РА в настоящее время служат IgM РФ и АЦЦП. Результаты тестирования IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови больных включены в новые классификационные критерии диагностики РА, которые разработаны при сотрудничестве двух крупнейших ревматологических ассоциаций мира – Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) [4]. В качестве признаков, позволяющих обосновать диагноз, были выбраны, прежде всего, показатели активного воспаления (припухлость и болезненность суставов, повышение СОЭ и концентрации С-реактивного белка), а также неблагоприятные прогностические факторы (РФ, АЦЦП). Для того чтобы установить диагноз РА по новым критериям, врач должен выполнить три условия:

- найти у больного хотя бы один припухший сустав;
- исключить другие заболевания, которые могут сопровождаться воспалительными изменениями суставов (системная красная волчанка, псоритический артрит, подагра; в неясных случаях рекомендуется консультация ревматолога);
- набрать как минимум 6 баллов из 10 возможных по 4 позициям, описывающим особенности картины болезни у данного пациента.

Новые критерии специально разрабатывались с прицелом на раннюю диагностику РА. Приоритетной задачей для авторов было выявление больных, нуждающихся в назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [5,6]. Эти критерии позволяют диагностировать РА у ряда больных, которых ранее приходилось относить к группе НДА.

В последние годы взгляд на РА как на неизлечимое заболевание пересматривается. Это во многом связано, во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную, тщательно контролируемую терапию БПВП, в первую очередь метотрексатом, на ранней стадии болезни, а, во-вторых, с разработкой ГИБП, которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА. Это привело к изменению стратегической цели терапии РА, которая в настоящее время предполагает достижение ремиссии, а не только симптоматического улучшения и замедления прогрессирования деструкции суставов, как это было 10 лет назад. Во многих странах Западной Европы, США, а также в России были созданы специализированные “клиники раннего артрита”. Основным принципом терапии РА является использование БПВП, раннее назначение которых способно изменить отдаленный функциональный исход РА (табл. 1).

Метотрексат (МТ) по-прежнему остается самым широко применяемым БПВП при РА. Его рекомендуют в качестве препарата первого ряда как при недавно возникшем, так и при длительно текущем РА, а также широко применяют в составе схем комбинированной терапии, в том числе в сочетании с ГИБП. МТ – это единственный препарат, который официально разрешено включить в комбинированную терапию РА с

ЛЕКЦИЯ

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов [1]

Препарат	Эффект, мес	Доза	Основные побочные эффекты
БПВП			
Метотрексат	1-2	7,5-25 мг/нед внутрь или подкожно + фолиевая кислота 1-5 мг/сут	Поражение желудочно-кишечного тракта, стоматит, сыпь, алопеция, головная боль, поражение печени, иногда миелосупрессия, гиперчувствительный пневмонит
Лефлуномид	1-2	20 мг/сут	Поражение желудочно-кишечного тракта и печени, алопеция, кожная сыпь, зуд, повышение АД, иногда миелосупрессия
Гидроксихлорохин	2-6	400 мг/сут внутрь в 2 приема	Иногда сыпь, кожный зуд, диарея, ретинопатия, нейромииопатия
Сульфасалазин	1-2	0,5 г/сут внутрь с постепенным увеличением до 2-3 г/сут в 2 приема после еды	Сыпь, иногда миелосупрессия, поражение желудочно-кишечного тракта, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов, олигоспермия
ГИБП			
Инфликсимаб	2-4 нед	3 мг/кг в/в 0, 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед; максимальная доза 10 мг/кг каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции, в том числе туберкулез и оппортунистические
Адалimumаб	2-4 нед	40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Постинфузионные реакции, инфекции, в том числе туберкулез и оппортунистические
Этанерцепт	2-4 нед	25 мг п/к 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю	Постинфузионные реакции, инфекции, в том числе туберкулез и оппортунистические
Ритуксимаб	2-4 нед (макс. 16 нед)	1000 мг в/в дважды (с интервалом в 2 недели)	Постинфузионные реакции, инфекции
Тоцилизумаб	2 нед, иногда после 1-й инфузии	В дозе 8 мг/кг в/в, затем повторно через 4 нед.	Постинфузионные реакции, инфекции, нейтропения, увеличение концентрации печеночных ферментов
Абатацепт	2 нед, иногда после 1-й инфузии	В зависимости от массы тела (<60 кг – 500 мг; 60-100 кг – 750 мг; >100 кг – 1000 мг) в/в 0, 2 и 4 нед, затем каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции

использованием ГИБП [7]. В конце 2009 г. в России была зарегистрирована новая лекарственная форма МТ – раствор для инъекций в градуированном шприце (15 мг/нед подкожно). Подкожное введение МТ по сравнению с приемом внутрь более эффективно в той же дозе, дает более быстрый эффект и реже вызывает желудочно-кишечные нарушения [8].

Наряду с метотрексатом, эффективным и относительно безопасным синтетическим БПВП является лефлуномид, который специально разрабатывался для лечения РА. Лефлуномид по эффективности не уступает метотрексату и сульфасалазину, но превосходит их по влиянию на показатели качества жизни. Его назначение показано в первую очередь при недостаточной эффективности, плохой переносимости или противопоказаниях для назначения МТ [9].

Уже более 20 лет в лечении РА применяется комбинированная терапия БПВП. Тройная комбинированная базисная терапия метотрексатом, сульфасалазином и гидроксихлорохином по эффективности явно превосходила как монотерапию, так и двухкомпонентные схемы лечения [10]. Тройная базисная терапия по переносимости сопоставима с монотерапией метотрексатом.

Прием базисных противовоспалительных препаратов следует продолжать даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии, поскольку отмена препарата часто приводит к обострению заболеваний и прогрессированию деструктивных изменений в суставах. После достижения ремиссии дозу базисных препаратов можно снизить, если при этом не наступает

обострения.

БПВП имеют недостатки:

- эффективность и токсичность трудно прогнозировать;
- длительные ремиссии наблюдаются редко, а при прекращении лечения обычно наступает обострение;
- деструкция суставов может прогрессировать несмотря на снижение активности заболевания и даже развития клинической ремиссии;
- вызывают побочные реакции, требующие тщательного мониторинга в процессе лечения, а в случае развития потенциально смертельных побочных эффектов немедленного прекращения лечения;
- характерны лекарственные взаимодействия, снижающие эффективность или увеличивающие токсичность БПВП;
- тератогенное действие на плод.

Общими противопоказаниями для назначения и показаниями для прерывания лечения БПВП и ГИБП являются следующие:

- Острые тяжелые бактериальные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей (обычно вирусные); кожные язвы; латентный туберкулез; активная грибковая инфекция; активная герпетическая инфекция; интерстициальный пневмонит.
- Количество лейкоцитов $<3 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$.
- Сердечная недостаточность III и IV функционального класса по NYHA или снижение фракции выброса левого желудочка $<50\%$.

ЛЕКЦИЯ

- Увеличение активности печеночных ферментов в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы; острый вирусный гепатит В и С.
- Клиренс креатинина <30 мл/мин.
- Демиелинизирующие заболевания ЦНС.

Показаниями для немедленной отмены БПВП считают:

- сыпь и язвы в полости рта (азатиоприн, метотрексат, D-пеницилламин, соли золота, сульфасалазин);
- апластическая анемия, агранулоцитоз (все БПВП и ГИБП);
- необъяснимое снижение уровня альбумина (метотрексат, лефлуномид);
- внезапное появления кашля и одышки (метотрексат);
- повышение уровня калия (циклоsporин);
- значительное увеличение концентрации липидов в крови (циклоsporин);
- сульфасалазиновый синдром: лихорадка, сыпь, нарушение функции печени.

До сих пор дискутируется вопрос о месте глюкокортикостероидов (ГК) в лечении РА. Обсуждаются различные способы их применения, например, “*bridge-therapy*” как способ облегчения состояния больных на период до начала действия БПВП или длительное использование низких суточных доз ГК для снижения темпа рентгенологического прогрессирования [11]. Назначение при раннем РА комбинации БПВП и ГК (в том числе на короткий период в высоких суточных дозах — до 60 мг преднизолона) приводит к более выраженному клиническому эффекту и увеличению частоты достижения ремиссии. По возможности на ранней стадии болезни следует проводить монотерапию БПВП. Лечение ГК обосновано у пациентов с высокой активностью РА, когда для больного имеет принципиальное значение быстрота эффекта [11].

На стандартную терапию БПВП удовлетворительно отвечают только 50-60% больных РА, т.е. около половины больных оказываются резистентными к препаратам этой группы. В таких случаях применяют ГИБП, такие как:

- ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α): инфликсимаб; адалимумаб; голимумаб; цертолизумаб пэгол; этанерцепт;
- анти-В-клеточный препарат ритуксимаб;
- блокатор костимуляции Т-клеток абатацепт;
- ингибитор провоспалительного цитокина интерлейкина-6 тоцилизумаб.

Терапия ГИБП произвела подлинную революцию в клинической ревматологии. Она существенно улучшает состояние больных РА, резистентных к стандартным БПВП (метотрексату, сульфасалазину), а также к ГК. ГИБП оказывают действие на механизмы деструкции суставов и вызывают подавление прогрессирования рентгенологических изменений у значительной части пациентов с РА. В настоящее время терапия ГИБП стала основным методом преодоления лекарственной резистентности и ведения наиболее тяжелых категорий

больных.

В конце XX века было установлено, что избыточная выработка медиаторов иммунной системы (цитокинов и других регуляторных молекул), лежащая в основе иммуновоспалительных процессов, происходит в значительной степени координировано. Это позволило выявить ключевые цитокины, воздействие на которые позволяет прерывать сразу несколько звеньев патологических процессов. Одним из таких цитокинов является ФНО- α , который выделяется преимущественно активированными макрофагами, а также многими другими клетками, в том числе нейтрофилами, некоторыми Т-лимфоцитами, естественными киллерами, тучными клетками, кератиноцитами, астроцитами, что подчеркивает универсальность данного медиатора. Первым моноклональным антителом к ФНО- α , вошедшим в широкую практику, стал инфликсимаб — химерный моноклональный иммуноглобулин, состоящий на 75% из человеческого белка и на 25% из мышинового. В результате рекомбинантный фрагмент молекулы непосредственно связывает ФНО- α , в то время как человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции [12].

Одним из наиболее изученных анти-В-клеточных препаратов является ритуксимаб, представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток и вызывающий деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов. В-лимфоциты принимают участие в развитии аутоиммунных нарушений не только в качестве эффекторных клеток, являясь предшественниками аутоантителопродуцирующих плазматических клеток, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, осуществлять синтез цитокинов, в том числе ФНО- α , интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-1) и др. По сравнению с другими ГИБП действие одного курса терапии ритуксимабом продолжается 6 мес и более. Эффективность и безопасность ритуксимаба у больных РА, резистентных к терапии метотрексатом и ингибиторами ФНО- α , убедительно доказана в серии рандомизированных контролируемых исследованиях, а также подтверждается результатами их мета-анализа и данными национальных регистров [13-15].

Среди провоспалительных цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, центральное место в развитии деструкции суставов и системного воспаления занимает интерлейкин 6 (ИЛ-6). Он способствует развитию локального воспаления, вызывая активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава, секрецию протеаз и матриксных металлопротеаз; индуцирует костную деструкцию и образование паннуса; приводит к аутоиммунным нарушениям, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (РФ, АЦЦП) и иммуноглобулины; дает системные эффекты в виде продукции гепатоцитами белков острой фазы воспаления, участву-

ет в развитии анемии. Повышение концентрации ИЛ-6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови коррелирует со стадией РА, титрами РФ, тяжестью деструктивного поражения суставов. Тоцилизумаб — гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые связываясь с мембраной и растворимыми формами рецепторов ИЛ-6, ингибируют сигнальные пути ИЛ-6-зависимой активации клеток, принимающих участие в развитии ревматоидного воспаления. Важнейшей особенностью тоцилизумаба является тенденция к нарастанию эффекта в процессе длительного лечения [16].

Заключение

Рациональное применение ГИБП в комбинации с БПВП лежит в основе современной концепции фармакотерапии РА — “лечение до достижения цели” (treat to target), направленной на достижение стойкой ремиссии заболевания.

1. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010; 752.
2. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthr Rheum* 2007;56:433-40.
3. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения. *Рос мед вестн* 2007;4:24-7.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Терапевтический архив* 2010;5:5-9.
5. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR /EULAR 2010-шаг вперед к ранней диагностике. *Научно-практическая ревматология* 2011;1:10-5.
6. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное состояние проблемы раннего артрита. *Научно-практическая ревматол* 2010;4 (прил. 2):27-31.
7. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; 720.
8. Муравьев Ю.В., Денисов Л.Н., Алексеева А.В., Муравьева Н.В., Шахраманова Е.Л., Касумова К.А. и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2011;5:58-61.
9. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР). *Научно-практическая ревматология* 2011;1:16-20.
10. Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. Сравнение эффективности и переносимости тройной базисной терапии (метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин) с монотерапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология* 2011;2:21-4
11. Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А. Динамика представлений о безопасности

глюкокортикоидов при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2011;2:71-8.

12. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. *Научно-практическая ревматология* 2010;2:30-6.
13. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова М. Игма- Пресс 2012; 344.
14. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при РА. *Научно-практическая ревматология*. 2010;4 (прил. 1):10-40.
15. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-61.
16. Мазуров В.И., Долгих С.В., Жугрова Е.С., Шульман Ю.Б., Самигуллина Р.Р. Опыт применения абатацепта в лечении больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология* 2011;6:14-6.

Current concepts of treatment for rheumatoid arthritis

O.V. Paramonova, E.G. Korenskaya, L.N. Shilova, A.B. Zborovsky

Rheumatoid arthritis (RA) is a widespread disease affecting patients from all age groups. The primary goal of treatment is to achieve remission of RA and to slow the progression of joints destruction. In a proportion of patients with early RA all signs and symptoms may disappear completely while in established disease they are usually irreversible and persist even if treatment is effective. Thus, remission of RA cannot be frequently defined as a complete absence of signs and symptoms. In the recent years, the attitude of rheumatologists to RA as an incurable disease was partly revised as a result of earlier diagnosis and treatment with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) and the development biologic agents that selectively block the important pathways in the immunopathogenesis of RA. Early administration of DMARD can improve functional outcomes and even survival in patients with RA, while biologic agents can be used in patients who are refractory to standard treatment. A rational use of DMARDs and/or biologic agents has become a standard of treating disease to target, specified in EULAR guidelines.

Key words. *Rheumatoid arthritis, DMARD, methotrexate, leflunomide, biologic agents.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (2), 54-58.