

# Базисные противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога

К.Б.н. С.С. Сологова<sup>1</sup>, профессор В.Н. Чубарев<sup>1</sup>, профессор М.Л. Максимов<sup>2</sup>, Е.М. Григоревских<sup>1</sup>, к.м.н. Н.А. Лапкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>2</sup>Казанская ГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены возможности воздействия современной фармакотерапии на патогенез развития и симптомы ревматоидного артрита (РА) как одного из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний человека. В соответствии с патогенезом РА в лечении данного заболевания применяется медикаментозная симптоматическая и патогенетическая терапия. Для улучшения качества жизни применяют два основных направления лечения: снижение интенсивности воспаления до полного его устранения, а также коррекцию иммунных нарушений. На передний план выступают всевозможные комбинации известных, а также новых препаратов. Наиболее часто в медикаментозной терапии используются следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные препараты, синтетические базисные противовоспалительные препараты и средства таргетной терапии, которые в настоящее время представлены генно-инженерными биологическими препаратами. Рассматривается возможность повышения эффективности противоревматической терапии при использовании комбинации препаратов лефлуноmid и метотрексат с учетом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик данных лекарственных средств. Комбинация этих препаратов способствует снижению синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований и доставке их в лимфоциты. Угнетается пролиферация лимфоцитов. Снижается взаимодействие макрофагов с лимфоцитами, ослабевает воспалительная реакция.

**Ключевые слова:** базисные противоревматические препараты, противовоспалительные средства, ревматоидный артрит, лечение, лефлуноmid, метотрексат, комбинация препаратов, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП.

**Для цитирования:** Сологова С.С., Чубарев В.Н., Максимов М.Л. и др. Базисные противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. 2017. № 14. С. 1033–1038.

## ABSTRACT

Basic antirheumatic drugs: the view of a clinical pharmacologist

Sologova S.S.<sup>1</sup>, Chubarev V.N.<sup>1</sup>, Maksimov M.L.<sup>2</sup>, Grigorevskikh E.M.<sup>1</sup>, Lapkina N.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy - a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University

The review describes the possibilities of modern pharmacotherapy in effecting the pathogenesis of development and the symptoms of rheumatoid arthritis (RA) as one of the most common chronic inflammatory diseases. Depending on the pathogenesis of RA, pharmacological symptomatic and pathogenetic therapy is used in the treatment of this disease. To improve the quality of life, the treatment is performed in two main directions: reducing the intensity of inflammation up to its full elimination, and correcting the immune disorders. For this purpose all combinations of known and new drugs are used. The most commonly used medicines are the following groups of drugs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroid preparations, synthetic basic anti-inflammatory drugs and targeted therapy, which are currently represented by genetically engineered biological products. The article considers the possibility of increasing the effectiveness of antirheumatic therapy by using a combination of leflunomide preparations and methotrexate taking into account the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of these drugs. The combination of these drugs reduces the synthesis of purine and pyrimidine bases and their delivery to lymphocytes. The proliferation of lymphocytes is inhibited. The interaction of macrophages with lymphocytes decreases, the inflammatory reaction weakens.

**Key words:** basic antirheumatic drugs, anti-inflammatory drugs, rheumatoid arthritis, treatment, leflunomide, methotrexate, combination of drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs.

**For citation:** Sologova S.S., Chubarev V.N., Maksimov M.L. et al. Basic antirheumatic drugs: the view of a clinical pharmacologist // RMJ. 2017. № 14. P. 1033–1038.

## Введение

Одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний человека является ревматоидный артрит (РА). Его распространенность составляет 0,5–1% (до 5% у пожилых). От 5 до 50 человек на 100 тыс. населения заболевают каждый год (среди женщин 65 лет – около 5%). Соотношение женщин к мужчинам – 2–3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик начала заболевания – 40–55 лет [1]. Фармакоэпидемиологические и научные исследования

показали, что РА является иммунным заболеванием, при котором поражаются преимущественно мелкие суставы по типу эрозивно-деструктивного полиартрита [2, 3].

## Этиология и патогенез

Механизм развития болезни и отдельных ее проявлений обусловлен развитием аутоиммунного ответа, когда организм начинает воспринимать собственные ткани как чужеродные и повреждать их [4]. Поэтому РА носит комплексный или системный характер. Патофизиология РА связана с ин-

фильтрацией CD4+ Т-лимфоцитами и моноцитами, делением клеток синовиальной оболочки, фибробластов, эндотелиальных клеток и патологическим разрастанием сосудов. Сосудисто-волоконная ткань (паннус) поражает и разрушает кость и хрящи. Специализированные клетки соединительной ткани приобретают характер макрофагов и выделяют небольшие пептидные информационные молекулы – провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, -2, -6, -8), они, в свою очередь, вызывают активацию Т-лимфоцитов, усиливающих иммунный ответ (рис. 1).

Воспалительный процесс в организме условно можно разделить на две формы: острый и хронический. Острый воспалительный процесс является первоначальным ответом на повреждение тканей и опосредуется выделением медиаторов воспаления: гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов и лейкотриенов. При хроническом воспалении высвобождается целый ряд медиаторов, не играющих важной роли в процессе острого воспаления: интерлейкинов, интерферонов, ФНО- $\alpha$ . Все типы воспалительного процесса связаны с активацией иммунной системы, но именно в случае хронического наибольшую роль в развитии играют иммунокомпетентные клетки.

При повреждении клеток в первую очередь страдают клеточные мембраны, содержащие фосфолипиды, из которых под действием фосфолипазы A2 образуется арахидоновая кислота – предшественник воспалительных эйкозаноидов [5].

### Диагностика

Для подтверждения диагноза рекомендуется применение классификационных критериев RA ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria) [6], табл. 1.

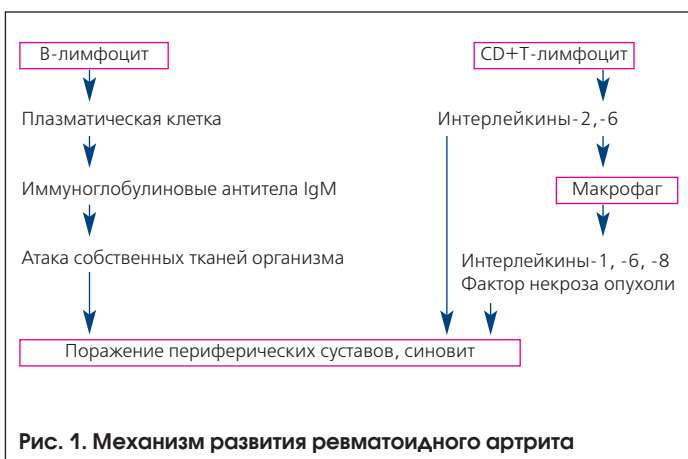
### Терапия

В соответствии с патогенезом РА в лечении данного заболевания преобладает медикаментозная симптоматическая и патогенетическая терапия [7, 8]. Используется принцип «лечение до достижения цели» (Treating to target или T2T) со следующими постулатами:

1. Терапия РА проводится согласованно пациентом и лечащим врачом (ревматологом).

2. Главная цель такого лечения – обеспечить долгосрочное сохранение высокого качества жизни больного, его социальной активности путем контроля симптомов заболевания, предотвращения структурного поражения суставов и нормального их функционирования.

3. Наиболее эффективный метод достижения этой цели – полное устранение воспаления.



4. Лечение до достижения цели осуществляется путем регулярного измерения активности заболевания и коррективной терапии для достижения ремиссии [9].

Это следующие группы лекарственных средств [10–12]: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикостероидные препараты (ГКС), синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и средства таргетной терапии, которые в настоящее время представлены генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Немедикаментозные методы терапии являются дополнением к медикаментозным и применяются у определенных групп пациентов по конкретным показаниям.

НПВС являются главным образом симптоматическими средствами, подавляющими боль, воспаление, но не оказывающими влияния на нарушение целостности и структуры кости и хряща и в целом на развитие болезни. Противовоспалительный эффект обусловлен нарушением биосинтеза простагландинов, которые повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов (сенсбилизируют их) к медиаторам боли. Анальгетическое действие НПВС в основном обусловлено периферическим действием, связанным с блокадой синтеза простагландинов E2 и I2 и уменьшением действия брадикинина на ноцицепторы (простагландины E2 и I2 сенсбилизируют нервные окончания к действию брадикинина). НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера. Основными нежелательными побочными явлениями, связанными с применением НПВС, являются осложнения со стороны ЖКТ (неселективные НПВС) и сердечно-сосудистые осложнения (селективные ингибиторы ЦОГ-2) (рис. 2).

Глюкокортикостероиды (ГКС) применяют главным образом для подавления раздражения в раздраженном суставе. Обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Противовоспалительное действие обусловлено

**Таблица 1. Классификационные критерии ревматоидного артрита по ACR/EULAR 2010 г.**

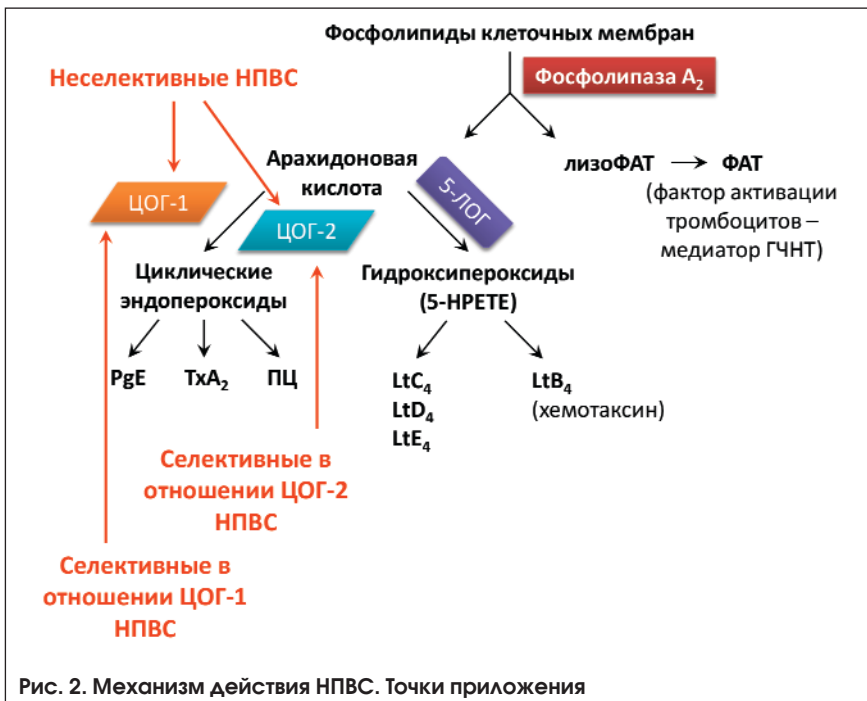
Критерии	Баллы
<b>А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0–5 баллов)</b>	
1 крупный сустав	0
2–10 крупных суставов	1
1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
<b>В. Тесты на РФ и АЦЦП (0–3 балла, требуется как минимум 1 тест)</b>	
Отрицательны	0
Слабопозитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
- Высокопозитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
<b>С. Острофазовые показатели (0–1 балл, требуется как минимум 1 тест)</b>	
Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
Повышение СОЭ или СРБ	1
<b>Д. Длительность синовита (0–1 балл)</b>	
<6 нед.	0
≥6 нед.	1

Сокращения: РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

повышением синтеза и секреции белка липокортина, угнетающего фермент фосфолипазу A<sub>2</sub>, который участвует в арахидоновом цикле. При этом нарушается синтез простагландинов и лейкотриенов (рис. 3), участвующих в развитии воспаления и аллергии. ГКС, влияя на альтернативную и эксцудативную фазы воспаления, улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, стабилизируют клеточные мембраны и предотвращают выход лизосомальных ферментов. Под влиянием ГКС сокращается накопление в зоне воспаления лейкоцитов, снижается активность макрофагов и фибробластов. Иммуносупрессивное действие ГКС обусловлено уменьшением количества и активности Т-лимфоцитов, циркулирующих в крови, снижением продукции иммуноглобулинов и влиянием Т-хелперов на В-лимфоциты, понижением содержания комплемента в крови, образованием фиксированных иммунных комплексов и ряда интерлейкинов, угнетением образования фактора, ингибирующего миграцию макрофагов. Прием ГКС сопровождается развитием побочных эффектов, требующих тщательного мониторинга. Применение ГКС при РА должно быть ограничено строгими

показаниями и осуществляться ревматологами. Часто используется препарат преднизолон в виде мази. Данная лекарственная форма вызывает меньше соматических побочных эффектов [11].

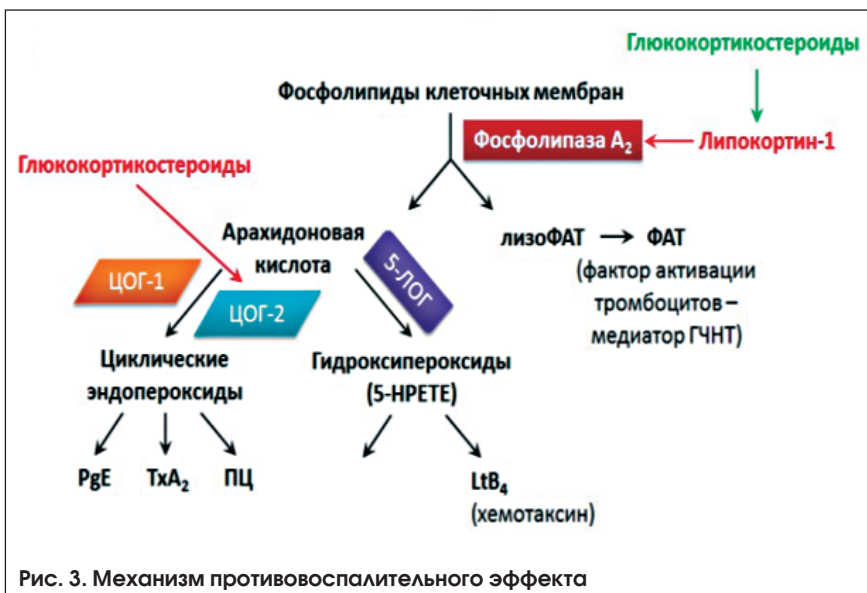
Если не помогают НПВП и ГКС в низких дозах, то следует принимать **синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП)**, которые будут подавлять развитие болезни, замедлять прогрессирование и изменять течение самого заболевания. БПВП используются наиболее часто при системных генерализованных воспалительных аутоиммунных заболеваниях. К препаратам этой группы относятся [13–16]: сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, пеницилламин, цитотоксические препараты, циклоспорин, антималярийные препараты 4-аминохинолинового ряда, биологические препараты, ритуксимаб. Все эти препараты используются в качестве патогенетической терапии (табл. 2). В отличие от симптоматической терапии группа БПВП действует гораздо медленнее, и эффект проявляется не сразу.

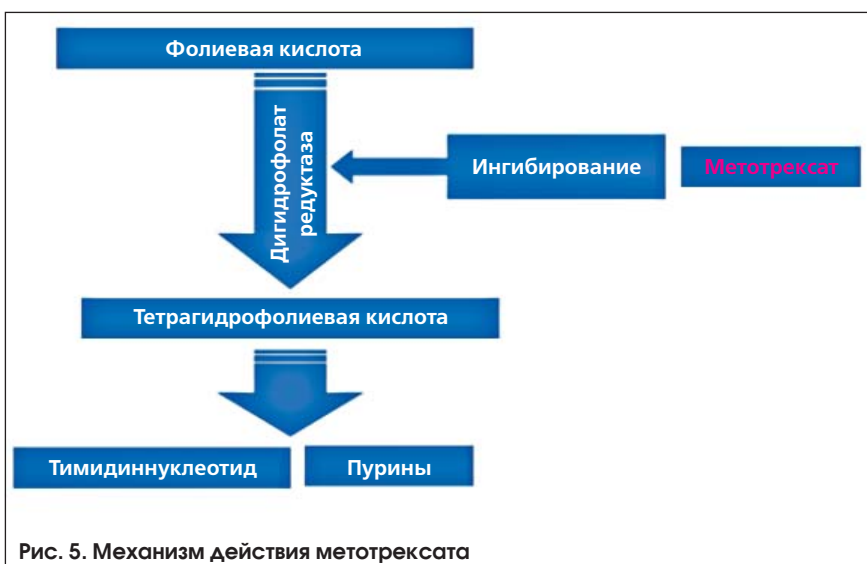
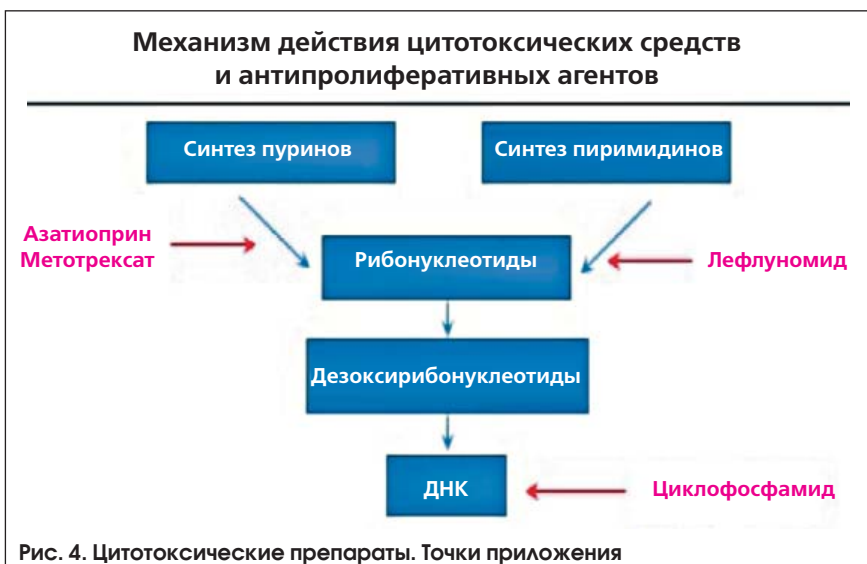


**Цитотоксические препараты** имеют общие механизмы действия на иммуновоспалительные процессы. Метаболиты циклофосфамида и азатиоприна (фосфорамид и 6-тиоинозиновая кислота соответственно) подавляют функции Т- и В-лимфоцитов (рис. 4).

**Метотрексат** [19] является антагонистом фолиевой кислоты (рис. 5). Препарат ингибирует дигидрофолатредуктазу и таким образом нарушает синтез пуриновых нуклеотидов.

Предполагают, что полная ингибция дигидрофолатредуктазы, приводящая к снижению синтеза ДНК, происходит главным образом при назначении сверхвысоких доз метотрексата (100–1000 мг/м<sup>2</sup>) и является основой антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных. При использовании низких доз метотрексата фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глютаминированных метаболитов, ингибирующих активность 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотида, что ведет к избыточному накоплению аденозина. Пуриновый нуклеозид аденозин, образующийся после внутриклеточного расщепления трифосфата аденозина, обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и модулировать иммунные и воспалительные реакции [10]. Метотрексат широко используется в лечении РА, также он показал себя эффективным в предотвращении развития данного заболевания в недавнем исследовании у пациентов с недифференцированным артритом [20]. При комбинации метотрексата с базисными препаратами наблюдается возрастание эффективности терапии [21]. Метотрексат в комбинации с ингибиторами фактора некроза опухоли (TNFi) у пациентов способствовал улучшению значений DAS28 (метод исследования болезненности и припухлости 28 суставов) по сравнению с таковыми у группы пациентов, у которых применялась монотерапия TNFi [22].





**Лефлуноמיד (Арава)** [23, 24] является иммуносупрессорным препаратом с доказанной эффективностью в отношении РА. Лефлуноמיד метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и плазме, превращается в активный метаболит А77-1726. Данный метаболит подавляет действие фермента дигидрооротат-дегидрогеназы (рис. 6). Фермент является важным для биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов. Замедляет клеточный цикл, тормозит пролиферацию аутоиммунных Т-лимфоцитов и продукцию аутоантител В-клетками. Лимфоциты не могут делиться, если заблокирован путь синтеза пиримидиновых оснований. Таким образом, лефлуноמיד селективно ингибирует пролиферацию лимфоцитов.

По данным источников [23, 27–29], механизм действия лефлуномида в опытах *in vitro* и *in vivo* связан с тем, что активный метаболит А77-1726 подавляет пролиферацию активированных Т-лимфоцитов, ингибирует Т-зависимый синтез IgG и IgA антител В-клетками. На молекулярном уровне А77-1726 предотвращает переход клеток в фазу репликации ДНК (S-фаза). Одним из основных молекулярных механизмов действия является ингибция *de novo* синтеза пиримидиновых нуклеотидов в поздней G-фазе клеточного цикла.

В результате крупномасштабных исследований [30, 31] было выявлено, что лефлуноמיד продуктивно уменьшает отек суставов и болезненность на протяжении 12 мес. Препарат повышает физические показатели и снижает активность проявлений заболеваний после измерения DAS28 и HAQ-DI [32]. Проводились исследования по приему лефлуно-

**Таблица 2. Сравнительная характеристика фармакокинетических и фармакодинамических параметров противоревматических препаратов**

Препарат	Фармакокинетика	Фармакодинамика	Значимые побочные эффекты
Сульфасалазин	Под влиянием кишечных бактерий расщепляется на 5-аминосалициловую кислоту и сульфапиридин. Экскретируется с мочой и желчью. Очень высокая способность связываться с белками	Противовоспалительной активностью обладает сульфапиридин. В терапевтических концентрациях сульфасалазин ингибирует синтез ФНО- $\alpha$ посредством индукции апоптоза макрофагов, хемотаксис, пролиферацию эпителиальных клеток, экспрессию молекул адгезии, ИЛ-8 и моноцитарного хемотаксического фактора	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сыпь/язвы слизистых</li> <li>• тошнота/рвота/диспепсия</li> <li>• боли в животе/диарея</li> <li>• головокружение/головные боли/слабость/раздражительность</li> <li>• нарушение функции печени</li> <li>• лейкопения</li> </ul>
Пеницилламин [17, 18]	Хорошо всасывается при пероральном приеме (40–70%), хорошо адсорбируется в верхних отделах ЖКТ, выделяется с мочой в виде окисленных метаболитов. Обладает способностью длительно задерживаться в тканях после прекращения лечения	Противовоспалительные эффекты: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ингибирование активности CD4+Т-лимфоцитов (Т-хелперов); снижение синтеза гамма-интерферонов и ИЛ-2 CD4+Т-лимфоцитами;</li> <li>• снижение синтеза РФ, образование ЦИК и диссоциация РФ-содержащих иммунных комплексов;</li> <li>• антипролиферативное действие на фибробласты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоцитопения</li> <li>• лейкопения</li> <li>• протеинурия/нефротический синдром</li> </ul>
Лефлуноמיד	Препарат метаболизируется до А771726 (активный метаболит). Биодоступность таблетированной формы – 80%. Выводится почками или с желчью	Противовоспалительное, иммунодепрессивное, противоревматическое, антипролиферативное действия. Механизм развития эффектов обусловлен ингибированием дигидрооротатдегидрогеназы (фермента, участвующего в синтезе пиримидинов)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диарея</li> <li>• увеличение активности печеночных ферментов (АЛТ и АСТ)</li> <li>• алопеция</li> <li>• сыпь</li> </ul>



Препарат первого выбора  
базисной терапии  
ревматоидного  
и псориатического  
артрита\*



RULEF 13.09.01

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРАВА®**  
МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ЛЕФЛУНОМИД

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Содержит лeфлуноמיד 10мг, 20мг или 100мг и вспомогательные вещества. Активное вещество: Лeфлуноמיד. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство. Код АТХ: L04AA13. Регистрационный номер: П1 N013684/01 – 210812. **Показания к применению:** как базисное средство для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов. Активной формы псориатического артрита. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к лeфлуноמידу или любому другому вспомогательному веществу. Нарушения функции печени. Тяжелый иммунодефицит. Серьезные нарушения костномозгового кроветворения или выраженные анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин. Тяжелые неконтролируемые инфекции. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность. Выраженная гипотензия. Беременность, детородный возраст у женщин. Женственность должна быть исключена перед началом лечения лeфлуноמידом. Период кормления грудью. Мужчины, собирающиеся зачать ребенка. Во время лечения необходимо использовать надежные способы контрацепции. Возраст пациента менее 18 лет. С осторожностью: пациенты с интерстициальными заболеваниями легких. Пациенты с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нарушениями костномозгового кроветворения в анамнезе, недавно получавшие или получающие одновременно лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием. Возраст более 60 лет; одновременный прием нейротоксических препаратов и сахарный диабет. Почечная недостаточность легкой степени. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение ревматоидного артрита обычно однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. Возможно увеличение применения нагрузочной дозы, а также снижение поддерживающей дозы до 10 мг. Лечение псориатического артрита: однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. **Побочные действия** (см. полную инструкцию по применению). Указаны часто встречающиеся): повышение артериального давления, диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки рта, боли в животе, слабое повышение КФК, снижение массы тела, головная боль, головокружение, парестезии, усиленное выпадение волос, озноб, зуд, сухость кончиков пальцев, легкое аллергическое reaction, нейтропения, повышение печеночных трансаминаз, гипербилрубинемия, астения. **Передозировка:** Возможно действие при коллективной, активированного пути. Гемодиализ не эффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Усиление побочных эффектов в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксических или иммуносупрессивных препаратов. Особые указания (см. Полную инструкцию по применению). Только после тщательного медицинского обследования. Перед началом лечения поинформировать о возможном увеличении числа побочных эффектов у пациентов, ранее получавших базисную терапию препаратами с гепато- и гематотоксическими действиями. **Форма выпуска:** таблетки 10 мг, 20 мг в полиэтиленовом блистере с выемкой для крышки. Таблетки 100 мг по 3 таблетки в блистере из ламинированной алюминиевой фольги в картонной пачке. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

\* Singh J.A. et al. Arthritis Care & Research. 2012. Vol. 64, No 5, p. 625-639  
Cossec L. et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 14-12



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)  
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11  
www.sanofi.ru

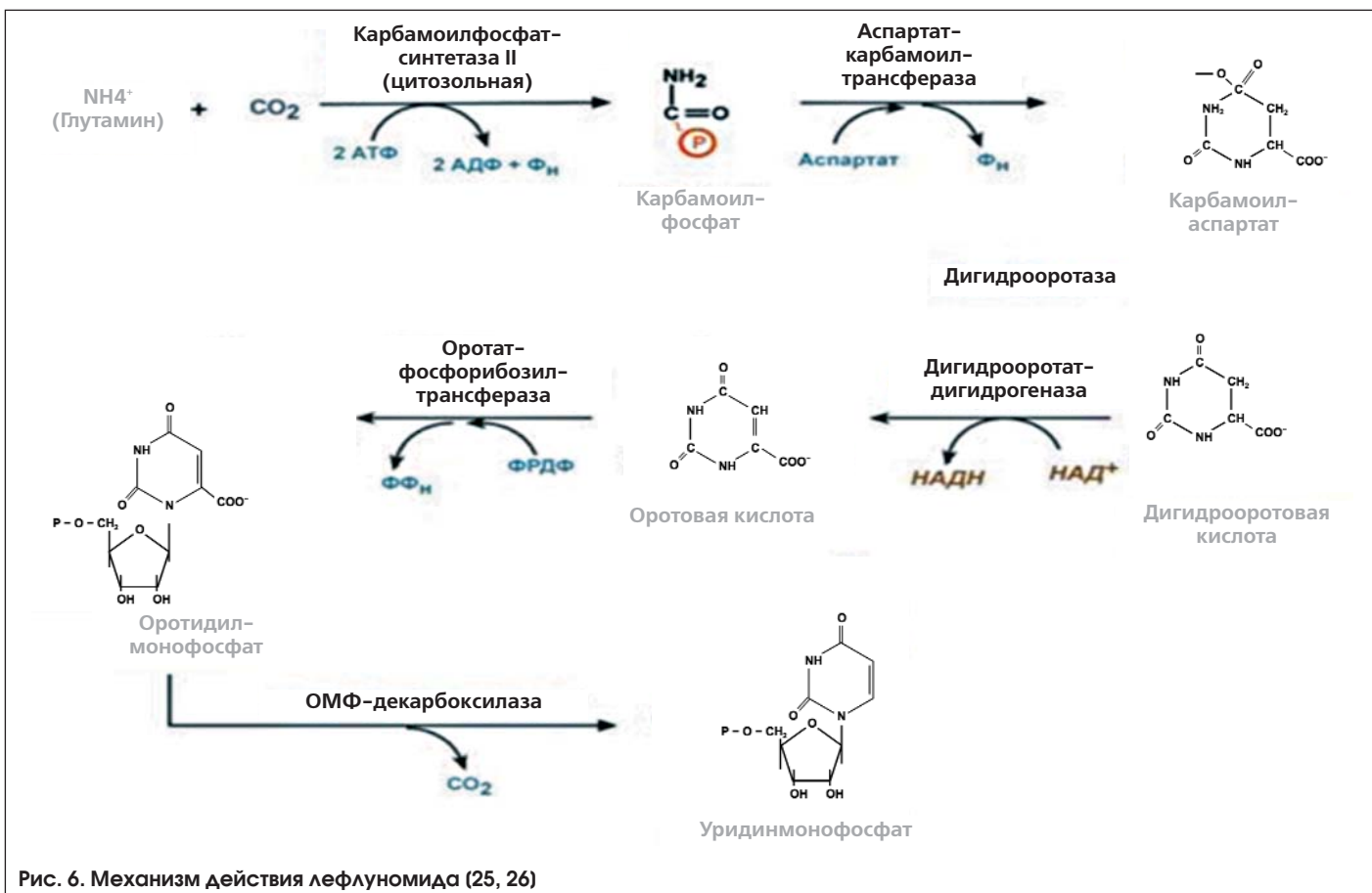


Рис. 6. Механизм действия лефлуномида (25, 26)

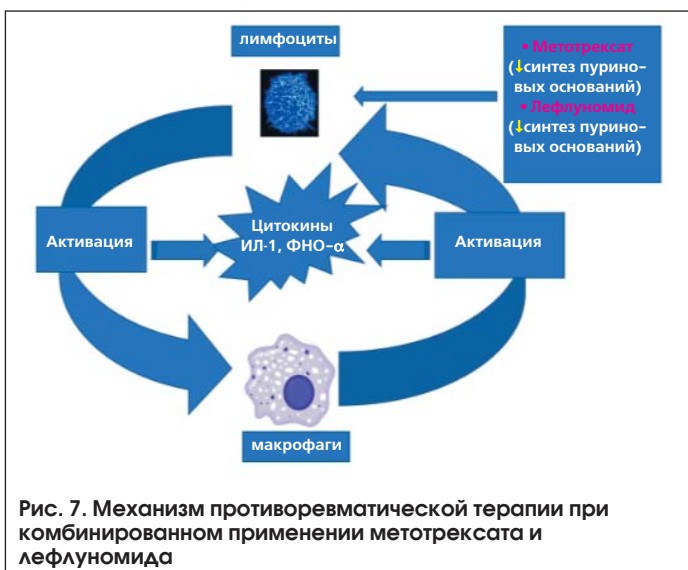


Рис. 7. Механизм противоревматической терапии при комбинированном применении метотрексата и лефлуномида

мида женщинами до и во время беременности (до того, как обнаружили зачатие) [33]. Однозначных данных о безопасности для плода нет, поэтому терапию препаратом нежелательно проводить при беременности (испытания на животных показали тератогенный эффект). Но при непреднамеренном приеме препарата у 93% беременных серьезных отклонений у младенцев не наблюдалось. Препарат довольно длительно выводится из организма, поэтому при обнаружении беременности предпочтительно провести процедуру очищения (wash out procedure) от препарата и его метаболита при помощи колестерамина и (или) активированного угля.

Учитывая фармакодинамические характеристики препаратов лефлуномид и метотрексат, эффективность противоревматической терапии можно повысить, используя

комбинацию этих препаратов [28]. Она способствует снижению синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований и доставке их в лимфоциты (рис. 7), таким образом, угнетается пролиферация лимфоцитов. Снижается взаимодействие макрофагов с лимфоцитами, ослабевает воспалительная реакция. В целом комбинированная терапия лефлуномидом и малыми дозами метотрексата эффективна и хорошо переносится пациентами с РА, может применяться до начала биологической терапии [34, 35]. Однако необходимо наблюдать за пациентами, принимающими такую комбинированную терапию, – может возникнуть вероятность угнетения костного мозга [36].

Также проводились исследования по применению 3-х препаратов: метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина (Cummins). Тройная терапия при первичном РА была достаточно эффективна в течение 39 нед. [37].

### Заключение

С каждым годом в связи с увеличением числа пациентов с РА требуются постоянное совершенствование методик терапии и периодический мониторинг населения для выявления тенденции развития РА. Возникает потребность в наблюдении за пациентами в стадии ремиссии и в снижении активности болезни, чтобы предотвратить по возможности возникновение рецидива [32]. Огромное число практикующих врачей на основе клинических исследований пытаются предугадать развитие патологии [9]. Для улучшения качества жизни применяют два основных направления лечения: снижение воспаления до полного его устранения, а также коррекцию иммунных нарушений. С этой целью применяются всевозможные комбинации известных, а также новых препаратов.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>