

Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
2119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
sokrat@irramn.ru

Поступила 05.09.16



Е.Л. Насонов –
зав. кафедрой ревматологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

В лекции рассмотрены современные тенденции, касающиеся стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита (РА), в свете рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR) и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР). Подчеркивается важнейшая роль стратегии терапии РА, основанной на принципах «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T), ключевое место в реализации которой занимает ранняя активная контролируемая терапия метотрексатом (МТ). Обсуждается место в терапии глюкокортикоидов и особенно генно-инженерных биологических препаратов, рациональное применение которых в комбинации с МТ позволяет добиться ремиссии у большинства больных.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; глюкокортикоиды; генно-инженерные биологические препараты; ремиссия.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-571.

PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: RUSSIAN AND INTERNATIONAL GUIDELINES

Nasonov E.L.^{1,2}

The lecture considers the present trends in the strategy of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA) in the light of the guidelines by the European League Against Rheumatism, the American College of Rheumatology and the All-Russian Public Organization "The Association of Rheumatologists of Russia". It emphasizes the most important role of the treat-to-target RA treatment strategy, the key place of which is occupied by early controlled active therapy with methotrexate (MT). The therapeutic place of glucocorticoids and especially biologic agents, the rational use of which in combination with MT allows a remission to be achieved in most patients, is discussed.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; glucocorticoids; biologic agents; remission.

For reference: Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. A pilot study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):557-571 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ) неизвестной этиологии, характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Осознание медицинской и социальной значимости РА и неудовлетворенность результатами лечения этого заболевания в конце XX в. послу-

жили мощным стимулом для разработки широкого спектра инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [3, 4], многие из которых с успехом применяются для лечения других

ИВРЗ (табл. 1). Внедрение ГИБП позволило не только существенно улучшить результаты лечения, но и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования ИВРЗ. Очевидно, что именно высокая эффективность препаратов, ингибирующих активность ФНО α или блокирующих ИЛ6-рецепторы, явилась решающим доказательством фундаментальной роли этих цитокинов в иммунопатогенезе РА [5].

Однако в процессе широкого применения ГИБП в реальной клинической практике стало очевидным, что кардинальное улучшение прогноза зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА в целом на основе рационального использования стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), которые применяются в ревматологии в течение уже многих лет [6, 7].

Современная стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции «Лечение до достижения цели» (Great to Target – T2T) [8, 9], подготовленной группой экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR) [10–14]. Эти подходы легли в основу рекомендаций многих национальных ревматологических ассоциаций, в том числе Американской коллегии ревматологов (ACR) [15] и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) [16, 17].

Напомним, что общие принципы стратегии «Лечение до достижения цели» при РА включают следующие основные положения [8, 9]:

- Лечение РА следует проводить на основе тесного взаимодействия врача и пациента.
- Лечение БПВП должно начинаться как можно раньше («окно возможностей» – window of opportunity), желательно в течение первых 3 мес от момента развития первых симптомов РА.

- Основная цель лечения – достижение (и поддержание) ремиссии (при раннем РА) и/или низкой активности воспаления (при развернутом РА), позволяющей сохранить трудоспособность, качество жизни и снизить риск преждевременной летальности.
- 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.

Следует обратить внимание на определенные различия в концепции подготовки материалов экспертами ревматологами EULAR и ACR, с одной стороны, и ACR – с другой [15]. Если эксперты EULAR и ACR представили рекомендации (recommendation) по ведению пациентов с РА, то американские ревматологи обозначили свои предложения как «руководящие указания, директивы» (guideline). В результате ими были разработаны 32 рекомендации, разделенные на три группы: лечение раннего РА (7 рекомендаций), лечение развернутого (established) РА (15 рекомендаций) и лечение пациентов с высоким риском коморбидных заболеваний (10 рекомендаций). Выделено два уровня рекомендаций: «строгие» (strong), которые подразумевают **целесообразность** назначения соответствующего лечения подавляющему большинству пациентов, и «условные» (conditional), которые подчеркивают **возможность** назначения соответствующей терапии большинству (>50%) пациентов. Отметим, что методологические аспекты подготовки материалов основаны на использовании системы GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [18], суть которой заключается в формулировании вопросов, организованных согласно системе PICO

Таблица 1 Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Другие зарегистрированные показания
Ингибиторы ФНОα			
ИНФ	Химерные МАТ к ФНО α	Ингибция связывания ФНО α с рецептором	БК, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз
АДА	Человеческие МАТ к ФНО α	То же	БК, язвенный колит, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз
ГЛМ	То же	« «	АС, ПсА
ЦЗП	Пэгилированный Fab'–фрагмент гуманизированных МАТ к ФНО α	« «	БК
ЭТЦ	Гибридный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« «	ЮИА, ПсА
ГИБП с другим механизмом действия			
АБЦ	Гибридный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2- и CH3-доменами IgG1	Ингибция стимуляции Т-клеток	ЮИА
ТЦЗ	Гуманизированные МАТ к ИЛ6-рецептору	Блокирование сигнализации ИЛ6	Полиартикулярный и системный ЮИА
РТМ	Химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток	Истощение В-клеток	АНЦА-ассоциированный васкулит

Примечание. ФНО α – фактор некроза опухоли α , ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ГЛМ – голimumаб, ЦЗП – цертолизумаба пэгол, ЭТЦ – этанерцепт, АБЦ – абатацепт, ТЦЗ – тоцилизумаб, РТМ – ритуксимаб, ИЛ – интерлейкин, CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, БК – болезнь Крона, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориатический артрит, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

(Population, Intervention, Comparator and Outcomes). Ключевые принципы рекомендаций ACR (2015) следующие: фокус на наиболее распространенные и типичные клинические ситуации; лечение РА должны проводить ревматологи; в подавляющем большинстве случаев лечение следует начинать с монотерапии МТ; лечение следует проводить оптимальными дозами БПВП не менее 3 мес; следует принимать во внимание стоимость лечения (хотя детальный анализ соотношения эффективность/стоимость не проводился); обязательно оценка активности болезни и функционального статуса с использованием стандартизованных, валидированных индексов; если у пациентов достигается низкая активность или ремиссия, смена терапии остается на усмотрение лечащего врача с учетом мнения пациента; *предпочтение* одного препарата над другим подразумевает, что этот лекарственный препарат следует назначать в *первую очередь*, однако это не значит, что другой препарат *противопоказан*, и его также можно использовать в *«определенных ситуациях»*. Общая характеристика рекомендаций EULAR, ACR и APP представлена в табл. 2. Рассмотрим некоторые основные положения.

Новые рекомендации EULAR, ACR и APP укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели» [19]. Это в первую очередь связано с совершенствованием тактики назначения МТ, которая основана на быстрой эскалации дозы, приеме фолиевой кислоты и применении подкожной формы МТ, что позволяет существенно повысить эффективность, переносимость и приверженность терапии, снизить риск лекарственных НР [19–23].

Согласно современным рекомендациям лечение МТ рекомендуется инициировать всем пациентам с ранним РА и даже с недифференцированным артритом (НДА) при высоком риске трансформации болезни в РА. Общепринятое определение НДА отсутствует. Мы рассматриваем НДА как воспалительное поражение одного или нескольких суставов, которое не может быть отнесено к какой-либо определенной нозологической форме, поскольку не соответствует классификационным критериям РА или какого-либо другого заболевания. В этом отношении рекомендации, касающиеся применения МТ, напоминают эмпирическую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия с последующей сменой на препарат более узкого действия в соответствии с выделенным бактериальным патогеном (деэскалацией), которая является стандартом ведения пациентов с пневмонией. Следует особо подчеркнуть, что МТ широко используется при широком круге ИВРЗ (спондилоартриты, ПсА, системная красная волчанка и системные васкулиты и даже остеоартрит), т. е. с теми заболеваниями, которые могут начинаться с поражения суставов в рамках НДА. В то же время терапия МТ рассматривается как перспективный подход в отношении не только индукции, но и поддержания ремиссии, в том числе у пациентов, которые нуждаются в интенсификации терапии, а именно комбинированной терапии МТ и ГК, МТ и стандартными БПВП или МТ и ГИБП [24, 25].

Анализ результатов длительных наблюдательных исследований и национальных регистров свидетельствует о положительном влиянии длительной контролируемой терапии МТ на прогноз болезни, а именно: сниже-

нии частоты кардиоваскулярных осложнений [26], увеличении общей продолжительности жизни [19], уменьшении потребности в протезировании суставов [27]. Следует обратить внимание на низкую частоту тяжелых, требующих прерывания лечения НР, включая инфекционные осложнения [28], поражение легких [29, 30] и печени [31], отсутствие (или низкую частоту) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА [32]. Более того, МТ потенцирует противовоспалительное действие ГИБП за счет различных механизмов, в том числе снижая их иммуногенность, улучшая фармакокинетические параметры, а также благодаря недавно расшифрованным уникальным механизмам противовоспалительной активности, дополняющим «таргетные» эффекты ГИБП [19] (рис. 1). Примечательно, что «кардиопротективный» эффект МТ, вероятно, связан не только с подавлением «воспалительного» компонента патогенеза атеросклеротического поражения сосудов, но и с уникальным «антиатерогенным» действием на сосудистый эндотелий и обмен липидов [19, 26].

Согласно рекомендациям APP, «при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии стандартными БПВП и назначения ГИБП, следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата, а у пациентов с высокой активностью, которым потенциально показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата» [13, 16, 23]. Установлено, что назначение подкожной формы МТ в качестве препарата «первого ряда» может иметь преимущества перед применением его таблетированной формы, в отношении как эффективности (снижение потребности в интенсификации терапии, более частое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (сходная частота НР, несмотря на прием более высокой дозы МТ) и позволяет снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП [33–37] (табл. 3, 4). Материалы первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА (РЕМАРКА – Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрит) подтверждают обоснованность назначения подкожной формы МТ (метод-жект, Медак ГмбХ, Германия) с быстрой эскалацией дозы (без предварительного лечения пероральной формой МТ) пациентам с ранним РА с высокой активностью болезни, позволяющей добиться ремиссии (или низкой активности заболевания) почти у половины больных без применения ГК и ГИБП [45]. В другом исследовании в рамках протокола РЕМАРКА было показано, что применение подкожной формы МТ у большой группы пациентов с РА характеризуется очень хорошим профилем безопасности, а НР привели к отмене МТ менее чем у 5% пациентов [46]. Фармакологическим обоснованием высокой эффективности подкожной формы МТ (по сравнению с таблетированной формой) являются его оптимальная биодоступность и стабильный зависимый от дозы фармакокинетический профиль в сыворотке, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [47]. Совсем недавно было показано, что фармакокинетические параметры МТ на фоне длительной терапии (площадь под кривой – AUC) тесно

Таблица 2 Российские и международные рекомендации по лечению ревматоидного артрита

APP, 2014 [16]	EULAR, 2013 [11]	ACR, 2015 [15]
<p>Рекомендация 1. Основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (<i>уровень доказательности А</i>), снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Рекомендация 2. Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения – врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеда, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Рекомендация 3. Следует рекомендовать пациентам 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 (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Рекомендация 4. Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей НПВП, ГК, БПВП и ГИБП (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Рекомендация 5. Для уменьшения боли в суставах применяют НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Рекомендация 6. Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес от момента появления симптомов поражения суставов (<i>уровень доказательности В</i>)</p> <p>Рекомендация 7. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 мес), модифицировать план лечения в зависимости от активности заболевания (<i>уровень доказательности А</i>); оценка эффективности терапии должна основываться на стандартизованных индексах, включающих клинико-лабораторные признаки воспаления суставов, функциональное состояние и трудоспособность пациентов; прогрессирование деструкции следует оценивать каждые 6–12 мес при раннем РА и каждые 12 мес при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, независимо от ее клинической эффективности (<i>уровень доказательности В/С</i>)</p> <p>Рекомендация 8. МТ – препарат «первой линии», должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (<i>уровень доказательности А</i>) и НДА при высокой вероятности развития РА (<i>уровень доказательности С</i>)</p> <p>Рекомендация 9. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенологическое исследование грудной клетки (<i>уровень доказательности С</i>); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (<i>уровень доказательности В</i>)</p>	<p>Рекомендация 1. После постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Рекомендация 2. Во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Рекомендация 3. У пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (каждые 1–3 мес), и, если не наблюдается улучшения через 3 мес или цель лечения (ремиссия/низкая активность) не достигнута через 6 мес, терапию следует модифицировать (<i>уровень доказательности В</i>)</p> <p>Рекомендация 4. МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Рекомендация 5. При наличии противопоказаний для применения МТ (или ранней непереносимости) в качестве компонента стратегии «первой линии» следует рассматривать ЛЕФ или СУЛЬФ (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Рекомендация 6. У пациентов, не получавших БПВП (DMARD-naïve), независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Рекомендация 7. В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП) (<i>уровень доказательности А</i>)</p> <p>Рекомендация 8. Если при применении стратегии «первой линии» цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП (<i>уровень доказательности D</i>)</p> <p>Рекомендация 9. У пациентов с недостаточным эффектом стратегии, основанной на применении МТ и/или других БПВП (с ГК или без них), следует рассмотреть назначение ГИБП (ингибиторы ФНОα, АБЦ, ТЦЗ и, при особых показаниях, РТМ) (<i>уровень доказательности А</i>)</p>	<p><u>При раннем РА</u></p> <p>Рекомендация 1. Независимо от активности заболевания следует использовать стратегию «Лечение до достижения цели» (<i>уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая</i>)</p> <p>Рекомендация 2. Если активность заболевания низкая и пациенты не принимали БПВП: <ul style="list-style-type: none"> • применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию с другим БПВП (<i>уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая</i>); • применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию двумя БПВП (<i>уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая</i>) </p> <p>Рекомендация 3. Если активность заболевания умеренная или высокая и пациенты не принимали БПВП: <ul style="list-style-type: none"> • применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию двумя БПВП (<i>уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная</i>); • применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию двумя БПВП (<i>уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная</i>) </p> <p>Рекомендация 4. Если активность заболевания остается умеренной или высокой, несмотря на монотерапию БПВП (с ГК или без них), применить комбинированную терапию БПВП, или комбинированную терапию БПВП и ингибиторами ФНОα, или ГИБП с другими механизмами действия, а не продолжать монотерапию БПВП (<i>уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая</i>)</p> <p>Рекомендация 5. Если активность заболевания остается умеренной или высокой, несмотря на монотерапию БПВП: <ul style="list-style-type: none"> • предпочтительнее использовать монотерапию ингибиторами ФНОα, а не монотерапию ТОФА (<i>уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная</i>); • использовать комбинированную терапию МТ и ингибиторами ФНОα, а не комбинированную терапию МТ и ТОФА (<i>уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная</i>) </p> <p>Рекомендация 6. Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение БПВП или ГИБП, добавить низкие дозы ГК (<i>уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная</i>)</p> <p>Рекомендация 7. Если развивается обострение заболевания, добавить ГК в максимально возможно низкой дозе и в течение максимально возможно короткого времени (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>)</p> <p><u>При развернутом РА</u></p> <p>Рекомендация 8 (1). Независимо от активности заболевания следует использовать стратегию «Лечение до достижения цели» (<i>уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая</i>)</p> <p>Рекомендация 9 (2). Если активность заболевания низкая и пациент не принимал БПВП, рекомендуется применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая</i>)</p>

APP, 2014 [16]	EULAR, 2013 [11]	ACR, 2015 [15]
<p>Рекомендация 10. Назначение МТ должно быть индивидуализированным. При отсутствии противопоказаний (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости (уровень доказательности В)</p>	<p>Рекомендация 10. При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначить другой ГИБП; в случае неэффективности первого ингибитора ФНОα можно назначить другой ингибитор ФНОα или ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности А)</p>	<p>Рекомендация 10 (3). Если активность умеренная или высокая и пациент не принимал БПВП: • предпочтительнее использовать монотерапию МТ, а не ТОФА (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – строгая); • предпочтительнее использовать монотерапию МТ, а не комбинированную терапию БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная)</p>
<p>Рекомендация 11. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5–10 мг фолиевой кислоты в неделю (не ранее чем через 24 ч после приема МТ) (уровень доказательности А)</p>	<p>Рекомендация 11. При неэффективности ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ТОФА (уровень доказательности А/D)</p>	<p>Рекомендация 11 (4). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на монотерапию МТ, назначить комбинированную терапию БПВП и ингибиторами ФНОα или ГИБП с другими механизмами действия, а не продолжать монотерапию МТ (уровень доказательности – очень низкий/низкий/умеренный; сила рекомендации – строгая)</p>
<p>Рекомендация 12. В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 мес; клиническую оценку НР следует проводить во время каждого визита пациентов (уровень доказательности С)</p>	<p>Рекомендация 12. У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть прекращение лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП (уровень доказательности В)</p>	<p>Рекомендация 12 (5). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение ингибиторов ФНОα, и пациент не получает БПВП, назначить один БПВП (МТ) или комбинированную терапию двумя БПВП (МТ+СУЛЬФ), а не продолжать монотерапию ингибиторами ФНОα (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – строгая)</p>
<p>Рекомендация 13. При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, следует перевести пациентов на подкожную форму препарата (уровень доказательности В); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (уровень доказательности В)</p>	<p>Рекомендация 13. В случае достижения длительной стойкой ремиссии целесообразно снижение дозы стандартных БПВП на основе согласованного решения пациента и врача (уровень доказательности С)</p>	<p>Рекомендация 13 (6). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение монотерапии ингибиторами ФНОα: • использовать ГИБП с другим механизмом действия (с МТ или без него), а не другой ингибитор ФНОα (уровень доказательности – очень низкий/низкий; сила рекомендации – условная); • использовать ГИБП с другим механизмом действия (с МТ или без него), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
<p>Рекомендация 14. При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить ЛЕФ или СУЛЬФ (уровень доказательности В); применение ГК рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ (уровень доказательности В)</p>	<p>Рекомендация 14. При подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии (уровень доказательности С)</p>	<p>Рекомендация 14 (7). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение монотерапии ингибиторами ФНОα, использовать ГИБП с другим механизмом действия (с МТ или без него), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
<p>Рекомендация 15. Назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение времени, необходимого до развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих тщательного мониторинга (уровень доказательности А); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес от начала терапии)</p>		<p>Рекомендация 15 (8). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНОα, использовать ГИБП с другим ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
<p>Рекомендация 16. У пациентов с ранним активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП (в сочетании с ГК или без ГК) (уровень доказательности А)</p>		<p>Рекомендация 16 (9). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНОα, использовать ТОФА, а не использованные ранее ингибиторы ФНОα, если применение ГИБП с другим механизмом действия по тем или иным причинам невозможно (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)</p>
<p>Рекомендация 17. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить ГИБП (уровень доказательности А); до назначения ГИБП стандартные БПВП (включая подкожную форму МТ) должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 мес; лечение ГИБП следует начинать с ингибиторов ФНОα при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности D)</p>		<p>Рекомендация 17 (10). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение по крайней мере одного ингибитора ФНОα и одного ГИБП с другим механизмом действия: • вначале применить ГИБП с другим механизмом действия, а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная). Если активность остается умеренной или высокой, применить ТОФА, а не другой ингибитор ФНОα (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
<p>Рекомендация 18. Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (уровень доказательности А)</p>		<p>Рекомендация 18 (11). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение БПВП, ингибиторов ФНОα и ГИБП с другим механизмом действия, применить низкие дозы ГК (уровень доказательности – умеренный/высокий; сила рекомендации – условная)</p>
<p>Рекомендация 19. При плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) возможно проведение монотерапии ГИБП или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП (уровень доказательности В); препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ (уровень доказательности В)</p>		<p>Рекомендация 19 (12). При развитии обострения на фоне приема БПВП, ингибиторов ФНОα и ГИБП с другим механизмом действия добавить к лечению ГК в максимально возможной низкой дозе и в течение максимально возможно короткого времени (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>

APP, 2014 [16]	EULAR, 2013 [11]	ACR, 2015 [15]
<p>Рекомендация 20. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНОα следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ) (<i>уровень доказательности А</i>), или другой ингибитор ФНОα (<i>уровень доказательности В</i>), или ТОФА (<i>уровень доказательности В</i>); пациентам, не получавшим МТ, следует назначить этот препарат в оптимальной дозе (<i>уровень доказательности С</i>)</p>		<p>Рекомендация 20 (13). Если у пациента достигнута ремиссия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • постепенно снизить дозу БПВП (<i>уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная</i>); • постепенно снизить дозу ГИБП и ТОФА (<i>уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная</i>)
<p>Рекомендация 21. РТМ целесообразно назначать в качестве «первого» ГИБП пациентам с РА, серопозитивным по РФ и/или АЦБ, имеющим другие клинические (ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.) и/или лабораторные (АНФ) проявления аутоиммунной патологии или противопоказания для назначения ингибиторов ФНОα (злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и др.); для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ (в возможно низких дозах) не ранее чем через 6 мес после предыдущего курса (<i>уровень доказательности В</i>)</p>		<p>Рекомендация 21 (14). Если сохраняется низкая активность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • продолжить лечение БПВП (<i>уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая</i>); • продолжить лечение ингибиторами ФНОα, ГИБП с другими механизмами действия или ТОФА, а не прерывать лечение (<i>уровень доказательности – очень низкий/умеренный/высокий/очень высокий; сила рекомендации – условная</i>)
<p>Рекомендация 22. В случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (<i>уровень доказательности В/С</i>)</p>		<p>Рекомендация 22 (15). Если пациент находится в ремиссии, не отменять сразу все препараты (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая</i>)</p>
<p>Рекомендация 23. При достижении длительной стойкой ремиссии (≥ 12 мес) после прекращения лечения ГК и ГИБП целесообразно обсудить возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (<i>уровень доказательности D</i>)</p>		<p>Рекомендация 23 (16)</p> <ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с ЗСН предпочтительнее использовать комбинированную терапию БПВП или ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий/низкий/умеренный; сила рекомендации – строгая</i>). • При декомпенсации ЗСН у пациентов, получавших ингибиторы ФНОα, предпочтительнее использовать комбинированную терапию БПВП либо ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не другой ингибитор ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>)
<p>Рекомендация 24. При выборе терапии необходимо учитывать характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний и безопасность терапии (<i>уровень доказательности D</i>)</p>		<p>Рекомендация 24 (17). У пациентов с инфекцией вирусом гепатита В, получавших антивирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая</i>)</p>
		<p>Рекомендация 25 (18)</p> <ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с инфекцией вирусом гепатита С, получавших антивирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>). • У пациентов с инфекцией вирусом гепатита С, не получавших антивирусную терапию, рекомендуется использовать БПВП, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>)
		<p><u>Злокачественные новообразования</u></p> <p>Рекомендация 26 (19). У пациентов с нелеченым раком кожи (меланома и не меланома) следует использовать БПВП, а не ГИБП или ТОФА (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>)</p>
		<p>Рекомендация 27 (20). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать РТМ, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая</i>)</p>
		<p>Рекомендация 28 (21). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать комбинированную терапию БПВП, или АБЦ, или ТЦЗ, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>)</p>
		<p>Рекомендация 29 (22). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу солидных опухолей, те же рекомендации, что и у пациентов без этой патологии в прошлом (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>)</p>
		<p><u>Тяжелые инфекции</u></p> <p>Рекомендация 30 (22). У пациентов с тяжелыми инфекциями в анамнезе рекомендуется использовать БПВП или АБЦ, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>)</p>

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин, ТОФА – тофацитиниб, НР – нежелательные реакции, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ГХ – гидроксихлорохин, РФ – ревматоидный фактор, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам, АНФ – антинуклеарный фактор, ЦНС – центральная нервная система, ЗСН – застойная сердечная недостаточность.

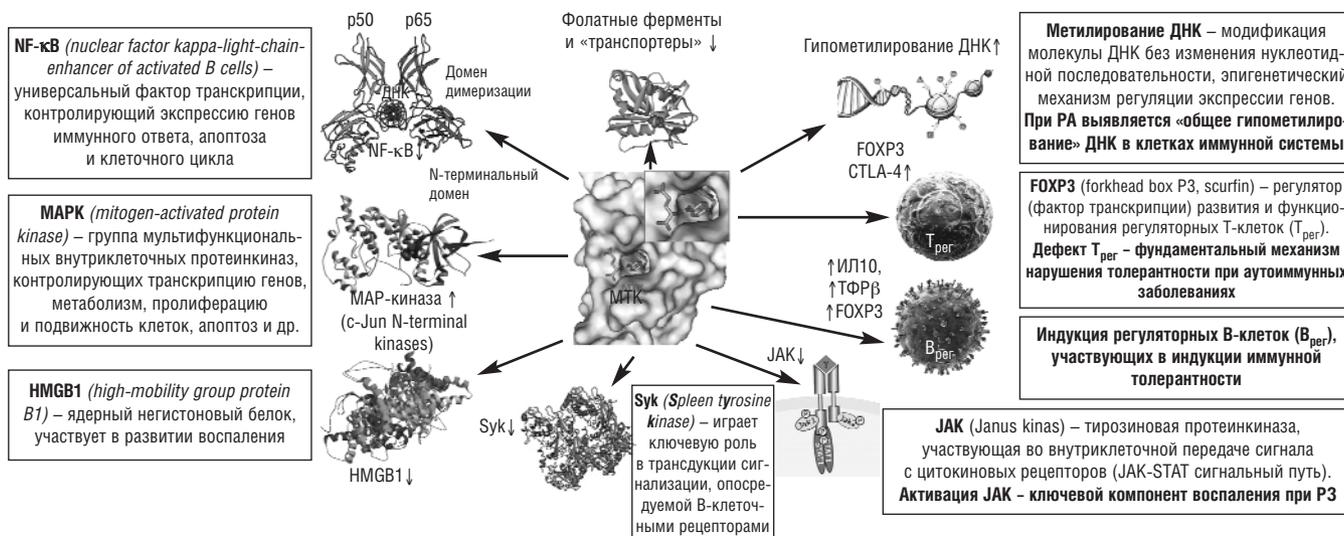


Рис. 1. Новые механизмы действия МТ. ТФРβ – трансформирующий фактор роста β

коррелируют с нормализацией показателей (число воспаленных и болезненных суставов), отражающих клиническую активность РА, уменьшением концентрации важнейших «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, ИЛ1β) и положительной динамикой некоторых других иммунологических биомаркеров, характерных для активного РА [48].

В целом, рекомендации APP, касающиеся подкожной формы МТ, находятся в русле современных тенденций в лечении РА; хотя пока они не вошли в рекомендации ACR (2015), но рассматриваются в рекомендациях EULAR [20] и национальных ассоциаций ревматологов [22, 49]. Примечательно, что при оценке ситуации с лечением РА в США [50] в рамках программы Medicare оказалось, что только треть пациентов получают адекватную дозу МТ (>20 мг/нед), а из пациентов, которым была инициирована терапия ГИБП, только половина получали эффективную дозу МТ (>20 мг/нед) и только 5% – подкожную форму МТ. Эти данные имеют принципиальное значение в свете материалов американского регистра CORRONA (COnsortium of Rheumatology Researchers Of North America), в котором продемонстрирована высокая частота прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНОα и ГИБП с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии

[51]. По мнению авторов, это в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ. Следует особо подчеркнуть, что, по данным Российского регистра ОРЕЛ (РОссийский РЕгистр боЛЬных артритом), к достоинствам российской клинической практики следует отнести более частое применение подкожной формы МТ (методжект), чем в других странах мира [52]. Примечательно, что недавно проведенный систематический обзор материалов контролируемых исследований позволил сделать «парадоксальный» вывод о том, что более высокая эффективность ГИБП (в комбинации с МТ), по сравнению с монотерапией МТ (группа контроля), может быть частично связана с использованием недостаточно адекватных доз МТ и таблетированной, а не более эффективной подкожной формы этого препарата [53].

Эффективность (и, вероятно, переносимость) монотерапии МТ можно повысить путем проведения короткого курса ГК в низких дозах РА [14]. Во всех рекомендациях подчеркивается необходимость назначения минимально эффективной дозы ГК: ≤7,5 мг/сут (в рекомендациях EULAR и APP) и ≤10 мг/сут (в рекомендациях ACR), – токсичность которой рассматривается как приемлемая [54]. Поскольку применение ГИБП (даже на ранней стадии РА) не решает проблем фармакотера-

Таблица 3 Сравнительная эффективность подкожной и таблетированной форм МТ при РА

Исследование, показатель эффективности	Длительность терапии, мес	Форма МТ		p
		подкожная	таблетированная	
J. Braun и соавт. [38]				
ACR20, %	6	78	70	<0,05
ACR70, %	6	41	33	<0,05
G.S. Hazlewood и соавт. [39]				
DAS28 (средний)	3	3,49±1,50	3,92±1,48	0,002
DAS28 (средний)	6	3,12±1,46	3,50±1,51	0,011
DAS28 (средний)	9	2,79±1,37	3,23±1,53	0,005
Смена терапии, %	12	49	77	<0,001
M.S. Islam и соавт. [40]				
ACR20, %	6	93	80	0,02
ACR50, %		89	72	0,03
ACR70, %		11	9	0,72

пии этого заболевания в отношении как эффективности [24], так и безопасности [55, 56], можно полагать, что более широкое применение комбинированной терапии МТ и ГК на ранней стадии позволит улучшить прогноз по крайней мере у некоторых пациентов с РА и добиться существенного снижения «стоимости» болезни (уменьшение риска потери трудоспособности, потребности в ГИБП и протезировании суставов). В недавних исследованиях было убедительно показано, что при раннем РА комбинированная терапия МТ и ГК столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП, при сходной или даже более низкой частоте НР (табл. 5). Как видно из таблицы, терапия МТ в комбинации с ГК позволяет быстро добиться быстрого снижения активности заболевания более чем у 2/3 пациентов с ранним РА.

Применение ГИБП (как класса препаратов) при РА следует рассматривать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или при отсутствии «удовлетворительного» эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ (включая подкожную форму МТ) в максимально переносимых дозах (с ГК или без них) или комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ и гидроксихлорохином (ГХ). При этом допускается назначение ГИБП у пациентов не только с высокой, но и с умеренной активностью болезни. В то же время такая авторитетная организация, как NICE (UK's National Institute for Health and Care Excellence), рекомендует более «жесткие» показания для назначения ГИБП при РА, а именно сохранение высокой активности заболевания (значение индекса DAS28 >5,1), несмотря на комбинированную терапию МТ, СУЛЬФ и ГХ в течение 6 мес [61].

Всем экспертным сообществом признается, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска НР и стоимости лечения [3]. Доказано, что пошаговая интенсификация терапии (step-up): вначале монотерапия МТ (или комбинированная терапия МТ и стандартными БПВП) и только при недостаточной эффективности этой терапии назначение ГИБП – столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни [3, 12]. Более того, данные метаанализа рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) и результаты недавних исследований не выявили достоверных различий в эффективности

Таблица 4 Клинический эффект после «переключения» с таблетированной на подкожную форму МТ при РА

Источник, эффект	Длительность терапии, мес	Эффект
J. Braun и соавт. [38] ACR20, %	2	30%
M.F. Bakker и соавт. [41] Снижение DAS28 (среднее)	1	0,3
	4	0,5
Улучшение DAS28	4	63%
H. Mainmann и соавт. [42] Снижение DAS28 ≥ 1,2	6	74%
D.G. Scott и соавт. [43] Длительность приема	12	83%
	24	75%
Потребность в назначении ГИБП	60	47%
	12	5,2%
	24	8,5%
R.V. Muller и соавт. [44] Потребность в назначении ГИБП	50	47%
Низкая активность заболевания	50	81,1%
Ремиссия	50	69,7%

«тройной» комбинированной терапии стандартными БПВП (главным образом МТ в комбинации с СУЛЬФ и ГХ) по сравнению с комбинированной терапией МТ и ГИБП [62], а также монотерапии МТ в комбинации с ГК и комбинированной терапии МТ и ГИБП (так называемая индукционная терапия), в отношении как отдаленного прогноза, так и возможности поддержания ремиссии [25, 63]. При этом анализ материалов РПКИ свидетельствует о том, что эффективную дозу МТ (>15 мг/нед) как в основной, так и в контрольной группе получали только 25–50% пациентов [62], что полностью соответствует материалам представленного выше систематического обзора [53].

Особое значение имеет рациональный выбор «первого» ГИБП. На групповом уровне у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью и токсичностью, не зависящими от механизма действия, структуры (мАТ или рекомбинантные белковые молекулы) и лекарственной формы (внутривенная – в/в, подкожная – п/к) и тактики применения [24]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют «чувствительные» и «специфичные»

Таблица 5 Сравнительная эффективность монотерапии МТ и ГК по сравнению с комбинированной терапией МТ и БПВП или ГИБП при раннем РА

Исследование	Время оценки эффекта, мес	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)
P. Verschueren и соавт. [57] (CareRA)	4	МТ 15 мг/нед + ПРЕД 30 мг/сут с быстрой отменой	87	МТ 15 мг/нед + СУЛЬФ 2 г/сут + ПРЕД 60 мг/сут с быстрой отменой	85
P.H. de Jong и соавт. [58] (tREACH)	6	МТ 25 мг/нед + ПРЕД 15 мг/сут с быстрой отменой	68	МТ 25 мг/нед + СУЛЬФ 2 г/сут + ПРЕД 15 мг/сут с быстрой отменой	7
J.L. Nam и соавт. [59] (IDEA)	6	МТ 20 мг/нед + 6-МПРЕД 250 мг (однократно)	67	МТ 20 мг/нед + ИНФ (стандартный курс 6 мес)	65
Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт. [60] (BeSt)	6	МТ 7,5→30 мг/нед + 2 г СУЛЬФ + ПРЕД 60 мг с отменой	67	МТ 20 мг/нед + ИНФ (стандартный курс 6 мес)	64

Примечание. CareRA – The Care in ERA; tREACH – treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort; IDEA – The Infliximab as Induction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis; BeSt – Dutch acronym for treatment strategies. ПРЕД – преднизолон, 6-МПРЕД – 6-метилпреднизолон.

биомаркеры, которые позволили бы «подбирать» ГИБП на основании преобладающих механизмов иммунопатогенеза РА [64, 65] в рамках персонифицированного подхода к терапии этого заболевания [66]. Поэтому выбор ГИБП носит эмпирический характер и оставляется на усмотрение врача-ревматолога, но рекомендуется назначать наиболее «дешевые» ГИБП [61], стоимость которых может существенно различаться в разных странах мира. Принципиально важное значение имеет положение о том, что для увеличения эффективности терапии лечение всеми ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ [3, 11–16, 67]. Только при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) МТ возможно проведение монотерапии ГИБП, среди которых «препаратом выбора» является ТЦЗ [68, 69]. Следует подчеркнуть, что опыт лечения ингибиторами ФНО α в качестве «первого» ГИБП больше, чем ГИБП с другими механизмами действия, а данные, касающиеся применения ингибиторов ФНО α при неэффективности ГИБП с другим механизмом действия (РТМ, ТЦЗ и АБЦ), практически отсутствуют. Выбор пути введения ГИБП (в/в или п/к) зависит от клинических и психологических характеристик пациентов, а также их предпочтения, опыта врача и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматолога, развитие медсестринской помощи и центров ГИБП) (табл. 6).

Предварительные рекомендации, касающиеся выбора «первого» ГИБП, представлены на рис. 2. МАТ к ФНО α (АДА, ИНФ, ГЛМ и ЦЗП) предпочтительнее назначать пациентам, серонегативным (или умеренно позитивным) по РФ/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) с сопутствующими за-

болеваниями (или внесуставными проявлениями), такими как псориаз, воспалительные заболевания кишечника, увеит, тем более что названные осложнения относятся к числу официально зарегистрированных показаний для назначения этих препаратов. Предполагается целесообразность выбора ЦЗП в качестве «первого» ингибитора ФНО α , поскольку адекватный эффект на фоне лечения этим препаратом развивается быстрее (через 3 мес), чем другими ингибиторами ФНО α (через 6 мес). ЭТЦ предпочтительнее назначать пациентам, имеющим риск активации туберкулезной инфекции, женщинам, планирующим беременность, бессимптомным носителям вируса гепатита С (по согласованию с гастроэнтерологом). ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ, РТМ), а не ингибиторы ФНО α , рекомендуется назначать пациентам, имеющим клинические и серологические признаки волчаночноподобного синдрома (артрит, плеврит или перикардит, кожная сыпь, увеличение титров АНФ), синдром Фелти, синдром Шенгрена и ЗСН III–IV стадии по NYHA [70, 71]. При выборе РТМ в качестве «первого» ГИБП следует принимать во внимание высокую эффективность при РФ/АЦЦП-положительном варианте РА, наличие противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО α . К ним относятся аутоиммунные нарушения, злокачественные новообразования (в течение предшествующих 10 лет), риск реактивации латентной туберкулезной инфекции (противопоказания для туберкулостатической терапии), демиелинизирующие заболевания ЦНС (рассеянный склероз) [71]. АБЦ, как и РТМ, более эффективен при РФ/АЦБ-положительном варианте РА. Кроме того, на фоне лечения АБЦ отмечен более низкий риск инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулезной инфекции, обо-

Таблица 6 Дозы, пути введения и тактика применения ГИБП

Препараты	Сроки введения препаратов														
	0-я неделя	1-й месяц		2-й месяц		3-й месяц		4-й месяц		5-й месяц		6-й месяц		7-й месяц	
ИНФ (в/в) 3 мг/кг; 0, 2, 6-я недели, затем каждые 8 нед	●	●		●				●					●		
АДА (п/к) 40 мг; каждые 2 нед		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ЭТЦ (п/к) 50 мг; каждую неделю		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ГЛМ (п/к) 2 мг/кг; 0-я, 4-я недели, затем каждые 8 нед	●		●				●				●				●
ЦЗП (п/к) 400 мг; 0, 2, 4-я недели, затем каждые 4 нед	●	●	●		●		●		●		●		●		●
АБЦ (в/в) 10 мг/кг; 0, 2, 4-я недели, затем каждые 4 нед	●	●	●		●		●		●		●		●		●
АБЦ (п/к) 125 мг; каждую неделю		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ТЦЗ (в/в) 4 или 8 мг/кг; каждые 4 нед		●		●			●		●		●		●		●
ТЦЗ (п/к) 162 мг; каждую неделю		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
РТМ (в/в) 1000 (500) мг; раз в 2 нед, дважды		●	●											●	●



Рис. 2. Рекомендации по выбору «первого» ГИБП

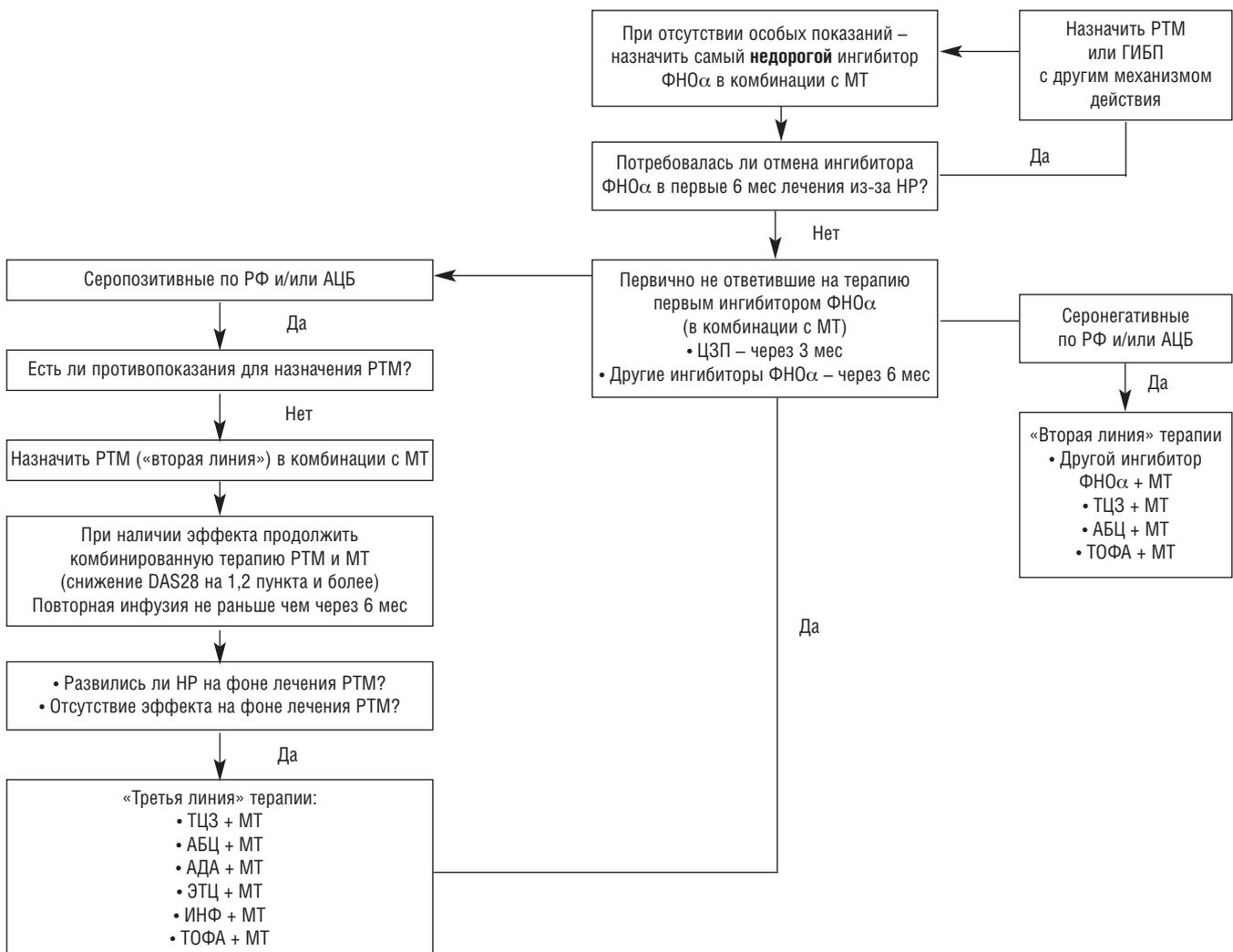


Рис. 3. Рекомендации по лечению пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α и получающих терапию МТ

стрения интерстициальных заболеваний легких и сердечно-сосудистых осложнений, чем при использовании ингибиторов ФНО α [72]. ТЦЗ потенциально показан пациентам с ярко выраженными конституциональными проявлениями РА (боль во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторных нарушений (значительное увеличение концентрации СРБ – свыше 100 мг/л, гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление АА-амилоидоза). Как уже отмечалось, имеются данные о более высокой эффективности монотерапии ТЦЗ (по крайней мере по сравнению с ингибиторами ФНО α) у пациентов, имеющих противопоказания или плохую переносимость МТ [72]. Кроме того, лечение ТЦЗ эффективно при болезни Стилла взрослых [4].

Пациентам, у которых не удалось достигнуть ремиссии (или низкой активности, или хотя бы «умеренного» эффекта по критериям EULAR) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП в течение 6 мес («первичная резистентность») или наблюдается «потеря» эффекта

в процессе терапии («вторичная» резистентность), рекомендуется назначить другой ГИБП. Если лечение ГИБП начиналось с ингибиторов ФНО α , то более целесообразно «переключиться» (switch) на прием ГИБП с альтернативными механизмами действия – АБЦ, ТЦЗ или РТМ, а не на другой ингибитор ФНО α (рис. 3). При неэффективности комбинированной терапии БПВП и ГИБП в качестве «третьей линии» терапии следует рассмотреть возможность назначения ингибитора Янус-киназы (JAK) ТОФА – первого «таргетного» синтетического препарата для перорального приема, который специально разработан для лечения РА [73]. В то же время широко обсуждается вопрос о целесообразности назначения ТОФА (как и ГИБП) при недостаточной эффективности МТ, т. е. в качестве «второй линии» терапии. Кроме того, ТОФА имеет хорошие перспективы при других воспалительных ревматических (АС, ПсА) и неревматических (псориаз, алопеция, витилиго и др.) заболеваниях.

Общий план ведения пациентов с РА представлен на рис. 4.

В случае достижения ремиссии (длительность ≥ 6 мес на фоне терапии), после отмены ГК (или продолжения их приема в дозе < 5 мг/сут), возможно постепенное тщательное контролируемое снижение («титрование») дозы или отмена ГИБП [24, 25] (рис. 5). Последнее более вероятно у пациентов с ранним РФ/АЦЦП-негативным вариантом РА. Для поддержания ремиссии после снижения дозы (или отмены) ГИБП необходима адекватная терапия МТ, включая применение подкожной формы препарата. При развитии обострения заболевания повторное назначение тех же препаратов (или других ГИБП) в стандартной дозе, наряду с оптимизацией терапии МТ, приводит к быстрому подавлению активности воспаления у большинства больных. К сожалению, при развернутом РФ/АЦЦП-позитивном варианте РА отмена ГИБП (как и стандартных БПВП) возможна редко и, как правило, приводит к обострению. Все это вместе взятое еще раз подчеркивает целесообразность «стратегического» подхода к ведению пациентов с РА, основанному на ранней

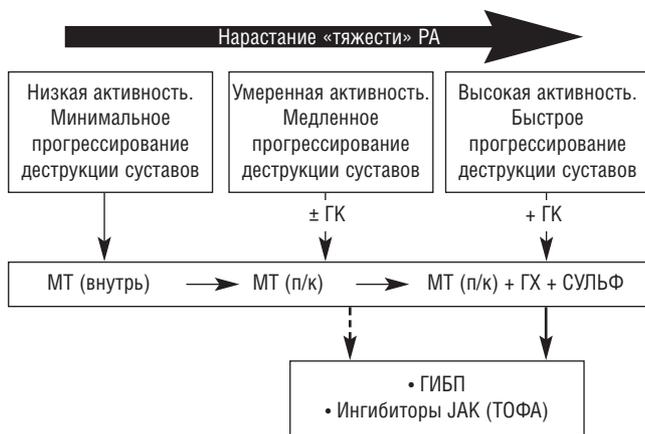


Рис. 4. Алгоритм фармакотерапии РА

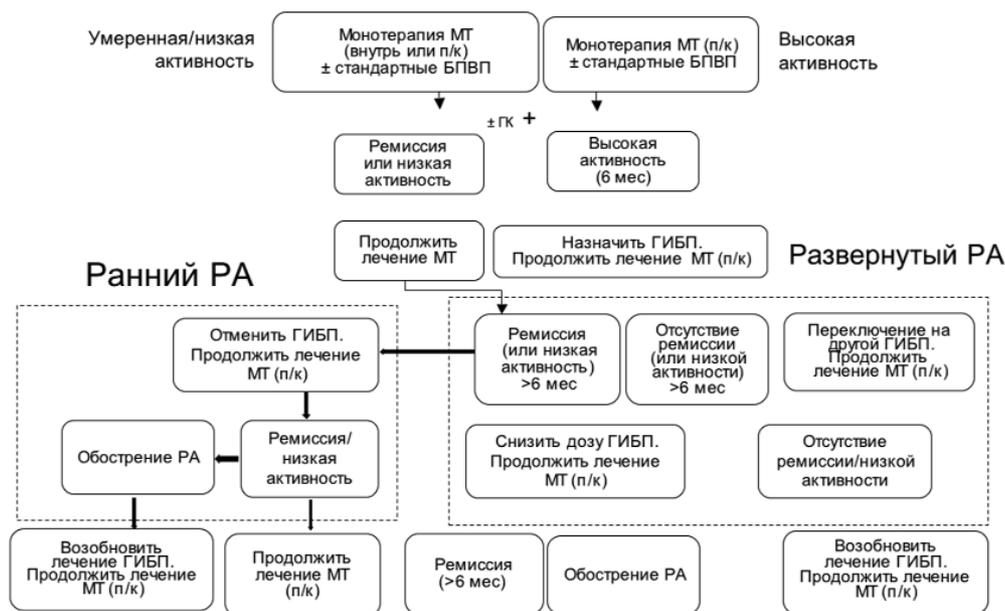


Рис. 5. Индукция ремиссии и поддерживающая терапия при РА

диагностике и тщательно контролируемой терапии начиная с дебюта болезни.

Несомненное клиническое значение имеют рекомендации, касающиеся ведения пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями (инфекция вирусом гепатита В и С, сердечная недостаточность, злокачественные новообразования). Однако уровень их доказательности невысок, и многие проблемы безопасного лечения пациентов с коморбидными заболеваниями, в первую очередь с кардиоваскулярной патологией, требуют дальнейшего изучения [74, 75] и будут более подробно обсуждены в сле-

дующих лекциях программы последипломного обучения ревматологов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2008, P. 290-331].
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl Med.* 2012;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016. doi: 10.1016/S140-6736(16)30173-7
4. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
5. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
6. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet.* 2009;374:430-2. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X
7. Pincus T, Kathryn A, Gibson MD, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis.* 2013;71(Suppl. 1):S9-19.
8. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
9. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:305. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
10. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
11. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
12. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: General characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
13. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
14. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):238-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
15. 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. doi: 10.1002/art.39489
16. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
17. Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54: 381-2. doi: 101093/rheumatology/keu156
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcome. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
19. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
20. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and rout of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-9. doi: 10.1136/ard.2008.092668
21. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1049-60. doi: 10.3899/jrheumatol.130738

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. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(Прил.):1-24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Suppl.):1-24 (In Russ.)].
24. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
25. 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;75:1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
26. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2015;22:1903-10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039
27. Kremer JM. Can methotrexate prevent knee arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42:2217-8. doi: 10.3899/jrheum.151104
28. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology*. 2009;48:867-71. doi: 10.1093/rheumatology/kep101
29. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2014;66:803-12. doi: 10.1002/art.38322
30. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systemic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1269. doi: 10.1136/bmj.h1269
31. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):156-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003
32. Bourre-Tessier J, Haraou B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review. *J Rheumatology*. 2010;37:1416-21. doi: 10.3899/jrheum.090153
33. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 2013;71(Suppl 1):S46-48.
34. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014;36:427-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
35. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015: S0049-0172(15)00282-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.0
36. Jay R. Methotrexate revisited: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb;34(2):201-5. doi: 10.1007/s10067-014-2830-9. Epub 2014 Nov 30.
37. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:272-8. Epub 2014 Dec 23.
38. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73-81. doi: 10.1002/art.23144
39. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 15. pii: annrheumdis-2014-206504. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504
40. Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J*. 2013;22:483-8.
41. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis. Post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1849-52. doi: 10.1136/ard.2009.124065
42. Mainmann H, McClaren E, Heycocks S, et al. When should we use parenteral methotrexate? *Clin Rheumatol*. 2010;29:1093-8. doi: 10.1007/s10067-010-1500-9
43. Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond or tolerate oral methotrexate; the MENTOR study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:470-6. doi: 10.3109/03009742.2014.910312
44. Muller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009
45. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138-44 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144
46. Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):371-4 [Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchikhina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374
47. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
48. Kremer JM, Lawrence DA, Hamilton R, McInnes IB. Long-term study of the impact of methotrexate on serum cytokines and lymphocyte subsets in patients with active rheumatoid arthritis: correlation with pharmacokinetics measure. *RMD Open*. 2016;2:e000287. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000287
49. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol*. 2012;39:1559-82. doi: 10.3899/jrheum.110207
50. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1604-11. doi: 10.1002/acr.22383

51. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):71 (P0064).
52. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
53. Duran J, Bockorny M, Dalas D, et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systemic review. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1595-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383
54. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptable low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:952-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
55. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nar Rev Rheumatol.* 2014;10:612-27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123
56. Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):361-6 [Muravyev YuV, Muravyeva LA. Tardy ideas on the use of biological agents in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):361-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-361-366
57. Verschuere P, De CD, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
58. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1331-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
59. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
60. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-90. doi: 10.1002/art.21405
61. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online] (2016).
62. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomilison G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systemic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016;353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777
63. Espinosa F, Fabre S, Pers Y-M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8:107-18. doi: 10.1177/175920X16654476
64. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalized medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:3-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202361
65. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421
66. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив. 2012;84:5-10 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskiiy Arkhiv.* 2012;84:5-10 (In Russ.)].
67. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
68. Choy E, Aletaha D, Behrens F, et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016. doi: 10.1093/rheumatology/kew271 [Epub ahead of print].
69. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Man Care Spec Pharm.* 2015;21:409-23. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.5.409
70. Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522-41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):522-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
71. Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. С. 55-93 [Nasonov EL. The use of rituximab in rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. P. 55-93].
72. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EY. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):416-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
73. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
74. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ.* 2015 Aug 17;351:h3658. doi: 10.1136/bmj.h3658

75. 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. doi: 10.3899/jrheum.141112

Вопросы для самоконтроля

1. Какова основная цель фармакотерапии РА согласно стратегии «Лечение до достижения цели»?
 - А. Улучшение качества жизни
 - Б. Достижение ремиссии
 - В. Уменьшение боли и улучшение функциональной активности пациентов
 - Г. Увеличение продолжительности жизни
 - Д. Все вышеперечисленное
 - Е. Ничего из вышеперечисленного
2. Применение какого препарата является ключевым компонентом стратегии «Лечение до достижения цели» согласно международным и российским рекомендациям?
 - А. ЛЕФ
 - Б. ИНФ
 - В. МТ
 - Г. ГК
 - Д. ТОФА
3. Какова, согласно российским рекомендациям, дальнейшая тактика ведения пациента при недостаточной эффективности монотерапии таблетированной формой МТ?
 - А. Назначить ЛЕФ
 - Б. Назначить ИНФ
 - В. Назначить монотерапию ТЦЗ
 - Г. Назначить ГХ
 - Д. Назначить подкожную форму МТ
4. Какой препарат следует назначить при недостаточной эффективности монотерапии МТ (включая подкожную форму препарата) у пациента с тяжелым, быстро прогрессирующим РА?
 - А. ИНФ
 - Б. АБЦ
 - В. ТЦЗ
 - Г. АДА
 - Д. ЦЗП
 - Е. Любой из перечисленных
 - Ж. Ни один из перечисленных
5. Какой препарат предпочтительнее использовать при возникновении НР или противопоказаниях для назначения МТ в виде монотерапии?
 - А. ИНФ
 - Б. ТЦЗ
 - В. РТМ
 - Г. ТОФА
 - Д. АДА
6. Какова тактика ведения пациента при недостаточной эффективности монотерапии подкожной формой МТ?
 - А. Отменить МТ, назначить РТМ
 - Б. Отменить МТ, назначить ЛЕФ
 - В. Продолжить лечение МТ, назначить наиболее «дешевый» ГИБП
 - Г. Продолжить лечение МТ, назначить ГХ
 - Д. Отменить МТ, назначить ТОФА
7. Какова тактика ведения пациентов с РА при достижении ремиссии (длительность >6 мес) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП?
 - А. Отменить МТ, продолжить лечение ГИБП
 - Б. Отменить ГИБП, продолжить лечение МТ
 - В. Продолжить лечение МТ, снизить дозу ГИБП
 - Г. Продолжить лечение МТ и ГИБП в том же режиме
 - Д. Отменить МТ и ГИБП
8. Какие препараты нежелательно использовать у пациентов с выраженной застойной сердечной недостаточностью?
 - А. ЛЕФ
 - Б. АБЦ
 - В. Ингибиторы ФНО α
 - Г. РТМ
 - Д. ТЦЗ

Ответы – на с. 606