



Волкова М.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Лечение ревматоидного артрита в контексте современных международных рекомендаций

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.10.2023

Принята: 21.12.2023

Контакты: margovolkova@gmail.com

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным и тяжелым хроническим аутоиммунным заболеванием и характеризуется негативным влиянием на продолжительность и качество жизни, трудовую деятельность пациентов, значительными материальными затратами системы здравоохранения. Раннее выявление и лечение РА имеет большое значение для уменьшения негативных последствий заболевания. С этой целью разработаны новые классификационные критерии, которые позволяют диагностировать РА на ранней стадии, сформулирована четкая терапевтическая стратегия «Лечение до достижения цели». В настоящей статье приведены международные рекомендации по лечению РА, которые включают информацию о трех типах лекарственных средств, используемых при лечении заболевания: синтетических, таргетных синтетических и биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратах. В статье также обсуждены вопросы, связанные с лечением болевого синдрома при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, доказательная медицина, лечение ревматоидного артрита, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, ацеклофенак

Volkava M.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Treatment of Rheumatoid Arthritis in the Context of Modern International Recommendations

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.10.2023

Accepted: 21.12.2023

Contacts: margovolkova@gmail.com

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common and severe chronic autoimmune disease and is characterized by a negative impact on the duration and quality of life, work activity of patients, significant material costs of the healthcare system. Early detection and treatment of RA is very important to reduce the negative consequences of the disease. Thus, new classification criteria have been developed that allow the diagnosis of RA at an early stage, and a clear therapeutic strategy "treat to target" has been formulated. This article presents international recommendations for the treatment of RA, which include information on three types of medicines used in the treatment of the disease: synthetic, targeted synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. The article also discusses issues related to the treatment of pain syndrome in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, evidence-based medicine, treatment of rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, aceclofenac

■ ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным и тяжелым хроническим аутоиммунным заболеванием и характеризуется припухлостью, болезненностью и деструкцией суставов, которые приводят к нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности [1].

В настоящее время лечение РА осуществляется согласно концепции «Лечение до достижения цели» – «Treat To Target», основанной на следующих принципах [2]:

1. Цель лечения РА – достижение ремиссии или низкой активности заболевания.
2. Для достижения этой цели лечение синтетическими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами (БМПРП) должно начинаться как можно раньше, желательно не позднее 3 месяцев от первых клинических проявлений заболевания.
3. Лечение должно быть максимально активным для достижения наилучшего терапевтического эффекта.

Впервые концепция «Лечение до достижения цели» – «Treat To Target» была разработана в 2010 году и стала основой для первой версии рекомендаций Европейской противоревматической лиги (EULAR) по лечению РА. С тех пор рекомендации пересматриваются каждые три года, в новой версии учитываются те новые данные,

которые имеют существенное значение. В 2022 году опубликована 5-я версия рекомендаций EULAR по лечению РА, основные положения которой освещены в данной статье [3].

Рекомендации EULAR по лечению РА пересмотра 2022 года

Как и в предыдущих версиях рекомендаций, в данной версии продолжают использоваться 5 всеобъемлющих принципов, которые содержат информацию об общих аспектах ведения РА.

Принцип А. Лечение пациентов с РА должно быть направлено на обеспечение наилучшего ухода и должно основываться на совместном решении пациента и ревматолога.

Этот принцип остался неизменным как в своей формулировке, так и в своем месте в качестве пункта А. Однако в данной версии было предложено четко указать в сопроводительном тексте, что «совместное решение» подразумевает признание предпочтений пациента, с чем согласились все участники обсуждения.

Принятие совместного решения пациентом и врачом-ревматологом охватывает все аспекты заболевания: информацию о болезни и ее рисках, методах оценки заболевания, терапевтической цели и возможных средствах ее достижения, разработке плана лечения и соотношении польза/риск для индивидуальной терапии.

Принцип В. Решение о лечении РА принимается исходя из активности заболевания, вопросов безопасности терапии и других факторов пациента, таких как сопутствующие заболевания и прогрессирование структурных изменений.

Эксперты не внесли никаких изменений в этот принцип, однако было обсуждено, что следует особо отметить важность тщательного сбора анамнеза и информации, предоставляемой пациентом.

Принцип С. Ревматологи являются специалистами, которые должны в первую очередь оказывать помощь пациентам с РА.

Этот принцип подчеркивает важность оказания специализированной медицинской помощи при таком сложном заболевании, как РА. Установлено, что наблюдение ревматологом имеет значительные преимущества для пациента, выражающиеся в раннем начале терапии, профилактике повреждений и снижении потребности в хирургическом лечении. Более того, ревматологи имеют наибольший опыт использования синтетических и биологических БМПП, в том числе информацию о профиле нежелательных явлений при приеме этих лекарственных средств, и опыт лечения сопутствующих заболеваний.

Данный принцип продолжает обсуждаться экспертами. В настоящей версии предлагалось исключить словосочетание «в первую очередь», так как во многих странах мира либо вообще отсутствует подготовка ревматологов, либо число подготовленных ревматологов недостаточно велико, чтобы оказывать помощь всем пациентам с РА. В конечном итоге было решено сохранить первоначальную формулировку и порядок слов.

Принцип D. Пациентам требуется доступ к нескольким препаратам с различными механизмами действия ввиду гетерогенности РА; им может потребоваться несколько последовательных линий терапии на протяжении всей жизни.

Этот пункт впервые был включен в рекомендации в 2019 году и был полностью одобрен в 2022 году. Однако было предложено упомянуть в тексте, что смена

лекарственной терапии не должна происходить слишком быстро, поскольку всем лекарственным средствам может потребоваться несколько недель или месяцев для достижения полного эффекта, и, следовательно, об эффективности каждого нового лечения не следует судить преждевременно. С этой целью общий подход «лечение до достижения цели», рекомендованный EULAR, направлен на как минимум на 50%-ное улучшение активности заболевания в течение 3 месяцев и достижение основной цели лечения, которая заключается в ремиссии на ранних стадиях и низкой активности заболевания при длительном течении РА примерно через 6 месяцев. Поэтому следует избегать смены лекарственной терапии до достижения этих контрольных сроков, а также при кратковременных обострениях, если только изменения не требуются в контексте безопасности.

Принцип Е. РА сопряжен с высокими индивидуальными, медицинскими и общественными издержками, каждые из которых должны учитываться лечащим врачом-ревматологом при его лечении.

Этот принцип подчеркивает, что эффективная терапия РА, несмотря на свои прямые затраты, снизит экономическую нагрузку, которая включает как прямые медицинские, так и косвенные расходы, такие как стойкая потеря трудоспособности и досрочный выход на пенсию, на отдельных пациентов, их семьи и общество. В этом контексте следует иметь в виду, что существуют прямые медицинские расходы, кроме тех, которые образуются непосредственно при лечении проявлений РА. Это затраты на лечение сопутствующих заболеваний, связанных с воспалительным процессом. В то же время этот пункт призван повторить, что экономически эффективные подходы к лечению должны быть предпочтительными, пока безопасность и результативность аналогичны по сравнению с более дорогостоящими. В некоторых странах высокая стоимость лечения является важным фактором, ограничивающим доступность современных методов лечения, и этот фактор следует учитывать при выборе стратегии лечения.

В новой редакции все эксперты согласились с этим пунктом, который в качестве общего принципа также отражает точку зрения экспертной группы EULAR на затраты: если два препарата одинаково подходят конкретному пациенту, то следует использовать менее дорогостоящий препарат. Это высказывание начинается со сравнения перорального и парентерального применения метотрексата, расширяется до выбора биоаналогов и оригинальных биологических препаратов и заканчивается сравнением биологических БМПП и таргетных синтетических БМПП. Затраты, однако, следует рассматривать с общей точки зрения, поскольку они связаны не только с ценой лекарства в аптеке, но и с госпитальными или общественными расходами и расходами из собственных средств пациентов. Следует также иметь в виду, что EULAR одобрила использование биоаналогов по этой причине почти десять лет назад, задолго до того, как это сделали другие организации. Использование биоаналогов уже помогло существенно снизить затраты на лекарства и назначить рациональное, основанное на фактических данных лечение: если два препарата одинаково эффективны и безопасны для конкретного пациента, следует использовать менее дорогой из них – стандартная позиция во всех областях медицины. Следует особо отметить, что системы здравоохранения (а вместе с ними пациенты и ревматологи) в странах с ограниченными ресурсами испытывают серьезные финансовые и кадровые ограничения. Однако важно, чтобы не только ревматологи, но и плательщики

следили за фактическими данными в медицине; поскольку ревматологи играют центральную роль в качестве консультантов пациентов, важно, чтобы они предоставляли множество доступных данных спонсорам и всем другим медицинским работникам, участвующим в лечении РА, поскольку без такого финансирования передовых технологий успех лечения невозможен. Лечение РА – это не только дорогостоящие методы, но и правильное лечение с самого начала пути пациента, как описано в этих рекомендациях.

Результатом обсуждений экспертной группы стали 11 рекомендаций, на 1 меньше, чем в 2019 году, и на 4 меньше, чем в первой версии в 2010 году. Рекомендации 1–5, а также 7 и 9 остались без изменений, а рекомендации 11 и 12 из версии 2019 года были сведены воедино в качестве рекомендации 11.

Рекомендация 1. Терапия БМППП должна быть начата сразу после установления диагноза РА.

Эта рекомендация подразумевает установление диагноза как можно раньше, что отражено в классификационных критериях ACR-EULAR 2010 [1]. Преимущества ранней инициации лечения БМППП (так рано, насколько это возможно) заключаются в возможном предотвращении повреждения у большинства пациентов.

В свете недавних дебатов об определениях пре-РА возник вопрос, должен ли термин «диагноз РА» относиться к пациентам с полной картиной заболевания или также включает пациентов с «подозрением на РА». Однако большинство экспертов сочли, что «подозрение на РА» – это область исследований со слишком большим количеством неопределенностей; что вся доказательная база лечения РА основывается на пациентах с установленным диагнозом (наблюдательные исследования) или соответствующих классификационным критериям РА (рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)); и поэтому лечение РА должно проводиться у тех пациентов, которым был поставлен убедительный клинический диагноз РА (не обязательно полная классическая картина РА, которую мы в настоящее время редко наблюдаем). Данный вопрос требует рассмотрения в экспертной группе по лечению раннего артрита, последнее обновление которой было разработано в 2016 году [4].

Рекомендация 2. Лечение должно быть направлено на достижение устойчивой ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента.

Эта рекомендация указывает на 2 терапевтические цели: ремиссия, особенно у БМППП-наивных пациентов, и низкая активность заболевания преимущественно у пациентов, у которых предшествующее лечение было неэффективно. Так как только клиническая ремиссия или низкая активность заболевания указаны как цель лечения, любая более высокая активность должна рассматриваться как неадекватный контроль над заболеванием и требует коррекции лечения, если состояние пациента позволяет это. Взаимодействие с пациентом для уточнения и согласования цели лечения, средств ее достижения имеет наиважнейшее значение. В этой рекомендации подчеркивается именно быстрое достижение цели, а не стремление достигнуть ее в более отдаленном будущем. Это основано на том, что большинство пациентов, которые не имеют значительного улучшения через 3 месяца или не достигли цели лечения через 6 месяцев, уже не достигнут желаемого состояния в будущем. Исключением являются те пациенты, у которых активность заболевания снижена до уровня, близкого к целевому. Ремиссия определяется по соответствующим значениям индексов SDAI или CDAI, которые коррелируют с отсутствием субклинического

синовита на МРТ и сонографии, а также с отсутствием прогрессирования суставных повреждений (табл. 1). Более того, недавние стратегические клинические исследования, в которых оценивали достижение ремиссии при УЗИ по сравнению с клинической оценкой, не выявили преимуществ визуализации над клиническими методами, но показали значительные экономические недостатки визуализационного метода. Низкая активность заболевания также должна быть четко определена и правильно оценена. Измерения, в которых большой вклад имеют С-реактивный белок или скорость оседания эритроцитов (например, DAS28), не дают надежных результатов при использовании лекарств, взаимодействующих с реактантами острой фазы воспаления, таких как антицитокиновые препараты (особенно блокаторы интерлейки-на 6 (ИЛ-6)) или ингибиторы янус-киназ (JAK).

Таблица 1
Термины и определения, используемые в рекомендациях
Table 1
Terms and definitions used in recommendations

Термин	Определение
Плохие прогностические факторы	■ Устойчиво умеренная или высокая активность заболевания (при терапии синтетическим БМППР) в соответствии с комплексной оценкой, включающей счет припухших суставов. ■ Высокие уровни острофазовых показателей. ■ Большое количество припухших суставов. ■ Наличие ревматоидного фактора и/или антител к цитруллинированным пептидам, особенно на высоких уровнях. ■ Наличие ранних эрозий. ■ Неэффективность 2 или более синтетических БМППР
Низкие дозы ГКС	<7,5 мг/сут в эквиваленте по преднизолону
Краткосрочный	До 3 месяцев
Снижение дозы	Уменьшение дозы препарата или увеличение интервала между приемами. Может включать прекращение (снижение до 0), только после медленного снижения
Степени активности заболевания	
Ремиссия	Определенная по критериям ACR-EULAR ремиссия (значение по Boolean или на основе комбинированного индекса). Устойчивая ремиссия: определенная по критериям ACR-EULAR ремиссия в течение ≥6 месяцев
Низкая активность заболевания	Состояние низкой активности заболевания в соответствии с утвержденными комплексными показателями активности заболевания, включающими подсчет суставов, определяемыми врачом. Устойчивая низкая активность заболевания: низкая активность заболевания в течение ≥6 месяцев
Умеренная, высокая активность заболевания	Состояние активности заболевания в соответствии с утвержденными комплексными показателями активности заболевания, которые включают подсчет суставов врачом
Номенклатура болезней-модифицирующих противоревматических препаратов (БМППР)	
Синтетические	Обычные синтетические БМППР: метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин. Таргетные синтетические БМППР: барицитиниб, филготиниб, тофацитиниб, упадацитиниб
Биологические	Биологические оригинальные БМППР: ингибиторы ФНО (адалимумаб, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб); ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (сарилумаб, тоцилизумаб); ингибиторы молекул костимуляции (абатацепт); анти-В-клеточные (CD20) (ритуксимаб). Биосимилярные БМППР: в настоящее время одобрены для адалимумаба, этанерцепта, инфликсимаба, ритуксимаба, тоцилизумаба

При обсуждении этой рекомендации было достигнуто общее согласие экспертов, однако также возникли определенные вопросы. Один из них касался упоминания в тексте рекомендации ремиссии перед низкой активностью заболевания, учитывая, что на практике большинство пациентов имеют развернутую стадию РА и низкая активность заболевания является у них главной целью. Однако в рекомендациях EULAR предпринята попытка следовать логической последовательности, которая заключалась в том, чтобы сначала обратиться к новому пациенту (рис. 1), затем к пациенту, у которого не сработал синтетический БМПП (рис. 2), и, наконец, к пациенту, у которого не сработали биологические БМПП или таргетные синтетические БМПП (рис. 3). Следовательно, поскольку ремиссия является основной целью для пациентов с ранним течением заболевания, ремиссия в тексте рекомендации была поставлена ранее низкой активности заболевания. Устойчивая ремиссия или низкая активность заболевания означает поддержание этого состояния в течение как минимум 6 месяцев. Хотя это преимущественно относится к развернутой стадии заболевания, в некоторых случаях раннего РА низкая активность заболевания также может быть приемлемой терапевтической целью.

Моментом, заслуживающим упоминания в этом контексте, является определение ремиссии. Более десяти лет назад критерии ремиссии ACR и EULAR были внедрены во все целевые группы EULAR по мере необходимости. Уже после встречи экспертной группы стало известно, что ACR и EULAR одобрили увеличение порога показателя «общая оценка состояния пациентом» в определении ремиссии с 1 до 2 см на 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), сохраняя при этом



Рис. 1. Фаза I алгоритма лечения РА (адаптировано из Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. [3])

Fig. 1. Phase I of the RA treatment algorithm (adapted from Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. [3])



Рис. 2. Фаза II алгоритма лечения РА (адаптировано из Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. [3])
Fig. 2. Phase II of the RA treatment algorithm (adapted from Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. [3])

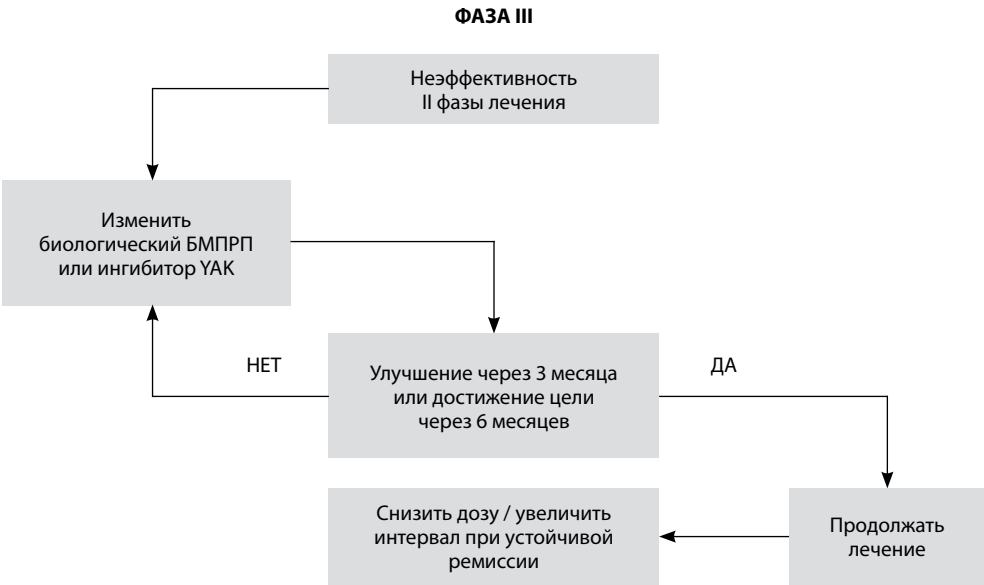


Рис. 3. Фаза III алгоритма лечения РА (адаптировано из Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. [3])
Fig. 3. Phase III of the RA treatment algorithm (adapted from Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. [3])

количество припухших и болезненных суставов на уровне не более 1 и С-реактивный белок (СРБ) на уровне не более 1 мг/дл [5]. Это позволяет большему числу пациентов быть определенными, как находящиеся в стадии ремиссии, не ставя под угрозу хорошие рентгенологические и функциональные исходы. Другой вопрос касался количества болезненных суставов и общей оценки состояния пациентом в контексте фибромиалгии, сопровождающей РА. Поскольку пациентам может быть затруднительно определить, какие из их симптомов вызваны РА, а какие хронической распространенной болью, было упомянуто, что эти баллы могут быть выше, что препятствует достижению пациентами определенного состояния ремиссии при использовании инструментов оценки активности заболевания, которые включают счет болезненных суставов и/или общую оценку состояния пациентом. Другие утверждали, что в пункте 5 обновленных рекомендаций четко указано: «На выбор используемого (комбинированного) показателя активности заболевания и его целевого значения должны влиять сопутствующие заболевания, факторы пациента и риски, связанные с приемом лекарств и фибромиалгии». Таким образом, для решения этой проблемы просто необходимо придерживаться соответствующих рекомендаций. Более того, при определенных обстоятельствах не только общая оценка состояния пациентом, но и каждый компонент доступных инструментов для определения активности заболеваний может быть подвержен несоответствиям. На общую оценку состояния пациентом могут влиять сопутствующая фибромиалгия и другие болевые синдромы (хроническая распространенная боль); на счет припухших и болезненных суставов может влиять сопутствующее наличие (воспалительного) остеоартрита; острофазовые показатели, такие как СРБ и другие, могут реагировать независимо от клинического улучшения, когда при лечении используются антитела к рецепторам ИЛ-6, ингибиторы JAK и даже ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), и, конечно, их уровень также может быть повышен из-за воспаления, которое не зависит от активности РА, например при инфекции. Поэтому, прежде чем адаптировать терапию, следует обратить внимание на каждый отдельный пункт в дополнение к общему баллу. Важно, что низкая активность заболевания, а не ремиссия является основной терапевтической целью у пациентов с развернутой стадией РА. Следовательно, некоторые члены целевой группы сочли, что даже для пациента с установленным диагнозом РА с фибромиалгией существующий набор рекомендаций оставляет мало возможностей для неправильной оценки состояния активности заболевания или ненадлежащего применения инструментов, если эти рекомендации соблюдаются, что позволяет достичь наилучших результатов для отдельных пациентов. Некоторые также предполагали, что ревматологи способны проводить различие между активностью РА и фибромиалгией или другими потенциально запутывающими факторами, что еще больше подтверждает важность принципа С.

Рекомендация 3. При активном РА требуется частый мониторинг (каждые 1–3 месяца), если нет улучшения в течение 3 месяцев или цель не достигнута через 6 месяцев после начала лечения, следует провести коррекцию терапии.

Частота мониторинговых наблюдений должна быть подобрана индивидуально, в зависимости от уровня активности заболевания – если пациент имеет высокую активность заболевания, более часто, не реже 1 раза в месяц, и менее часто, 1 раз в 6–12 месяцев, если цель лечения достигнута и удерживается. Для оценки активности заболевания следует использовать комбинированные индексы, которые включают

подсчет припухших суставов (SDAI, CDAI) и ACR-EULAR критерии для определения ремиссии. Коррекция лечения через 3 месяца основана на том, что если минимальные улучшения за этот период не достигнуты, вероятность достичь цели лечения минимальна. С другой стороны, если наблюдается 50%-ное снижение активности заболевания, оцененной по комбинированному индексу, то существуют значительные шансы достичь цели. Коррекция лечения подразумевает оптимизацию дозы метотрексата (или другого синтетического БМПП) или частоты применения, внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГКС) при наличии одного или нескольких оставшихся активными суставов. У некоторых пациентов цель лечения не может быть полностью достигнута в течение 6 месяцев. Однако если активность заболевания практически достигла целевого значения, возможно отложить принятие окончательного решения на несколько недель, учитывая то, что часть пациентов может достигать цели несколько позже, чем через 6 месяцев. Соответственно, для принятия решения о коррекции лечения следует учитывать изменения активности заболевания по сравнению с начальным уровнем.

Рекомендация 4. Метотрексат должен быть частью первой лечебной стратегии.

Профиль эффективности и безопасности (особенности в присутствии фолиевой кислоты), возможность индивидуализировать дозу и метод введения, а также низкая стоимость метотрексата позволяют оставаться ему якорным (первым) лекарственным средством для пациентов с РА как при монотерапии, так и в комбинации с другими. Более того, установлено, что терапия метотрексатом снижает коморбидность и смертность при РА. Доза метотрексата должна быстро повышаться до максимально переносимой дозы, обычно до 25–30 мг в неделю, перорально или подкожно с дополнительным приемом фолиевой кислоты (рис. 1). Ответ на метотрексат следует оценивать через 8–12 недель приема. У 40% пациентов может быть достигнута низкая активность заболевания при быстрой эскалации дозы до 25 мг в неделю. Противопоказания и ранняя токсичность должны приниматься во внимание. Пациентам азиатской расы следует назначать более низкие дозы, в Китае рекомендовано не превышать дозу в 20 мг в неделю, в Японии – 16 мг в неделю.

Рекомендация 5. При противопоказаниях или ранней непереносимости метотрексата в качестве первой лечебной стратегии следует использовать лефлуномид или сульфасалазин.

При противопоказаниях для приема метотрексата (заболевания печени или почек) наилучшей альтернативой является назначение лефлуномида 20 мг/сутки без нагрузочной дозы или сульфасалазина с повышением дозы до 3 г/сутки (рис. 1). В более ранних исследованиях указывалась сходная эффективность этих лекарственных средств по сравнению с метотрексатом, однако последний использовали в более низких дозах. Среди всех описанных выше лекарственных средств только сульфасалазин имеет приемлемый профиль безопасности при беременности.

Рекомендация 6. Кратковременный прием глюкокортикоидов может быть использован при назначении или смене синтетических БМПП в различных режимах дозирования и с разными путями введения, однако их прием следует уменьшить и прекратить так быстро, насколько это клинически возможно.

Дополнительная эффективность ГКС при комбинированной терапии является установленным фактом. В то же время при сравнении эффективности комбинированной терапии ГКС и синтетическими БМПП и терапии синтетическими БМПП

и биологическими БМПП не выявлено значимых различий. Использование низких доз остается дискуссионным, в настоящее время под низкой дозой принято обозначать суточную дозу преднизолона, равную или меньше 7,5 мг. Решение о дозе и пути введения ГКС следует принимать индивидуально. Эксперты подчеркивают, что снижение дозы ГКС проводится постепенно до полной их отмены, обычно в течение 3 месяцев от начала лечения, в исключительных случаях – в течение 6 месяцев (рис. 1). Следует избегать длительного приема ГКС, особенно в дозе выше 5 мг/сутки, вследствие возникновения дополнительных рисков. Несмотря на то, что некоторые из этих рисков могут быть связаны с высокой активностью РА, установлено повышение общей и сердечно-сосудистой смертности при приеме ГКС в дозе свыше 7,5 мг в день по преднизолону и кумулятивной дозе 40 г. Недопустимо назначение ГКС вместо синтетических БМПП при неадекватном ответе на применение последних, так как это имеет низкую эффективность и значительные нежелательные явления. Если ГКС не могут быть отменены в сроки, указанные выше, терапию БМПП следует рассматривать как неэффективную. Внутрисуставное введение ГКС может использоваться для единичных воспаленных суставов.

Это первая рекомендация, которая была изменена в 2022 году. По сравнению с 2019 годом были добавлены слова «и прекратить». В то время как в 2019 году и в предыдущих версиях этого документа термин «уменьшение дозы» всегда имел значение снижения дозы ГКС до нуля, это часто интерпретировалось как уменьшение дозы, а не прекращение приема лекарственного средства. В последние годы использование ГКС рекомендовалось все чаще, пока не стало настоятельной рекомендацией использовать метотрексат плюс («+») ГКС. Эксперты подчеркивают, что в данной рекомендации не подразумевается и не предлагается использование ГКС в хронологическом порядке (при начале базисной терапии), поэтому «краткосрочный» был помещен в начале этого пункта, а временные рамки четко определены как не более 3 месяцев.

Рекомендация 7. Если цель лечения не достигнута при применении первого синтетического БМПП и отсутствуют факторы неблагоприятного прогноза, следует назначить другой синтетический БМПП.

Неблагоприятные прогностические факторы указаны в табл. 1. Ранняя непереносимость не должна рассматриваться как терапевтическая неудача, которая требует немедленного перехода к следующей фазе алгоритма лечения. В этом случае следует использовать другой синтетический БМПП.

Эта рекомендация остается неизменной и по-прежнему в основном основывается на личном мнении экспертов. Очевидно, что существует необходимость в проведении проспективных исследований, и этот вопрос снова был включен в исследовательскую повестку (рис. 2).

Рекомендация 8. Если цель лечения не достигнута с помощью первого синтетического БМПП, при наличии неблагоприятных прогностических факторов следует добавить биологический БМПП; также могут быть рассмотрены ингибиторы JAK, но необходимо учитывать соответствующие факторы риска.

В настоящее время доступны ряд ингибиторов ФНО (адалимумаб, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб), блокатор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб (в ближайшее время возможно появление других блокаторов рецептора ИЛ-6, таких как сарилумаб, и ингибиторов ИЛ-6, таких как клазакизумаб и сирукумаб; ритуксимаб (анти-B-клеточный агент)), как биологические оригиналы, так и одобренные биосимилярные препараты (табл. 1, рис. 2).

Рекомендация использовать биологические БМПП только у пациентов, имеющих неблагоприятные прогностические факторы, не имеет убедительных доказательств в литературе, однако в большинстве исследований по биологическим БМПП и таргетным синтетическим БМПП критериями включения являлись высокая активность заболевания, наличие аутоантител и предшествующее повреждение суставов, что позволяет охарактеризовать включенных пациентов как имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Специальных исследований, в которых бы проводилось сравнение биологических БМПП у пациентов, имеющих и не имеющих факторы неблагоприятного прогноза, не проводилось. В отдельных пост-хок (post-hoc) анализах установлено, что эффективность ингибиторов ФНО не была связана с наличием или отсутствием факторов неблагоприятного прогноза. Все одобренные биологические БМПП могут использоваться без какой-либо иерархии, в то же время биоаналоги имеют преимущество перед оригинаторами биологических БМПП и таргетных синтетических БМПП, если они не уступают по эффективности и безопасности, но стоят дешевле.

В этой рекомендации также рекомендовано включать таргетные синтетические БМПП, в частности ингибитор JAK тофацитиниб и в будущем другие, такие как барицитиниб. С точки зрения эффективности и безопасности в 2019 году ингибиторы JAK рассматривались на одном уровне с биологическими БМПП. Целевая группа пришла к приведенной выше формулировке после обсуждения многих плюсов и минусов, касающихся использования ингибиторов JAK. На основании данных исследования среди пациентов с РА в возрасте >50 лет с факторами сердечно-сосудистого риска, у которых наблюдались больше серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и более высокие показатели злокачественности при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО, потребовалось изменить эту рекомендацию. Большинство членов экспертной группы придерживались мнения, что данные о рисках, связанных с применением тофацитиниба, в настоящее время относятся только к пациентам из группы риска и что эти факторы риска должны быть четко доведены до сведения ревматологов (табл. 2). С другой стороны, эксперты не обнаружили доказательств более высокого риска применения тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО у пациентов без факторов риска. Данных

Таблица 2
Факторы кардиоваскулярного и неоплазматического риска при назначении YAK-ингибиторов
Table 2
Cardiovascular and neoplastic risk factors in the appointment of YAK inhibitors

Возраст старше 65 лет
Курение в прошлом или в настоящем
Другие факторы кардиоваскулярного риска: сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия
Другие факторы неоплазматического риска: злокачественные процессы в прошлом и настоящем (за исключением немеланомного рака кожи)
Факторы риска тромбозомболических событий (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, недостаточности кровообращения, наследственные нарушения свертывания крови, тромбозы в анамнезе, прием комбинированных гормональных контрацептивов или гормональной заместительной терапии, хирургические вмешательства, иммобилизация)

по другим ингибиторам JAK из регистров и длительных постмаркетинговых исследований пока нет, поэтому нельзя исключать, что аналогичный риск может быть также связан и с другими JAK-ингибиторами.

Рекомендация 9. Биологический БМППРП и таргетный синтетический БМППРП следует комбинировать с синтетическим БМППРП у пациентов, которые не могут использовать синтетический БМППРП в качестве средства для лечения, ингибиторы ИЛ-6 и таргетные синтетические БМППРП могут иметь преимущества перед другими биологическими БМППРП.

Не было получено никаких новых убедительных доказательств относительно монотерапии биологическими БМППРП или таргетными синтетическими БМППРП по сравнению с комбинированной терапией. Таким образом, эксперты EULAR продолжают выступать за продолжение использования метотрексата (или других синтетических БМППРП), когда планируется лечение биологическими или таргетными синтетическими БМППРП.

Более того, как неоднократно указывалось в предыдущих версиях рекомендаций, доза метотрексата может быть снижена до 10 мг в неделю, чтобы обеспечить дополнительное преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией.

Рекомендация 10. Если лечение биологическим БМППРП или таргетным синтетическим БМППРП оказалось неэффективным, то следует рассмотреть возможность терапии другим биологическим БМППРП или таргетным синтетическим БМППРП. Если терапия одним ингибитором ФНО или блокатором рецепторов ИЛ-6 оказалась безуспешной, пациенты могут получать средство с другим механизмом действия, или второй ингибитор ФНО, или блокатор рецепторов ИЛ-6.

Поскольку было показано, что сарилумаб может заменить тоцилизумаб и эффективен также у пациентов, у которых тоцилизумаб был неэффективен, предыдущая рекомендация была расширена, включены блокаторы рецепторов ИЛ-6, а не только ингибиторы ФНО. С другой стороны, по-прежнему не хватает данных об эффективности и безопасности последующего применения ингибиторов JAK после того, как первый ингибитор JAK потерпел неудачу, и это, опять же, является частью программы исследований. Кроме того, пациенты, у которых было неэффективно несколько биологических или таргетных синтетических БМППРП, должны рассматриваться как пациенты с трудно поддающимся лечению РА в соответствии с соответствующим определением EULAR и рекомендациями, которые следует учитывать (рис. 3).

Рекомендация 11. После отмены ГКС и достижения пациентом стойкой ремиссии может быть рассмотрено снижение дозы БМППРП (биологического БМППРП / таргетного синтетического БМППРП и/или синтетического БМППРП).

Отмена лекарственного средства предполагает снижение дозы или увеличение интервала между введениями. Если после отмены биологического БМППРП развилось обострение РА, то у большинства пациентов (>80%) наблюдается возвращение хорошего ответа на лечение (но не у всех), и пациенты должны быть информированы об этом. Обнаружены ряд предикторов, позволяющих выявить тех пациентов, у которых отмена биологического БМППРП может быть более эффективна, в частности, ранний РА, глубина улучшения и длительность ремиссии. Необходимы проспективные исследования, которые позволят более подробно изучить эти аспекты.

Эта новая рекомендация была составлена путем объединения двух последних пунктов из версии 2019 года. Появились данные, указывающие на то, что не было

никакой разницы в клинических исходах при первоначальном сокращении дозы биологического БМППРП или синтетического БМППРП. Ранее предлагалось начинать с сокращения биологического БМППРП из-за связанных с этим затрат. Однако экономический анализ показал, что общие затраты на сокращение в первую очередь синтетического БМППРП или на сокращение ингибитора ФНО не отличались. Поэтому эксперты придерживались мнения, что предпочтительной последовательности сокращения не существует, и это может быть оставлено на усмотрение пациентов и ревматологов при принятии совместного решения, но все же с учетом затрат.

Кроме того, было изменено место снижения ГКС. Как обсуждалось выше в пункте 6, термин «снижение» часто неправильно интерпретируется, и поэтому эксперты постановили, что ГКС должны быть «прекращены», прежде чем рассматривать вопрос о сокращении использования других агентов. По этой причине общая часть данной рекомендации была перенесена в ее начало. Важно иметь в виду, что есть убедительные доказательства того, что прекращение приема биологических БМППРП и/или синтетических БМППРП в конечном итоге приведет к обострению у большинства пациентов. Таким образом, экспертная группа сочла, что предпочтительным является либо снижение дозы, либо увеличение интервала между приемами, но полное прекращение может быть нецелесообразным. Следует отметить, что большинство, хотя и не все пациенты, у которых развилось обострение после снижения дозы, могут быть возвращены в нормальное состояние после повторного введения первоначальной дозы. Кроме того, как обсуждалось в предыдущих версиях, снижение дозы БМППРП следует начинать только в том случае, если пациент находится в состоянии устойчивой ремиссии (ACR-EULAR) не менее 6 месяцев, хотя может потребоваться больше данных для определения самого низкого уровня активности заболевания, который обеспечивает хороший прогноз для поддержания ремиссии.

Лечение болевого синдрома и место нестероидных противовоспалительных препаратов в современной терапии РА

Хорошо известно, что боль при РА многофакторна по своей природе, причем одной из основных причин является воспаление синовиальной оболочки, обусловленное выработкой цитокинов и других медиаторов воспаления, которые повышают чувствительность афферентных нервов. Другим дополнительным источником ноцицептивной боли являются чувствительные нервы, присутствующие в поддерживающих мягких тканях, субхондральной кости и суставной капсуле. В патогенезе боли участвуют центральные и периферические механизмы чувствительности, имеет значимое влияние вторичный остеоартрит, вызванный длительным плохо контролируемым РА [6]. Однако помимо этого, необходимо принимать во внимание наличие у пациента и других причин боли, не связанных с РА, таких как фибромиалгия, миофасциальный синдром, невропатическая боль различной этиологии и другие. Аналогичным образом такие факторы, как малоподвижный образ жизни, ожирение, нарушения сна и настроения, являются состояниями, которые могут влиять на восприятие боли [7].

Первоначальным приоритетом для многих пациентов с РА является поиск адекватного обезболивания, при этом до 90,4% этих пациентов обращаются к медицинскому работнику с сильной болью [7]. Было установлено, что 97% пациентов с ранним РА испытывают боль, при этом 11,9% пациентов испытывают клинически значимую

боль, несмотря на соответствие критериям ремиссии [7]. Несмотря на то, что есть новые методы лечения РА, существует ограниченное число вариантов обезболивания, при этом значительная часть пациентов сообщает о неадекватном анальгетическом ответе [7].

Известно, что существует необходимость использования анальгетиков при РА как на начальных стадиях заболевания, так и на более поздних. При раннем РА, в момент до установления диагноза важно купировать болевой синдром, уменьшить воспаление и не влиять на диагностический процесс, не маскировать изменения острофазовых показателей, важных для оценки активности заболевания. Также существует потребность в анальгетиках в первые месяцы лечения РА, до наступления эффекта от базисной терапии.

При развернутом РА, особенно при развитии вторичного остеоартрита и других коморбидных состояний, сопровождающихся мышечно-скелетной болью, лечение анальгетиками позволяет существенно улучшить эффективность лечения и избежать необоснованной необходимости менять базисный препарат либо увеличивать его дозу, применять комбинированную терапию.

Общепринятых рекомендаций по лечению боли при РА не разработано, и решение о лечении болевого синдрома приходится принимать непосредственно лечащему врачу, опираясь на собственные знания и опыт, а также действующие протоколы по лечению хронической боли. В Республике Беларусь разработан подробный протокол лечения боли, которым следует руководствоваться и при купировании болевого синдрома при РА [8]. Согласно данному протоколу первой линией терапии боли являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол.

Согласно рекомендациям EULAR по лечению раннего артрита, НПВП также являются первой линией лечения для купирования воспаления, боли и утренней скованности при раннем артрите [4]. В данных рекомендациях подчеркивается, что НПВП эффективны в качестве симптоматической терапии, но должны использоваться в минимальной эффективной дозе в течение наиболее короткого времени после оценки гастроинтестинальных, почечных и кардиоваскулярных рисков.

Одним из наиболее эффективных и безопасных НПВП является ацеклофенак, который представляет собой производное фенилуксусной кислоты с выраженными противовоспалительными и обезболивающими свойствами. В настоящее время в нашей стране накоплен большой опыт применения препарата Аэртал (ацеклофенак). Это мощный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ), ключевого фермента в синтезе простагландинов и тромбоксанов с селективностью в отношении ЦОГ-2 по сравнению с изоформой ЦОГ-1 [9]. Ацеклофенак рекомендован для лечения воспалительных и болевых состояний, таких как боль в пояснице, зубная боль, плечелопаточный периартрит, а также для лечения остеоартрита (ОА), РА и анкилозирующего спондилита (АС) [9]. Фармакологические свойства, эффективность и переносимость ацеклофенака подробно изучены [10]. Эффективность ацеклофенака в снижении боли и улучшении функциональной способности суставов продемонстрирована в многочисленных рандомизированных исследованиях у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе ОА, РА и АС [11].

Ацеклофенак в дозе 100 мг два раза в день был по меньшей мере столь же эффективен, как диклофенак, индометацин, кетопрофен и теноксикам, в снижении интенсивности боли и воспаления суставов, а также в улучшении утренней скованности

и силы захвата кистей рук в четырех рандомизированных клинических исследованиях продолжительностью от 12 до 24 недель у пациентов с подтвержденным активным РА [12].

Применение ацеклофенака при РА может иметь не только симптоматическое, но и патогенетическое действие. Согласно недавним исследованиям, комбинированный режим приема метотрексата и ацеклофенака влияет на иммунологические механизмы воспаления таким образом, что вызванное РА воспаление уменьшается при комбинированном медикаментозном лечении. Было показано, что комбинированное лечение метотрексатом и ацеклофенаком регулирует сигнальный путь, контролируемый NF-κB и FOXO1, и может повлиять на ось Th1/Th17, смещая баланс в сторону иммунорегуляторного (Th1) фенотипа для установления иммунного гомеостаза [13].

Ацеклофенак, как правило, хорошо переносится, его профиль безопасности соответствует ожидаемому от НПВП [10]. Установлено, что ацеклофенак имеет более низкую частоту нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими НПВП, что позволяет снизить частоту отмены лекарственного средства и повысить приверженность лечению [11].

При назначении НПВП для купирования боли при РА следует принимать во внимание то, что риск желудочно-кишечного кровотечения или изъязвления может усиливаться при одновременном применении НПВП с ГКС, антикоагулянтами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или антиагрегантами. Одновременное применение НПВП и метотрексата может повышать уровень метотрексата в плазме, что приводит к повышенной токсичности [14].

Известно, что лечение НПВП может сопровождаться нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и кожи. В клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового опыта применения ацеклофенака наблюдались редкие или очень редкие случаи сердечно-сосудистых заболеваний (сердечная недостаточность – редко и учащенное сердцебиение – очень редко), почечные нарушения (например, повышенные мочевина и креатинин крови нечасто) и нежелательные явления со стороны кожи, подкожной клетчатки (например, зуд, сыпь и дерматит нечасто), нечасто – от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко – от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$; очень редко – от $< 1/10\,000$. Эти данные следует учитывать при выборе НПВП у пациентов, имеющих факторы сердечно-сосудистого риска, а также лиц пожилого возраста [14]. Учитывая более высокий риск побочных реакций при НПВП у пожилых людей, особенно желудочно-кишечных кровотечений, рекомендовано назначение минимальной эффективной дозы в течение как можно более короткого периода времени [14]. Также необходим регулярный мониторинг на предмет желудочно-кишечных кровотечений и почечной недостаточности на фоне терапии НПВП у пожилых людей [14, 15].

Таким образом, ацеклофенак является НПВП с хорошим профилем эффективности и переносимости у пациентов с нарушениями опорно-двигательного аппарата. Он не менее эффективен, чем другие НПВП, и имеет более благоприятный профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта. Исходя из этого, ацеклофенак может быть лекарственным средством выбора для лечения мышечно-скелетной боли и воспаления при РА.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение РА в последние десятилетия претерпело кардинальные изменения. Наряду с разработкой высокоэффективных биологических и таргетных препаратов, была разработана новая концепция лечения заболевания. Концепция «Лечение до достижения цели» оказалась настолько действенной, что уже внедрена в лечение других ревматических заболеваний, а также используется в различных направлениях медицины. В отличие от предыдущих лет, со времени последнего обновления рекомендаций по лечению РА новые классы лекарственных средств не появились. Однако экспертная группа сосредоточила внимание на новых данных, в частности на данных о безопасности существующих лекарств, и этот процесс привел к значительным изменениям рекомендаций 2019 года. В то же время все основополагающие принципы, а также 6 из 11 рекомендаций остались неизменными, что свидетельствует об обоснованности и зрелости этих предыдущих рекомендаций. Однако уровень доказательности для рекомендации 7 все еще остается низким, и для его улучшения необходимы новые хорошо спланированные исследования, основной результат которых сосредоточен на вопросе оптимальной терапии для пациентов с низким риском прогрессирования повреждения суставов и недостаточным ответом на метотрексат + ГКС. В соответствии с предыдущими версиями этого документа рекомендации придерживаются логической последовательности, которая начинается с уделения особого внимания недавно диагностированным пациентам и содержит рекомендации по течению заболевания и истории лечения пациентов. Конечно, если у пациента уже установлено заболевание и соблюдены эти рекомендации, то курс лечения начнется с соответствующей точки, такой как фаза II для пациентов, недостаточно реагирующих на метотрексат и/или другой синтетический БМПП, или фаза III для пациентов, недостаточно реагирующих на биологический или таргетный синтетический БМПП. Таким образом, эти рекомендации могут быть применены к любому пациенту с РА в любой момент времени. Исходя из этого, данные рекомендации должны быть тщательно изучены специалистами и внедрены в отечественную рутинную практику с целью оказания специализированной помощи пациентам с РА на высоком доказательном уровне и тем самым уменьшения бремени заболевания как непосредственно для пациентов, так и для общества в целом.

Купирование болевого синдрома при РА остается одной из актуальных проблем терапии заболевания. В соответствии с основополагающим принципом А рекомендаций пациентам с РА необходимо обеспечить наилучший уход. Это не представляется возможным без адекватной терапии боли. НПВП являются самой доступной и эффективной группой лекарственных средств для снижения боли в различных клинических ситуациях при лечении РА и при рациональном использовании позволяют избежать необоснованного назначения ГКС и смены базисной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
2. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
3. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.

4. Combe B, Landewe R, Daien C.I. et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948–959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602.
5. Studenic P, Aletaha D, de Wit M. et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):74–80. doi: 10.1136/ard-2022-223413.
6. Walsh D.A., McWilliams D.F. Pain in rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:509–17. doi: 10.1007/s11916-012-0303-x.
7. Sánchez-Flórez J.C., Seija-Butnaru D., Valero E.G. et al. Pain Management Strategies in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2021;35(4):291–299. doi: 10.1080/15360288.2021.1973647.
8. Clinical protocol "Pharmacotherapy of the main pathological symptoms (syndromes) in the provision of palliative care to patients (adult population) in inpatient, outpatient and at home". Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП_Фармакотерапия_основных_патологических_симптомов_при_оказании_паллиативной_мед_помощи_пациентам_взр_население_пост_М3_07-09-2022_96.pdf
9. Almirall S.A. *Airtal (aceclofenac) 100 mg film-coated tablets: summary of product characteristics*. 2014. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59024/FT_59024.html (accessed November 6, 2021).
10. Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351–1378. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012.
11. Kunder E. The use of aceclofenac for analgesic and anti-inflammatory purposes in musculoskeletal diseases. *Recipe*. 2022;25(3):269–275. doi: 10.34883/PI.2022.25.3.003.
12. Iolascon G., Giménez S., Mogyórosi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021;14:3651–3663. doi: 10.2147/JPR.S326101.
13. Negi S., Tandel N., Sharma P. et al. Aceclofenac and methotrexate combination therapy could influence Th1/Th17 axis to modulate rheumatoid-arthritis-induced inflammation. *Drug Discov Today*. 2023;28(8):103671. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103671.
14. Moore N., Pollack C., Butkera P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1061–1075. doi: 10.2147/TCRM.S79135.
15. Gooch K., Culleton B.F., Manns B.J. et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med*. 2007;120(3):281–287. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.015.