

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Е.А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

В лекции освещены методы медикаментозной и немедикаментозной терапии ревматоидного артрита. Обсуждается дифференцированный подход к выбору синтетических и генноинженерных биологических препаратов, показания к хирургическому лечению.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, метотрексат, глюкокортикостероиды, генноинженерные биологические препараты.

Успех лечения РА определяют раннее начало базисной терапии и мультидисциплинарный подход. В большинстве случаев РА можно лечить вне стационара. Основное место в лечении РА занимает медикаментозная терапия.

Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Основная стратегия лечения — жесткий контроль заболевания с адекватно быстрой сменой препаратов и режимов лечения при неэффективности назначенной терапии.

Какие препараты применяются для лечения ревматоидного артрита?

НПВП

НПВП, которые оказывают хороший симптоматический (анальгетический) эффект, но не влияют на прогрессирование деструкции суставов при РА, должны использоваться ограниченно. На фоне правильно подобранной базисной терапии у пациента, как правило, не возникает потребности в НПВП или эта потребность непостоянна и минимальна.

В России зарегистрировано 19 НПВП. Все они в зависимости от воздействия на изоформы фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) можно классифицировать следующим образом: неселективные в отношении ЦОГ-2, преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (селективность дозозависима: с увеличением дозы она почти полностью исчезает) и селективные препараты (таб.3).

При ревматоидном артрите НПВП должны использоваться в средних и высоких терапевтических дозах. Так, например, адекватные дозы для диклофенака — 150 мг в сутки, для кетопрофена — 200 мг в сутки, для теноксикама — 20 мг в сутки, для целекоксиба 400 мг в сутки, для эторикоксиба — 90 мг.

Таблица 3

Селективные и неселективные НПВП

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Диклофенак, ацеклофенак, индометацин, ибупрофен, пироксикам, напроксен, теноксикам, кетопрофен, декскетопрофен, кетопрофена лизиновая соль, кеторолак, амтолметил гуацил, ацетилсалициловая кислота
Препарат со сбалансированным воздействием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2	лорноксикам,
Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	эторикоксиб, целекоксиб

Инъекционные формы не следует использовать более 7–10 дней во избежание формирования внутримышечных инфильтратов и других осложнений.

Назначая НПВП необходимо помнить, что они могут вызывать осложнения:

- гастро- и энтеропатии (селективные НПВП реже и в меньшей степени);
- дестабилизацию артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (в меньшей степени напроксен; целекоксиб, низкие дозы ибупрофена до 1200 мг, кетопрофен)
- нефротоксическое воздействие;
- цитопению;
- бронхообструктивный синдром;
- повышать риск кровотечений после хирургических операций.

Предотвратить развитие осложнений от терапии НПВП позволяет оценка индивидуального риска осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

При очень высоком кардиоваскулярном риске (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, ХБП, СД 2 типа с поражением органов мишеней, ХСН 2 ФК и выше) **назначение НПВП не рекомендовано.**

При высоком (неосложненные формы ИБС и счет по шкале SCORE 5 % и более) и умеренном (АГ и счет по шкале SCORE 1–4 %) кардиоваскулярном риске **назначаются: напроксен; целекоксиб, низкие дозы ибупрофена до 1200 мг, кетопрофен.**

При высоком ЖКТ-риске (язвенный анамнез, кровотечения или перфорация в анамнезе, прием низких доз аспирина, антитромботических средств или антикоагулянтов) **назначаются целекоксиб или эторикоксиб плюс ингибиторы протонной помпы** (предпочтение отдается эзомепразолу).

При умеренном ЖКТ-риске (возраст старше 65 лет, диспепсия, курение, прием ГКС, инфицированность *H. pylori*) **рекомендованы селективные НПВП (эторикоксиб, целекоксиб) или неселективные НПВП плюс ингибиторы протонной помпы.**

При низком кардиоваскулярном и ЖКТ-риске **возможно назначение любых НПВП.**

Глюкокортикостероиды

Лечение ГКС (низкие/средние дозы) рекомендуются в комбинации с БПВП в качестве компонента комбинированной терапии РА, для купирования обострения до развития эффекта БПВП (bridge-терапия) или в виде монотерапии при неэффективности (или невозможности) назначения БПВП и ГИБП.

Эффект от применения ГКС при РА наступает уже на первые сутки лечения, эти препараты являются сильнейшими противовоспалительными средствами с выраженным иммуносупрессивным и антидеструктивным действием.

В терапии РА традиционно используются низкие дозы 5–7,5– максимум 10 мг преднизолона в сутки (при системном применении). При особых формах РА — болезни Стилла и болезни Фелти доза преднизолона может достигать 30–40 мг в сутки, а в отдельных случаях может быть увеличена до 60 мг в сутки. Продолжительность лечения ГКС часто ограничивается 1,5–2 месяцами, затем доза постепенно снижается на ¼ таблетки в 7–10 дней по возможности до полной отмены. Быстрое снижение дозы ГКС может привести к возвращению симптомов. В отдельных случаях пациент может получать длительно минимальную

поддерживающую дозу ГКС или в редких случаях находиться на монотерапии ГКС (например, пациенты старческого возраста с непереносимостью БПВП).

Внутрисуставное введение ГКС показано пациентам с резистентным к системной терапии артритом одного или нескольких суставов. Для внутрисуставного введения часто используются такие препараты как дипроспан, кеналог, депо-медрол. Предпочтение отдается препарату дипроспан.

Дипроспан (бетаметазон) — комплекс, состоящий из динатрия фосфата 2 мг и дипропионата 5 мг в 1 мл. Уникален по своим свойствам, так как динатрия фосфат обладает быстрым (действие через 1–3 ч после введения), а дипропионат — пролонгированным (до 4–6 недель) эффектом. Препарат предназначен не только для внутрисуставного, но и безопасен при периартикулярном введении. Не вызывает развития местных дегенеративных реакций, его использование предпочтительно при тендинитах, энтезитах, туннельных синдромах. Не дает реакции микрокристаллизации и не является причиной микрокристаллического воспаления в суставе (напоминающего острый подагрический артрит) в связи с особенностями лекарственной формы: низкой концентрацией кристаллов, малыми их размерами и округлой формой. Благодаря своим особым свойствам является препаратом выбора в большинстве клинических ситуаций в артрологии. В крупные суставы вводится 1 мл (коленные, плечевые), в средние 0,5 мл (голеностопные, локтевые, лучезапястные), в мелкие 0,2 мл. Может назначаться не только однократно, но и повторно. Интервал между введениями — 3–4 недели. В один сустав введение ГКС допустимо не более 3-х раз в год.

Контроль терапии ГКС необходимо осуществлять с учетом их побочных эффектов. Обязателен контроль артериального давления (возможна гипертония), содержания глюкозы в сыворотке крови (может развиваться нарушение толерантности к углеводам или стероидный сахарный диабет). На фоне приема ГКС возможно нарушение костного метаболизма с развитием стероидного остеопороза и повышение риска инфекционных заболеваний.

Базисные противовоспалительные препараты

Терапия БПВП должна проводиться всем без исключения пациентам с РА и назначаться как можно раньше (в пределах 3–6 мес. от момента развития симптомов болезни).

БПВП подразделяются на синтетические (все ранее известные: метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин, азатиоприн, Д-пеницилламин, циклоспорин А, соли золота, хлорамбуцил) и таргетные, т.е. направленные на конкретное звено патогенеза заболевания (тофацитиниб).

Метотрексат — является антиметаболитом, подавляющим дигидрофолатредуктазу, участвующую в синтезе ДНК. Считается «золотым стандартом» в лечении РА. Может назначаться как препарат первой линии в монотерапии или в составе комбинированной терапии. Начальная доза составляет 10–15 мг в неделю. В дальнейшем возможно ежемесячное увеличение дозы на 5 мг до максимальной 25–30 мг в неделю. Наилучшей переносимостью и высокой эффективностью отличаются парентеральные формы, в частности методжект и метортрит, для удобства больного расфасованные в однодозовые дозированные шприцы предназначенные для подкожного введения. Для предотвращения побочных реакций необходим прием фолиевой кислоты 1–3 мкг в сутки в дни, когда больной не получает метотрексат. Контроль лечения в начале и после увеличения дозы должен проводиться раз в 4 недели, а затем раз в 12 недель с обязательным мониторингом общего анализа крови и мочи, АСТ, АЛТ, креатинина. При инфекциях (пневмония, грипп, раневая инфекция и др.) метотрексат должен быть отменен и возобновлен сразу же после выздоровления.

Поскольку препарат метаболизируется в печени и выводится через почки абсолютными противопоказаниями к его назначению являются алкоголизм, поражение печени с функциональной недостаточностью, тяжелая почечная недостаточность. Также препарат не должен назначаться при стойкой цитопении, активном инфекционном процессе, злокачественных новообразованиях, тяжелом поражении легких с выраженной дыхательной недостаточностью. Он абсолютно противопоказан беременным и при планировании беременности в связи с его тератогенным действием.

При недостаточной эффективности монотерапии возможна двухкомпонентная терапия с участием метотрексата: метотрексат+ сульфасалазин или метотрексат+ гидроксихлорохин или метотрексат+ лефлуномид (такая комбинация требует особого врачебного контроля из-за возможной суммации нежелательных реакций).

При резистентных к лечению формам РА рекомендуется трехкомпонентная схема лечения:

метотрексат+сульфасалазин+гидроксихлорохин по данным некоторых авторов по эффективности сопоставимая с комбинацией метотрексата с этанерцептом.

Лефлуномид — цитостатический препарат, дериват изоксазола, может назначаться как в дебюте, так и при большой длительности заболевания. Предполагается, что он избирательно действует на активированные Т-клетки, угнетает аутоиммунный ответ и соответственно продукцию провоспалительных цитокинов. Обычно применяется в том случае, если есть непереносимость метотрексата. Побочные эффекты (наиболее частые: тошнота, диарея, кожный зуд, выпадение волос) встречаются преимущественно у пожилых пациентов в первые 3 месяца лечения. Транзиторное повышение печеночных ферментов или снижение лейкоцитов купируется самостоятельно. Суточная доза составляет 20 мг, при невысокой активности заболевания она может уменьшаться вдвое: 10 мг. Эффект развивается через 4 недели от начала применения препарата. Лефлуномид может назначаться в комбинированной терапии с метотрексатом.

Сульфасалазин — конъюгат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, нерастворим в воде и поэтому практически не всасывается в желудке, расщепляется в толстой кишке с участием бактерий. Механизм его противовоспалительного эффекта до конца не ясен. Эффективная суточная доза 2 г. Во избежание риска развития диспепсических явлений рекомендуется постепенное наращивание дозы: 1-я неделя — 0,5 г, 2-я неделя — 0,5 гх2раза, 3-я неделя 0,5 г утром и 1,0 г вечером и с 4-й недели 1 гх2 раза в сутки. Максимальная доза 3 г в сутки. Эффект развивается примерно через 4 месяца.

Обычно хорошо переносится, но иногда может вызывать тошноту, тогда доза может быть уменьшена до 1500 мг в сутки (меньшая доза при РА неэффективна).

Иногда у больных могут развиваться такие побочные эффекты как головная боль, головокружение, кожная сыпь, повышение трансаминаз. Вопрос о продолжении терапии решается индивидуально.

Азатиоприн — антиметаболит, антагонист пурина. Получен путем включения в молекулу 6-меркаптопурина имидазольного кольца. Метаболизируется в эритроцитах и печени, выводится почками. Вызывает периферическую Т- и В-лимфопению. Начинают лечение с дозы 50 мг в сутки, затем возможно ее увеличение до 1–3 мг/кг/сут. Эффект развивается через

4–6 месяцев. Частая нежелательная реакция — цитопения. При РА менее эффективен, чем другие препараты.

Циклоспорин А — выделен из штаммов грибов, обладает выраженной иммуносупрессивной активностью, селективно ингибирует CD4+ Т-лимфоциты и подавляет продукцию провоспалительных цитокинов. Терапевтические дозы — от 1 до 5 мг/кг, начальная доза 50 мг/сут. При прохождении через почки. Индуцирует вазоконстрикцию, поэтому при лечении требуется контроль АД и креатинина. Увеличение дозы возможно только при стабильном АД и нормальных значениях креатинина. Поэтому не всегда можно достичь терапевтических доз препарата. Противопоказаниями к применению служат: неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические заболевания, почечная и печеночная недостаточность. Препарат должен с осторожностью назначаться лицам старше 65 лет, при артериальной гипертензии, иммунодефицитных состояниях, ожирении.

Увеличение токсичности препарата возможно при совместном применении с макролидными антибиотиками, противогрибковыми препаратами, антагонистами кальция.

Циклофосфамид — используется преимущественно при системных формах РА. Обычно назначается в/м 200 мг 1 раз в неделю либо в составе комбинированной пульс-терапии (метипред 1000 мг № 3 ежедневно и во второй день введения циклофосфамид 400 или 800 или 1000 мг однократно). При длительном применении возможно развитие геморрагического цистита или карциномы мочевого пузыря, так как препарат выводится почками в виде метаболитов и в неизменном виде. Может вступать в нежелательные взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Хлорамбуцил — подавляет функцию Т- и В-лимфоцитов, эффект развивается через 6–8 недель от начала лечения, в настоящее время используется редко. Терапевтическая доза — 1–2 мг/кг/сут. Может вызывать рецидивирующую лейко- и тромбоцитопению, требуется еженедельное мониторирование общего анализа крови.

Аминохинолиновые препараты — хлорохин и гидроксихлорохин синтезированы как антималярийные средства. Применяются в виде монотерапии при низкой активности РА и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза или при умеренной и высокой активности в составе комбинированной терапии с другими

БПВП. Терапевтическая доза гидроксихлорохина для взрослого с массой тела более 65 кг 400 мг в сутки, разделенные на два приема. При применении препарата необходим осмотр окулиста раз в 6 мес. Из-за возможности побочных реакций со стороны глаз: неясное зрение, фотофобия, проблемы аккомодации, поражение сетчатки.

Гидроксихлорохин может применяться при беременности.

Соли золота — одни из старейших препаратов для лечения РА. Парентеральная форма — ауриотиомалат натрия (дозы 10, 20 и 50 мг с содержанием металлического золота соответственно 5, 10 и 25 мг вводятся один раз в неделю), форма для перорального применения — ауранофин (3 мг в таблетке, суточная доза 6 мг). Пероральный препарат часто вызывает спастические боли в животе и диарею. Эффект проявляется через 3–6 месяцев, кумулирующее действие сохраняется в течение многих месяцев после отмены препарата. После достижения дозы металлического золота 700–800 мг разовая дозировка снижается либо увеличивается интервал между введениями.

Несмотря на высокую эффективность, препараты золота применяются нечасто из-за развития аллергических и вазомоторных реакций при введении и необходимости регулярного лабораторного контроля лечения (общий анализ крови и мочи еженедельно, трансаминазы и креатинин раз в 3 недели) во избежание развития осложнений: «золотая почка» с высокой протеинурией, «золотое легкое» с развитием дыхательной недостаточности и др.

Д-пеницилламин — получают при контролируемом гидролизе пенициллина. Это аминокислота, являющаяся аналогом цистеина. Механизм действия его связан с подавлением активности Т-лимфоцитов, нарушением образования иммунных комплексов, подавлением активности фибробластов, увеличением содержания водорастворимого коллагена и подавлением активности витамина В6.

Дозы препарата при РА 150–600 мг в сутки. Лечение начинают с минимальной дозы 150 или 250 мг. Прием пищи резко снижает биодоступность препарата, потому что он обладает хелатирующими свойствами в отношении тяжелых металлов (медь, цинк, золото, ртуть). Аскорбиновая кислота приводит к его инактивации. При приеме препарата возможно нарушение вкуса.

Такие побочные эффекты как миастенический синдром, в дебюте проявляющийся дипло-

пией и птозом век, цитопения, нефропатия служат причиной отмены препарата.

Эффект развивается к 4–6 месяцу от начала лечения, эффективность Д-пенициллина при РА невелика.

Тофацитиниб — блокирует передачу сигнала от молекулы цитокина к ядру клетки за счет подавления активности янус-киназ. Рекомендованная доза 5 мг два раза в день. Может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и другими БПВП.

Общие принципы назначения БПВП

- как можно более раннее назначение, сразу же после установления диагноза
- применение на протяжении всего периода болезни с возможной коррекцией дозы, сменой или комбинациями препаратов
- регулярный контроль вероятных нежелательных реакций
- регулярный контроль активности заболевания для оценки эффективности лечения и своевременной коррекции проводимой терапии

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по применению метотрексата

Метотрексат (МТ) — препарат «первой линии» лечения РА с доказанной эффективностью и безопасностью.

Перед назначением МТ следует оценить факторы риска нежелательных реакций (НР) (прием алкоголя), исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С) провести рентгенографическое исследование грудной клетки; следует проинформировать пациентов о достоинствах терапии и возможных нежелательных реакциях (НР).

Лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/неделю с увеличением по 5 мг каждые 2–4 недели до 20–30 мг/неделя в зависимости от эффективности и переносимости

При недостаточной эффективности и переносимости (не тяжелые НР) перорального МТ, целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы препарата.

На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5 мг фолиевой кислоты в неделю.

В начале лечения или при увеличении дозы МТ, определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 месяца до достижения стабиль-

ной дозы МТ, затем — каждые 3 месяца; клиническую оценку НР и факторов риска следует проводить во время каждого визита пациентов.

Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ > 3 верхней границы нормы (ВГН); возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН, следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН после отмены МТ, следует провести соответствующие диагностические процедуры.

При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для назначения МТ, следует назначить лефлуномид, сульфасалазин.

У пациентов с ранним РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза, высокую активностью заболевания, и резистентных к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП — лефлуномидом (ЛЕФ), сульфасалазином и гидроксихлорохином.

Комбинированную терапию МТ и ЛЕФ следует проводить с осторожностью из-за высокого риска развития НР (гастроэнтерологические и печеночные); комбинированная терапия МТ и ЛЕФ не имеет преимуществ перед комбинированной терапией МТ и другими стандартными БПВП.

В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 месяца), «подбирать» схему лечения в зависимости от активности заболевания; действие БПВП и ГИБП на прогрессирование деструкции суставов следует оценивать каждые 6–12 месяцев при раннем РА и каждые 12 месяцев при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, независимо от ее клинической эффективности.

Генноинженерная биологическая терапия

Принцип действия биологической терапии: имитация собственных физиологических реакций организма по подавлению воспаления.

Первыми биологическими препаратами стали ингибиторы ФНО-альфа, так как выяснилось, что подавление этого цитокина тормозит выработку других провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и тем самым уменьшает проявления воспаления и деструкции суставов.

Главные инструменты биологической терапии — антитела. Сначала они были химерными (состояли на $\frac{3}{4}$ из мышиноного и $\frac{1}{4}$ из человеческого белка), а затем стали состоять из человеческого белка более, чем на 90 %.

К генноинженерным биологическим препаратам (ГИБП), применяемым при РА, относятся

Ингибиторы ФНО-альфа:

Моноклональные АТ:

Химерные:

инфликсимаб (ремикейд),

Вводится внутривенно, возможно варьирование дозировки. Могут отмечаться инфузионные реакции, инфекционные осложнения, в том числе туберкулез. Эффективен в отношении васкулита и увеита. При длительном применении возможно снижение эффекта вследствие иммуногенности (появление АТ к препарату). Период полувыведения 8–11 дней.

Человеческие:

адалimumаб (хумира) — 40 мг в 2 недели подкожно,

Хорошо переносится. Эффект реализуется уже в первую неделю применения. Период полувыведения 14 дней. Повышает риск инфекций, некожных злокачественных опухолей и демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Более эффективен в комбинации с метотрексатом.

голимумаб (симпони) — 50 мг в 4 недели подкожно,

Имеет самый удобный режим введения — раз в месяц. Период полувыведения — 7–20 дней. Имеет те же класс-специфические нежелательные эффекты, что и другие ингибиторы ФНО.

цеттолизумаба пэгол (симзия).

Пегилированный Fab-фрагмент гуманизированных моноклональных АТ к ФНО-альфа, содержит фрагменты полиэтиленгликоля. Его уникальной характеристикой является сниженная проходимость через плацентарный барьер. Обладает хорошей переносимостью. Может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Период полувыведения — 14 дней.

Рекомбинантный человеческий рецептор ФНО-альфа

Этанерцепт (энбрел) 50 мг в неделю подкожно

Представляет собой гибридную молекулу с низкой иммуногенностью. Обладает хорошей переносимостью. Вероятность возникновения туберкулеза при его применении ниже, чем при использовании других ингибиторов ФНО. Можно применять у больных с гепатитом С. Малоэф-

фективен в отношении васкулита и увеита. Период полувыведения 2,8 дня.

Ингибитор ко-стимуляции Т-клеток:

Абатацепт (оренсия) 10 мг/кг в 0,2,4 неделю, затем каждые 4 недели, внутривенно капельно или подкожно

Применяется для лечения взрослых, при неадекватной реакции на другие ГИБП. Период полувыведения 13 дней. Максимальный эффект наступает к третьему месяцу применения.

Ингибитор рецепторов ИЛ-6

Тоцилизумаб (актемра) — 4 мг/кг каждые 4 недели, затем увеличение до 8 мг/кг, внутривенно капельно

Показан больным с предшествующей неэффективностью других ГИБП. Его уникальная особенность — быстрый эффект (через 14 дней). Имеет хорошую переносимость, эффективно подавляет деструкцию суставов. Дополнительные показания для назначения препарата: высокий стойкий уровень СРБ (более 100 мг/л), тяжелая анемия хронического воспаления, амилоидоз. Может вызывать нарушение функции печени, гиперхолестеринемию и переходящую нейтропению. Период полувыведения 11–13 дней.

Анти-В-клеточный препарат

Ритуксимаб (мабтера) — двукратное введение по 1000 мг или 500 мг дважды с интервалом в 2 недели, внутривенно капельно

Представляет собой химерные моноклональные АТ к антигену CD20 на поверхности зрелых В-лимфоцитов. Применяется у больных с неэффективностью метотрексата и других БПВП, а также ингибиторов ФНО. Может применяться как препарат первого ряда при наличии указаний в анамнезе на лимфому, демиелинизирующее заболевание, латентный туберкулез. У больных, серопозитивных по РФ и АЦЦП препарат может быть более эффективен, чем у серонегативных. Период полувыведения 40–400 часов.

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по применению ГИБП:

Применение ГИБП рекомендуется при недостаточной эффективности (умеренная/высокая активность заболевания), монотерапии метотрексатом или комбинированной терапии метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами, которые должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 -х месяцев. Препаратами выбора являются ингибиторы ФНО-а.

Для лечения РА используются генно-инженерные биологические препараты — ГИБП, к которым относятся ингибиторы ФНО-а (инфликсимаб — ИНФ, адалимумаб — АДА, этанерцепт — ЭТЦ, цертолизумаба пегол — ЦТЗ, голимумаб — ГЛМ), анти- В клеточный препарат — ритуксимаб (РТМ), блокатор ко-стимуляции Т — лимфоцитов — абатацепт (АБЦ) и блокатор рецепторов интерлейкина 6 — тоцилизумаб (ТЦЗ).

Для увеличения эффективности терапии и снижения иммуногенности ряда препаратов, ГИБП целесообразно сочетать с применением МТ.

У пациентов с непереносимостью МТ возможно проведение монотерапии ингибиторами ФНО-а (АДА, ЭТЦ, ЦЗП), блокатором ИЛ-6 (ТЦЗ) или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП.

При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО-а целесообразно назначение ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ), другого ингибитора ФНО-а или МТ (у пациентов, не получавших МТ).

При недостаточной эффективности 2-х ингибиторов ФНО-а следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ).

У пациентов, резистентных к стандартным БПВП, в качестве первого ГИБП возможно назначение АБЦ, ТЦЗ или РТМ, которые не отличаются по эффективности и безопасности от ингибиторов ФНО-а.

РТМ целесообразно назначать пациентам РА, серопозитивным по РФ и/или АЦЦП, имеющих внесуставные проявления РА или сочетание с другими аутоиммунными нарушениями, либо имеющими противопоказания для назначения ингибиторов ФНО-а; для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ через 6 месяцев после предыдущего курса.

У пациентов, резистентных к АБЦ, РТМ или ТЦЗ возможны следующие терапевтические решения: назначение любого ранее не применявшегося ГИБП или БПВП; применение новых противоревматических препаратов. В случаях множественной лекарственной резистентности может обсуждаться комбинированная терапия РТМ и ингибиторами ФНО-а, поскольку данные РКИ свидетельствуют об эффективности и приемлемой токсичности комбинированной терапии РТМ (в низких дозах) и ингибиторов ФНО-а (ЭТЦ и АДА).

При достижении стойкой ремиссии продолжительностью не менее 6 месяцев может

быть рекомендована постепенная отмена НПВП и затем ГК (с соблюдением существующих рекомендаций по титрованию дозы). После отмены ГК и НПВП возможно постепенное тщательно контролируемое прекращение лечения ГИБП. При сохранении стабильной ремиссии как совместное решение ревматолога и пациента возможно снижение дозы и постепенная отмена БПВП. В случае недостаточной стабильности ремиссии БПВП назначаются неопределенно долго, в том числе пожизненно.

Информация, которой необходимо владеть при назначении больному препаратов ГИБТ:

- ГИБП обладают мощным целенаправленным и избирательным противовоспалительным эффектом;
- основное показание для их назначения — частичная или полная резистентность к традиционной терапии;
- в некоторых случаях применение ингибиторов ФНО приводит к клиническому улучшению при сохранении лабораторной активности болезни;
- применение ритуксимаба может вызывать стойкую гипогаммаглобулинемию и риск фатальных легочных инфекций;
- эффект от применения ГИБП значительно лучше при совместном использовании метотрексата;
- все ГИБП являются иммуносупрессивными, а значит, повышают риск инфекций и онкологических заболеваний;
- пациенты, получавшие в течение последних 5 лет лечение от солидных опухолей, лимфопролиферативных заболеваний, меланомы могут начинать лечение ритуксимабом;
- всем пациентам перед началом лечения ГИБП необходимо проводить скрининг на латентную туберкулезную инфекцию независимо от наличия или отсутствия у них факторов риска (реакция Манту, у вакцинированных БЦЖ — квантифероновый тест, рентгенография легких);
- не показано назначение ГИБП пациентам с ХСН III и IV ФК по NYHA и фракцию сердечного выброса 50 % и менее;
- этанерцепт в меньшей степени повышает риск туберкулеза и оппортунистических инфекций (листериоза, гистоплазмоза, кокцидиомикоза), чем инфликсимаб и адалимумаб;

- использование живых вакцин (против полиомиелита, бешенства, ветряной оспы) при проведении ГИБТ противопоказано;
- инфузионные реакции чаще встречаются при применении химерных антител (инфликсимаб);
- улучшение при применении ГИБТ развивается вне зависимости от длительности, степени тяжести и активности заболевания;
- эти препараты не должны назначаться при беременности, опухолевых заболеваниях и сепсисе.

Немедикаментозные методы

Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела.

Курение и ожирение — факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения БПВП и ингибиторов ФНО- α , увеличения летальности, в том числе кардиоваскулярной.

Питание при ревматоидном артрите

Диета больных с РА должна быть богата витамином С, Е, антиоксидантами, а значит — включать большое количество свежих овощей и фруктов. Это объясняется тем, что подавление активных форм кислорода, выделяемых моноцитами, макрофагами и гранулоцитами для активации медиаторов воспаления, способствует уменьшению воспалительной активности. Рекомендуется ограничение красного мяса и включение в повседневный рацион рыбы и оливкового масла холодного отжима, а также использование в качестве пищевой добавки рыбьего жира. Это связано с тем, что омега3-полиненасыщенные жирные кислоты могут уменьшать интенсивность воспалительных реакций в организме, поскольку они конкурируют с арахидоновой кислотой за ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Оливковое масло содержит олеиновую кислоту, которая метаболизируясь, начинает походить на омега3-полиненасыщенные жирные кислоты рыбьего жира. Также омега3-жирные кислоты содержатся в льняном семени, льняном, рапсовом, подсолнечном масле. Также рекомендовано употребление в пищу орехов макадамия, лесных, миндальных, кешью, арахиса и фисташек.

Из приправ противовоспалительной активностью обладает куркума.

Антивоспалительной активностью обладают также полифенолы растений, их подразделяют на четыре группы: флавоноиды, лигнаны, стильбены и фенольные кислоты. К источникам их наряду с овощами и фруктами относятся чай, красное вино, соевые продукты, гречиха.

Лечебная физкультура

Лечебную физическую (ЛФ) культуру при РА назначают с учетом клинического течения заболевания (стадия, форма, функциональное состояние опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем), возраста, пола, уровня физического развития.

Задачами ЛФ при РА являются: увеличение амплитуды движений в пораженных суставах, увеличение общей двигательной активности больных, коррекция двигательных стереотипов, подготовка больного к самообслуживанию и тренировка в ходьбе.

Помимо статических, больным рекомендуются динамические дыхательные упражнения, активно-пассивные и активные движения в пораженных суставах в последовательности:

- расслабление мышц,
- раскачивания,
- махи,
- свободные динамические движения и изометрические напряжения мышц,
- упражнения со снарядами.

После каждого движения — расслабление работавших мышц. В одном и том же суставе движения выполняются многократно до достижения максимальной, безболезненной амплитуды. Затем аналогичная работа проводится с другими суставами. Через 3–5 мин повторяются движения в одном и том же суставе в чередовании с релаксацией мышц и дыхательными упражнениями.

Лечебные положения используются с целью коррекции нарушенных движений.

Функционально-выгодные положения при лечении РА (по А.А. Леперскому):

1. При поражении суставов шейного отдела позвоночника И.п. — сидя: голова несколько откинута назад, подбородок приподнят на 2,5–3 см (линия, соединяющая угол глаза и козелок уха, в норме располагаются горизонтально).

2. При поражении суставов верхних конечностей И.п. — лежа, сидя: плечевой сустав — отведение до 30°, локтевой сустав — сгибание до 90–105° (второй вариант — разгибание до 180°), положение предплечья — среднее между пронацией и супинацией, лучезапястный сустав — разгибание до 170°, отведение в сторону

лучевой кости до 30°, пястно-фаланговые суставы — сгибание до 135°, межфаланговые суставы — сгибание до 135° (кисть захватывает теннисный мяч).

3. При поражении суставов нижних конечностей И.п. — лежа на спине: тазобедренный сустав—разгибание до 180°, отведение до 15–25°, ротация кнаружи — 35–45°; коленный сустав — разгибание до 180°, голеностопный сустав — разгибание до 90° (не допускать пассивного или вальгусного положения стопы). И.п. — лежа на животе: тазобедренный сустав — разгибание до 180°, отведение до 15–25°, ротация кнаружи на 10–15°: коленный сустав — разгибание до 180°.

При РА наблюдается напряжение мышц, производящих сгибание и приведение, и снижение тонуса в мышцах, разгибающих и отводящих конечность. Поэтому при выполнении упражнений особое внимание уделяется разгибанию и отведению конечностей. В комплексе упражнений в этом периоде используются упражнения, носящие прикладной характер, помогающие самообслуживанию. Например, противопоставление большого пальца; сжимание пальцев в кулак; сгибание руки в локтевом суставе, больной должен научиться доставать пальцами плечевой сустав, подбородок, нос, лоб, затылок, заводит руку за спину и т.д. При наличии ульнарной девиации рекомендуются упражнения с отведением кисти в лучевую сторону и специальные положения: рука, согнутая в локтевом суставе примерно под углом 90°, опираясь локтевым краем ладони, лежит на столе или бедра, или в положении сидя больной опирается ладонями (пальцы обращены внутрь) о бедра, максимально разводя локти в стороны. Такие или подобные им положения рекомендуются пациентам во время отдыха, чтения, просмотра передач по телевидению и т.д. В подостром периоде заболевания начинают постепенно использовать упражнения с предметами и на снарядах (например, гимнастическая стенка), тренировку в ходьбе по лестнице.

Наблюдение больных ревматоидным артритом

Пациенты с РА осматриваются ревматологом не менее 2-х раз в год, с системными проявлениями РА — 1 раз в 3 месяца, другими специалистами (офтальмологом, стоматологом, неврологом) — 2 раза в год или по показаниям. Общеклиническое исследование крови и мочи выполняется 4 раза в год, при первичном назна-

чении базисной терапии — клинический анализ крови и мочи 1 раз в месяц. Биохимическое и иммунологическое исследование крови (СРБ, фибриноген, АЛТ, АСТ, креатинин, железо, ревматоидный фактор, ЦИК и др.) — 2 раза в год, АЦЦП или АМСV при первичном обращении, рентгенография суставов — 1–2 раза в год, рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год. При постоянном приеме НПВП и/или ГКС проводится эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 6 месяцев. В процессе наблюдения каждые 12 месяцев на диспансерного больного заполняется этапный эпикриз, где отражаются следующие данные:

- диагноз больного;
- клинико-рентгенологическая динамика заболевания, число обострений за прошедший год и количество дней нетрудоспособности;
- проводимая медикаментозная терапия и ее эффективность;
- санаторно-курортное лечение.

Экстракорпоральные методы лечения

Плазмаферез — используется при высокой активности заболевания и системности процесса. Обычно проводятся 3–4 процедуры с интервалом 2–3 дня. Механизм лечебного действия плазмафереза при РА связан с удалением цитокинов, аутоантител, ЦИК, нарушением образования комплексов антиген-антитело, удалением избытка продуктов метаболизма, восстановлением внутриклеточных процессов и клеточной мембраны. Применение плазмафереза у больных РА способствует лучшей переносимости и повышению эффективности базисной терапии, вызывает быстрый положительный эффект при наличии ревматоидного васкулита. Возможно применение плазмафереза в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфаном при тяжелом системном процессе и/или васкулите.

После проведения плазмафереза через некоторое время возможно возникновение синдрома «рикошета» — обострение симптомов заболевания. Во избежание подобного осложнения целесообразно введение невысоких доз ГКС (150–250 мг) после процедуры плазмафереза.

Хирургические методы лечения

Артропластика — создание нового сустава на основе разрушенного. Часто этой операции подвергается локтевой сустав

Эндопротезирование суставов при ревматоидном артрите.

Целью хирургического лечения является расширение двигательной активности, избавление от боли, улучшение качества жизни пациентов.

В предоперационном периоде необходимо максимальное снижение активности ревматоидного артрита, санация очагов инфекции, компенсация хронических заболеваний.

Для предупреждения перипротезных переломов, ассоциированных с остеопорозом, необходимо длительный предоперационный прием препаратов кальция и витамина D.

Применение глюкокортикоидов должно быть минимизировано (менее 10 мг преднизолона в сутки), а метотрексат необходимо продолжать применять, перейдя за 3 месяца до планируемой операции на парентеральный путь введения.

НПВС, в том числе низкие дозы аспирина, необходимо отменять за 7–10 дней до операции, если нет высокого кардио-васкулярного риска (в этом случае вопрос решается индивидуально).

Всем пациентам перед операцией и в послеоперационном периоде проводится УЗДГ вен нижних конечностей для предупреждения тромбозов и тромбоэмболий. В послеоперационном периоде необходимо эластическое бинтование конечностей или ношение специального трикотажа. В первые дни после эндопротезирования применяются низкомолекулярные гепарины, а затем пероральные антитромботические средства: ривароксабан (Ксарелто) 10 мг в день или дабигатран (Прадакса) 220 мг в сутки или 150 мг в сутки (у лиц старше 75 лет), продолжительность лечения не менее 35 дней.

Рекомендации Ассоциации Ревматологов России:

Ингибиторы ФНО-а

Операцию следует планировать, пропустив 1 введение ингибиторов ФНО-а: через 4 недели после последней инфузии инфликсимаба, через 2 недели после введения адалимумаба, этанерцепта, цертолизумаба-пэгол, голимумаба. Возобновить терапию через 4 недели после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствии признаков инфекции

Ритуксимаб

Данные рандомизированных клинических исследований отсутствуют. Проведение операции возможно через 6 месяцев после введения ритуксимаба. Повторный курс при необходимости проводить через 4 недели после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствии признаков инфекции.

Тоцилизумаб

Эндопротезирование суставов следует планировать через 14 дней после последней инфузии тоцилизумаба. Возобновить терапию сразу после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствии признаков инфекции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Внутренние болезни по Дэвидсону. Ревматология, нефрология.; пер. с англ. Под ред. Н.А. Мухина. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. — 240 с.
2. Рациональная терапия ревматоидного артрита/ Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. — М.: Миклош, 2010 — 224 с.
3. Офтальмопатология при общих заболеваниях: руководство/Х.П. Тахчиди и др., — М.: Литтерра, 2009. — 240 с.: ил.
4. Секреты ревматологии/пер. с англ. — М. — СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский диалект», 1999. — 768 с., ил.
5. Детская ревматология. Атлас/под редакцией А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. — М.: Союз педиатров России, 2009. — 248 с., ил.
6. Насонов Е.Л. Клиника и иммунопатология ревматических болезней. Справочное пособие. — М., 1994. — 261 с.
7. Клиническая ревматология: Пер. с англ./под. ред. Х. Каррея. — М.: Медицина, 1990. — 448 с.: ил.
8. Ревматоидный артрит. Федеральные клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России, 2013. — 18 с.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Рекомендации по лечению ревматоидного артрита. — 14 с.
10. Смирнов. А. В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2016. — 104 с. — 152 ил.
11. Лапин С.В., Тоголян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний: пособие для врачей. — СПб.: Человек, 2006. — 128 с.
12. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход./Кевин Пайл, Ли Кеннеди; пер. с англ. Под ред. Н.А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 368 с.
13. Ревматические заболевания. В 3 т. Т II. Заболевания костей и суставов: руководство/ под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Крофффорд, Пейшенс Х.Уайт; пер. с англ. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 520 с., ил.
14. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей)/под ред. В.И. Мазурова. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2001. — 416 с.
15. Ивашкин В.Т., Султанов В.К. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение. — М. Литтерра, 2005. — 544 с.

16. Биологическая терапия в ревматологии./ Сигидин Я.А., Лукина Г.В. — 3-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2015. — 336 с.: ил.
17. Лечение ревматических заболеваний. Под редакцией Я.А. Сигидина. — Москва, 2005. — 239 с.
18. Клинические рекомендации. Рациональное применение НПВП в клинической практике: ИМА-ПРЕСС, 2015. — 36 с.
19. Ревматоидный артрит. М.Брей. Перевод И.В. Ющенко/Под ред. Насонова Е.Л., Олюнина Ю.А. — М., «Группа РЕМЕДИУМ», 2016 — 88 с.
20. Рациональная терапия ревматоидного артрита/ Насонов. Е.Л., Чичасова Н.В. — М., Миклош, 2010. 224 с.
21. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чиклици А.С., Лашина Н.Ю. Синхронная программная интенсивная терапия больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология, 2000. Т. 1, № 1, с. 49–53.
22. Макарова И.Н. Лечебная физкультура при ревматоидном артрите. Источник: <http://medbe.ru/materials/lechebnaya-fizkultura/lechebnaya-fizkultura-pri-revmatoidnom-artrite-rezhimy/> © medbe.ru
23. В.Н. Амирджанова Клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей.

RHEUMATOID ARTHRITIS, MODERN APPROACHES TO THERAPY

E.A. BELYAEVA

The lecture covers the methods of medicamentous and non-medicamentous therapy of rheumatoid arthritis. A differentiated approach to the selection of synthetic and genetically engineered biological preparations, indications for surgical treatment.

Keywords: *rheumatoid arthritis, treatment, methotrexate, glucocorticosteroids, genetically engineered biological preparations.*