

# РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ:

## СМЕНА ПАРАДИГМЫ



Конец прошлого и начало нынешнего века были ознаменованы настоящим прорывом в лечении ревматологических заболеваний, и в первую очередь ревматоидного артрита. Изучение ключевых механизмов аутоиммунного процесса, поиск новых биологических мишеней и создание доктрины стратегической терапии существенно изменили перспективы лечения заболевания и качество жизни пациентов. Об этом мы беседуем с главным внештатным специалистом-ревматологом Департамента здравоохранения г. Москвы, профессором кафедры ревматологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, доктором медицинских наук Евгением Валерьевичем ЖИЛЯЕВЫМ.

### – Евгений Валерьевич, появились ли новые данные о распространенности ревматоидного артрита?

– В настоящий момент новых данных о распространенности нет. Это достаточно сложные и дорогостоящие исследования, в большинстве стран в свое время они были проведены. Оснований считать, что ситуация сильно меняется со временем, нет, поэтому нецелесообразно повторять их из года в год. В России качественные эпидемиологические исследования последний раз проводились около 20 лет назад. Распространенность ревматоидного артрита (РА) среди взрослого населения в Москве, согласно этим исследованиям, составляет примерно 1,1%. Показатели распространенности РА в мире варьируют от 0,5 до 2% в разных популяциях. Возможно, это связано с методикой проведения исследования, различиями в диагностических подходах или популяционными особенностями. Но нужно учесть, что в ближайшее время показатели распространенности несколько вырастут, процентов на 15–20, что связано с изменением диагностических критериев РА. Если раньше мы пользовались критериями Американской ревматологической коллегии 1987 г., то сейчас перешли на использование критериев ACR/EULAR-2010, которые позволяют причислить к РА те случаи, которые прежде к нему не относились.

### – Для каких возрастных групп характерно заболевание?

– Пик заболеваемости приходится на возрастной период от 40 до 60 лет, хотя есть случаи возникновения РА в подростковом возрасте или после 80 лет.

### – Изменились ли взгляды на этиологию и патогенез РА?

– Взгляды на этиологию несколько изменились. Сегодня стала популярной гипотеза, что пусковым фактором в развитии РА являются бактерии, вызывающие цитруллинирование белков. Цитруллинированный белок становится антигеном и индуцирует выработку аутоантител, которые обладают повреждающим действием на суставы. Образуется замкнутый порочный круг с разворачиванием аутоиммунного процесса – увеличивается

количество антигенов, сильнее повреждаются суставы. Изначально предполагалось, что цитруллинирующие бактерии являются обитателями десневых карманов (порфиробактерии), но затем появились данные о том, что это могут быть микроорганизмы, колонизирующие кишечник и респираторный тракт человека. Возможно, это неспецифический процесс, т. е. разные бактерии могут провоцировать развитие РА у человека. Согласно современным представлениям, РА является гетерогенным заболеванием.

Что касается понимания патогенеза, серьезных сдвигов в этом плане не произошло. В настоящее время в лечении РА используют разные таргетные препараты, и, если препарат «попадает в цель», мы понимаем, что эта цель вовлечена в важные механизмы патогенеза. Так, было установлено, что большое значение в развитии воспаления имеет фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-6 (особенно в случаях, протекающих с выраженным воспалением), ИЛ-17 и другие цитокины; определена важная роль В-клеток – анти-В-клеточные препараты оказались довольно эффективными. Были проведены довольно эффективные исследования с колониестимулирующими факторами, в частности с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, который также является провоспалительным цитокином. Многие молекулы-кандидаты не стали использоваться как лекарственные препараты, но благодаря им были найдены потенциальные мишени для блокировки. Сегодня известно огромное число цитокинов и мишеней, вовлеченных в патогенез, но я бы не сказал, что мы значительно продвинулись в понимании механизмов развития заболевания.

### – В чем заключается современный подход к лечению РА?

– В лечении РА наблюдается колоссальный прогресс. Когда-то мы только мечтали о том, чтобы замедлить развитие инвалидизации, сегодня же целью терапии является достижение ремиссии заболевания, желательно – безмедикаментозно. Смена концепции говорит сама за себя. Такой прогресс, на мой взгляд, обязан трем основ-

ным компонентам. Первое – ранняя диагностика и начало терапии. Стало понятно, что РА нужно лечить как можно раньше, при появлении первых признаков заболевания, в идеале – еще до его начала, хотя пока мы к этому не готовы.

***Ревматоидный артрит нужно лечить как можно раньше, при появлении первых признаков заболевания, в идеале – еще до его начала***

Второе – появление таргетных препаратов. Сегодня они используются в тех случаях, когда базисная терапия не дает достаточных результатов. Однако в тех странах, где есть эффективно действующая доктрина лечения РА (в пример я бы поставил Германию и Финляндию), необходимость в применении таргетных препаратов относительно невелика: около 10% в Германии и 13% в Финляндии.

Третье – стратегическое лечение. Ревматологи одни из первых начали проводить исследования, в которых сравнивались различные стратегии лечения даже при использовании одних и тех же препаратов. Эти исследования показали, что стратегия лечения играет колоссальную роль. Доктрина, в которой жестко расписано, когда должно быть начато лечение, через какие промежутки времени следует его усиливать, когда необходимо пересмотреть тактику и т.д., дает потрясающие результаты в отношении достижения ремиссии заболевания. В Финляндии, где сейчас действует самая жесткая и интенсивная доктрина базисной терапии, около 80% пациентов достигают ремиссии в течение года, примерно 60% – в течение полугода. Это при весьма скромном использовании генно-инженерных таргетных препаратов. Результаты очень впечатляющие.

**– Отражен ли такой подход в рекомендациях по лечению РА?**

– Российские и европейские рекомендации дают достаточно свободы действия врачу, они позволяют применять монотерапию, заменять или комбинировать препараты. Но ни в российских, ни в европейских рекомендациях не прописано, что и как лучше комбинировать, когда переходить к комбинированной базисной терапии. Указывается, что при отсутствии эффекта в течение 3 месяцев нужно усиливать терапию. Согласно же финской доктрине, первое наращивание активности терапии рекомендовано уже через месяц, следующее – еще через месяц. Действующие российские рекомендации этому не препятствуют, но и не прописывают в явном виде, оставляя на усмотрение врача. В Германии жесткий порядок интенсификации терапии включили в национальные рекомендации еще в 2012 г. Лечение начинают с метотрексата в дозе не менее 15 мг и продолжают быстро наращивать базисную терапию, этим, вероятно, объясняется низкая потребность в таргетных препаратах.

**– Почему эта стратегия не принята во всем мире?**

– В России такая стратегия используется, поскольку мы не можем себе позволить большие траты на генно-инженерные препараты. Американский подход обычно прямо противоположный и ориентирован на максимальное дорогое лечение. Израиль, ориентирующийся преимущественно на американские рекомендации, занимает лидирующие позиции в мире по потребности в таргетных препаратах – их получают около 43% пациентов с РА.

**– Каковы основные принципы базисной терапии РА?**

– Основной принцип – лечение до достижения цели (treat to target). Детерминированный подход, в котором четко расписано, что, когда и как врач должен делать – в этом и заключается доктрина стратегического лечения. В ревматологии его впервые стали использовать в лечении РА, затем появились такие же доктрины для лечения СКВ, псориатического артрита и других заболеваний.

**– Какие препараты базисной терапии применяют в настоящее время?**

– В настоящее время используют 4 базисных препарата: метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, гидроксихлорохин. Предпочтительным препаратом для базисной терапии считается метотрексат, его следует назначать в составе стартовой терапии. Анализ данных по московскому регистру, а также другие наблюдения показывают, что ключевым моментом стратегической терапии является достижение хорошего результата на метотрексате. Если лечение метотрексатом у пациента не дает желаемого эффекта или не переносится, шансы на успех серьезно снижаются. Но, к сожалению, у всех базисных препаратов есть проблемы с переносимостью. При строгом подходе непреодолимая непереносимость метотрексата встречается примерно у 6–10% больных. У остальных пациентов можно понизить дозу или увеличить дозу фолиевой кислоты, изменить режим назначения или использовать препараты, уменьшающие неприятные симптомы. Переход на другой базисный препарат происходит в том случае, если у пациента непреодолимая непереносимость метотрексата либо не достигается требуемый результат (низкая активность или ремиссия заболевания). У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (высокая активность, эрозивный процесс на момент установления диагноза)

***Переход на другой базисный препарат происходит в том случае, если у пациента непреодолимая непереносимость метотрексата либо не достигается требуемый результат (низкая активность или ремиссия заболевания)***

Европейские рекомендации советуют добавлять таргетный препарат. В российских рекомендациях подход более осторожный – максимизировать базисную терапию и только после этого пробовать применять таргетные средства. Сульфасалазин при активном РА редко позволя-

ет достичь ремиссии. В этом плане лефлуноמיד предпочтительнее в качестве второго препарата, и именно на терапию лефлуноמידом чаще всего переводят пациента.

**При анализе 5 рандомизированных исследований по отдельным показателям выявлено преимущество лефлуномида, в т.ч. по частоте достижения ACR50**

Другой путь – переход к комбинированной терапии: добавляют гидроксихлорохин либо гидроксихлорохин + сульфасалазин. Комбинация «метотрексат + сульфасалазин», согласно исследованиям, не дает большого преимущества по сравнению только с метотрексатом. Если же речь идет о комбинации «метотрексат + лефлуноמיד», то в этом случае можно добиться ремиссии, которой не удавалось достичь на метотрексате. Правда, если оба препарата используют в максимальной дозе, то может возникнуть проблема с переносимостью, но ее можно решить путем снижения дозы лефлуномида до 20–40 мг/нед (вместо 20 мг в день). Переносимость такой комбинации довольно хорошая.

**– Проводится ли монотерапия лефлуноמידом?**

– Да, и не так редко. Лефлуноמיד – это препарат №2 в лечении РА. Есть пациенты, которые не получили никакого эффекта на метотрексате, но достигают неплохих результатов на лефлуномиде. При непереносимости или неэффективности метотрексата почти всегда назначают лефлуноמיד. Гидроксихлорохин не используют для монотерапии, а сульфасалазин по эффективности при ревматоидном артрите существенно уступает лефлуномиду. Лефлуноמיד получают примерно 20–25% пациентов с РА в качестве монотерапии или в комбинации с гидроксихлорохином. Иногда лефлуноמיד в небольших дозах добавляют к метотрексату в начале лечения при недостаточной эффективности последнего.

**– Какие крупные международные исследования подтверждают эффективность лефлуномида?**

– Были проведены плацебо-контролируемые исследования с участием пациентов, не переносящих метотрексат или не ответивших на него. В сравнении с низкодозовым метотрексатом (в дозе до 15 мг) лефлуноמיד показал примерно равную эффективность. Хороший метаанализ этих исследований представлен Golicki D. et al.<sup>1</sup> При совместном анализе 5 рандомизированных исследований по отдельным показателям даже выявлено преимущество лефлуномида, например по частоте достижения такого достаточно выраженного эффекта, как ACR50. К сожалению, сравнения лефлуномида с рекомендуемыми сегодня схемами применения метотрексата (25–30 мг/нед подкожно) не проводилось.

**– По вашему мнению, можно ли экстраполировать результаты исследования оригинального лефлуномида на дженерики?**

– Сложный вопрос. По идее, каждый дженерик должен проходить испытание на терапевтическую эквивалентность, но в действительности далеко не все дженерические препараты такие исследования проходят. В России мы научены горьким опытом с препаратом Лефлайд, который получил колоссальное число нареканий от врачей. Было отмечено огромное количество случаев потери эффекта при переходе с оригинального препарата Арава на данный дженерик, нежелательных реакций при приеме препарата, которые в принципе не характерны для лефлуномида. Общее впечатление от истории с этим препаратом крайне негативное. Огромное число пациентов пришлось переводить на целевую терапию. К сожалению, российское законодательство не требует проведения исследований на терапевтическую эквивалентность, только на биоэквивалентность, т. е. на соответствие фармакокинетическим свойствам. Но препарат может быть плохо стабилизирован или содержать какие-то токсичные примеси, которые не так легко обнаружить. В Европе же такие исследования являются обязательными.

**– Возможно ли применение лефлуномида при других аутоиммунных заболеваниях?**

– Да, безусловно. Лефлуноמיד активно используется и при других заболеваниях. В частности, в базисной терапии псориатического артрита при неэффективности или невозможности использования метотрексата. При периферических спондилоартритах лефлуноמיד является вторым препаратом после сульфасалазина. Интересна идея его использования при АНЦА-ассоциированных васкулитах – эффективность лефлуномида здесь сравнима с азатиоприном и метотрексатом. На сегодняшний день больше половины случаев использования лефлуномида не связано с РА.

**В сравнении с низкодозовым метотрексатом (в дозе до 15 мг) лефлуноמיד показал примерно равную эффективность**

**– В заключение несколько слов о прогнозе и профилактике РА.**

– Прогноз определяется особенностями течения заболевания. Это отражено в европейских рекомендациях: серопозитивность, эрозивность уже на момент постановки диагноза считаются факторами, ухудшающими прогноз. Факторы, не связанные с болезнью, – это уровень витамина D, курение (ингибиторы ФНО-альфа практически не работают у курящих людей).

Что касается профилактики РА, то нужно отметить три момента: поддержание нормального уровня витамина D, отказ от курения, которое увеличивает риск развития РА в 2–2,5 раза, и гигиена полости рта, поскольку доказано, что у пациентов с пародонтозом риск заболевания выше.

<sup>1</sup> Polsk. Arch. Med. Wewn., 2012, 122(1-2): 22-31.