

Ревматоидный артрит: роль врача общей практики в улучшении исходов заболевания

Профессор Н.В. Чичасова^{1,2}, профессор А.М. Лила^{1,2}, профессор А.Л. Верткин³

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается роль врача первичного звена (терапевта) в улучшении непосредственных и отдаленных исходов ревматоидного артрита (РА). Перечислены современные классификационные критерии РА 2010 г., созданные для ранней диагностики заболевания. Обсуждаются патогенетические стадии развития РА — от фазы индукции аутоиммунных нарушений до клинической стадии, соответствующей классификационным критериям. В соответствии с национальными рекомендациями по этапам диагностики РА для врачей общей практики приведены упрощенные критерии диагностики раннего РА, при наличии которых больной должен немедленно направляться к ревматологу. Описаны варианты дебюта РА, приводятся рекомендации по необходимому лабораторному и инструментальному обследованию больного с выявленным артритом. Дано определение артралгий, подозрительных на развитие РА, сформулированное экспертами Европейской антиревматической лиги, что ориентирует врача общей практики на выявление больных РА на очень ранней (доклинической) стадии. Представлены принципы терапии РА, место симптоматической и базисной терапии заболевания, необходимость раннего назначения адекватной терапии для улучшения исходов заболевания. Обсуждаются: возможности метотрексата как якорного препарата в лечении РА; условия, необходимые для достижения максимального и длительного эффекта метотрексата с использованием подкожной формы препарата, и роль врача общей практики в проведении контролируемого лечения больных РА. Представлены рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций во время применения метотрексата, по скрининговому обследованию при планировании назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов янус-киназ. Обсуждается недопустимость необоснованной отмены базисного лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, диагностика, тактика лечения, метотрексат, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Чичасова Н.В., Лила А.М., Верткин А.Л. Ревматоидный артрит: роль врача общей практики в улучшении исходов заболевания. РМЖ. 2020;9:51–58.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis: the role of a general practitioner in improving disease outcomes

N.V. Chichasova^{1,2}, A.M. Lila^{1,2}, A.L. Vertkin³

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The article discusses the role of a primary care physician (therapist) in improving the immediate and long-term outcomes of rheumatoid arthritis (RA). 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, created for early diagnosis of the disease are presented in this article. These classification criteria describe the RA pathogenetic stages from the phase of autoimmune disorders induction to the clinical stage. According to the National Guidelines on the RA stages diagnosis for general practitioners, there are simplified criteria for early RA diagnosis, in the presence of which the patient should immediately be referred to a rheumatologist. The RA onset variants and recommendations for the necessary laboratory and instrumental examination of a patient with detected arthritis are also given. The European League Against Rheumatism presents the arthralgia definition suspected of developing RA, which directs the general practitioners to identify RA in patients at a very early (preclinical) stage. It also brings up the principles of RA therapy, the place of symptomatic and baseline therapy and the need for early prescription of adequate therapy to improve the diseases outcomes. At present, the possibilities of methotrexate as an anchor drug in the RA treatment are being discussed: the conditions necessary to achieve the maximum and long-term methotrexate effect by using the subcutaneous form of the drug and the role of the general practitioner in conducting controlled treatment of patients with RA. Recommendations for the prevention and treatment of adverse reactions during the methotrexate use, for screening during planning the prescription of genetically engineered biological drugs and Janus kinase inhibitors are presented. The article also discusses the infeasibility concerning the unjustified discontinuation of baseline treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, diagnostics, treatment tactics, methotrexate, efficacy, safety.

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M., Vertkin A.L. Rheumatoid arthritis: the role of a general practitioner in improving disease outcomes. RMJ. 2020;9:51–58.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением синовиальных суставов и постепенной де-

струкцией структур сустава. В национальных рекомендациях с 2014 г., а в европейских — с 2016 г. постулируется, что ведение больных РА должно осуществляться ревматологами [1–3]. Однако надо учитывать, что максимальный эф-

фект противовоспалительной терапии при РА развивается на ранних стадиях заболевания. Поэтому вопрос о раннем выявлении больных с РА или с подозрением на развитие РА во многом зависит от знания врачами первичного звена симптомов, характерных для ранней стадии заболевания.

Роль терапевта в ранней диагностике и проведении адекватного лечения ревматоидного артрита

Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита

Первый шаг к возможности установить диагноз РА как можно раньше был сделан в 2010 г., когда были опубликованы новые классификационные критерии РА [4]. Они были ориентированы на выявление РА на ранних стадиях (табл. 1). Однако диагноз РА в соответствии с этими критериями устанавливается при наличии полиартрита в сочетании с результатами лабораторных исследований. Еще в 2002 г. были предложены упрощенные критерии раннего РА, которые вошли в национальные рекомендации по ведению больных РА [2, 5]: при наличии у больного как минимум 3 воспаленных суставов определенной локализации (мелкие суставы кистей и стоп), утренней скованности и положительного теста «поперечного сжатия» (рис. 1) больного следует сразу направлять к ревматологу. В статье, описывающей данные критерии раннего РА [5], имеется несколько рекомендаций, которые могут помочь практикующим врачам. Во-первых, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) способно маскировать симптомы на ранней стадии заболевания, таким образом, врач может не выявить при осмотре припухлости, поэтому в сомнительных случаях возможна отмена НПВП и повторный осмотр через 2–3 дня. Конечно, больного следует предупредить, что боли могут нарастать, но задержка с установкой диагноза нанесет больному больше вреда, поскольку ведет за собой задержку с назначением необходимого лечения. Кроме того, в статье [4] четко указывается,

Таблица 1. Диагностические критерии РА ACR / EULAR 2010

Параметр	Баллы
Поражение суставов	0–5
1 средний/крупный	0
2–10 средних/крупных	1
1–3 мелких	2
4–10 мелких	3
>10 мелких	5
Серология	0–3
РФ – отр. АЦЦП – отр.	0
1 позитивный тест в низких титрах	2
Хотя бы 1 позитивный тест в высоких титрах	3
Длительность синовита	0–1
<6 нед.	0
>6 нед.	1
Острофазовые показатели	0–1
Нормальные и СОЭ, и СРБ	0
Повышение или СОЭ, или СРБ	1

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АCR – Американский колледж ревматологов (American College of Rheumatology); EULAR – Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism).

Таблица 2. Чувствительность и специфичность оцениваемых параметров при наличии артралгий как риска РА при экспертизе клинически подозрительных артралгий [6]

Число выявленных параметров	Чувствительность, %	Специфичность, %
≥1	100	14,1
≥2	98,4	53,8
≥3	90,2	74,4
≥4	70,5	93,6
≥5	32,8	100
≥6	16,4	100
7	1,6	100

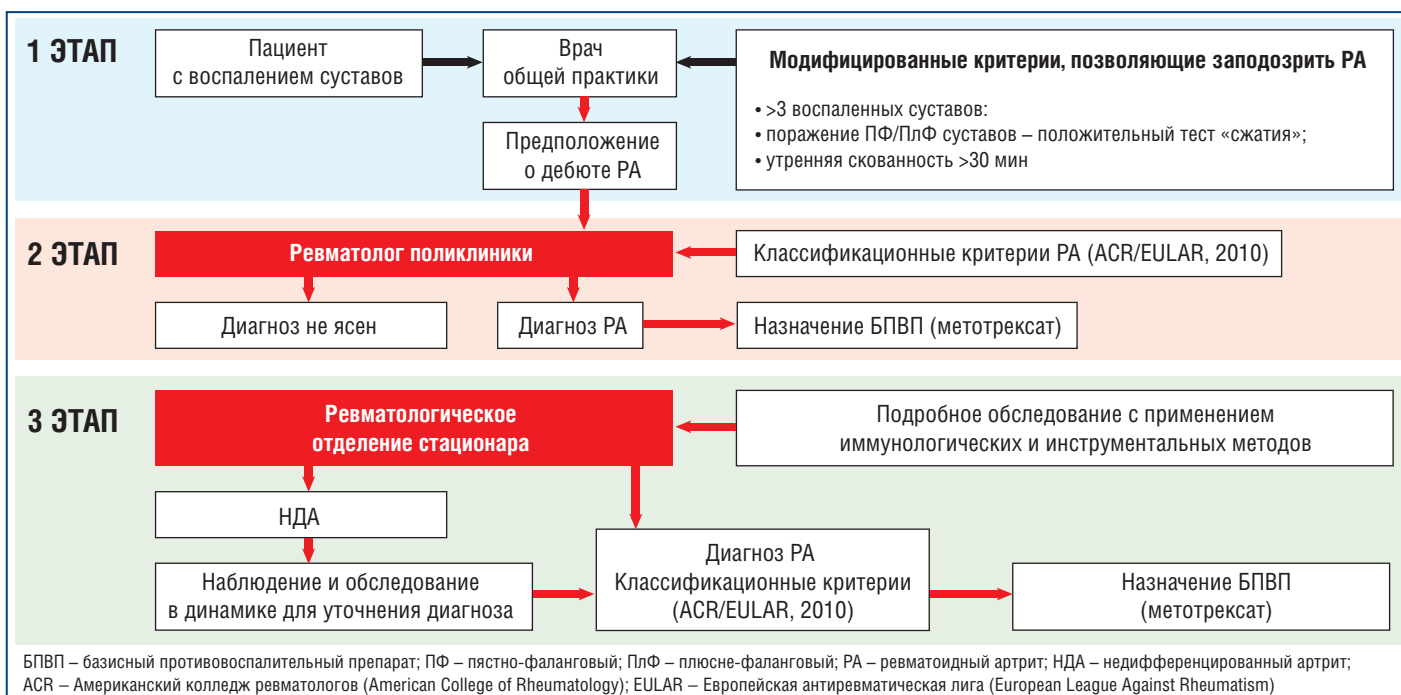


Рис. 1. Алгоритм ранней диагностики ревматоидного артрита на этапах оказания медицинской помощи [2, 4, 5]

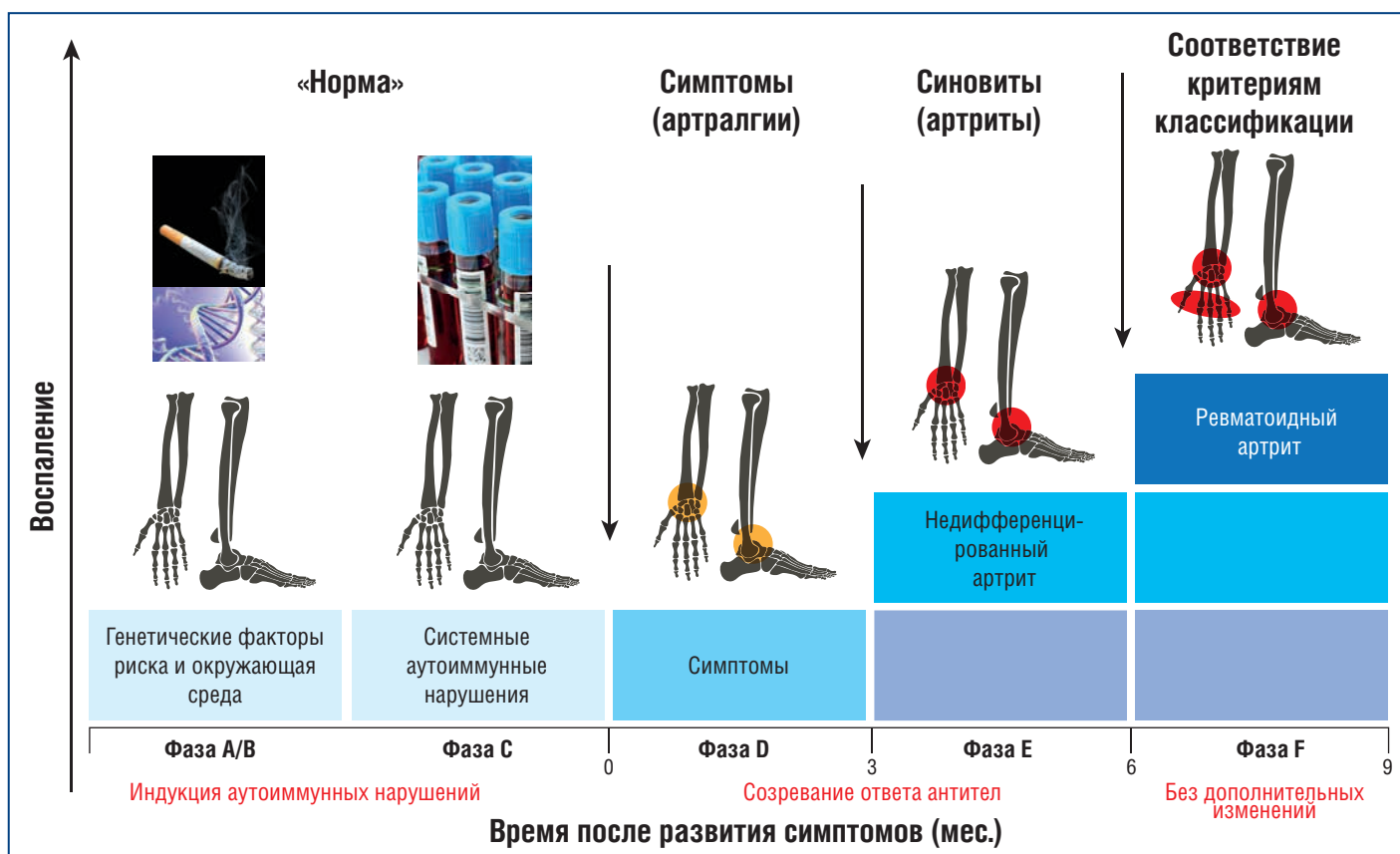


Рис. 2. Классификация и длительность ревматоидного артрита [4]

что назначение глюкокортикоидов (ГК) до установления нозологического диагноза недопустимо.

Наиболее частые варианты дебюта РА — развитие симметричного полиартрита мелких суставов кистей и/или стоп, что сопровождается наличием утренней скованности в суставах, ухудшением общего самочувствия, иногда появлением субфебрилитета. Но РА может дебютировать с развития артрита плечевого или коленного сустава. В национальных рекомендациях по ревматологии [2] четко указано, что каждому больному с ранним артритом (любой локализации) нужно назначить лабораторное обследование, которое включает клинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) или к цитруллинированному виментину (анти-МCV) и антинуклеарного фактора, и провести рентгенографию суставов кистей и стоп (в прямой проекции).

Следует ясно представлять, что РА, как и другие хронические заболевания, проходит несколько стадий эволюции — доклиническую и клиническую (рис. 2). РА может дебютировать с развития артритов или с появления только болей в суставах (артралгий). Поэтому врач первичного звена и при отсутствии артритов должен уметь заподозрить дебют РА и без промедления направить больного к ревматологу. В 2017 г. было опубликовано определение артралгий, подозрительных на развитие РА, сформулированное экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) [6]:

- ♦ **5 параметров** врач выясняет при сборе анамнеза:
 - 1) недавнее начало симптомов (<1 года);
 - 2) локализация симптомов в мелких суставах;
 - 3) длительность утренней скованности ≥ 60 мин;

- 4) наибольшая выраженность симптомов в утренние часы;
- 5) наличие 1 (рентгенологической) стадии относительно РА.

♦ **2 параметра** выявляются при осмотре больного (это занимает менее 1 мин):

- 1) больной испытывает затруднения при сжатии кулака;
- 2) положительный тест «поперечного сжатия» суставов кисти (стоп).

Чувствительность и специфичность этих критериев приведены в таблице 2. Как следует из ее данных, выявление у пациента 4 параметров говорит о том, что у больного дебют РА (в 93,6% случаев), а 5 и более параметров — о необходимости срочного направления больного к ревматологу для верификации диагноза РА. Необходимый объем лабораторного дообследования указан выше.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Основные принципы лечения РА хорошо известны клиницистам. В соответствии с разработанной в настоящее время стратегией лечения РА [7] основной целью является достижение ремиссии (или низкой активности заболевания) у всех больных. Для достижения этой цели необходимо раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). При раннем начале лечения (первые 3–6 мес.) у большинства пациентов возможно добиться ремиссии или течения РА с низкой активностью, что и является критерием эффективного лечения РА. Задержка с назначением БПВП приводит к уменьшению эффекта лечения. Был проведен анализ данных 14 рандомизированных контролируемых исследований, в которых оцени-

валась частота развития эффекта у 1435 больных (886 получали различные БПВП и 549 — плацебо) при различной длительности РА. Учитывались демографические факторы (пол, возраст), функциональные возможности больных, клинико-лабораторные параметры активности болезни (боль, число болезненных и припухших суставов, СОЭ и др.) [8]. При любой длительности РА различие в частоте развития эффекта между активным лечением и плацебо было примерно одинаково — около 30%. Но по мере увеличения длительности РА эффективность БПВП снижалась с 52% (начало терапии при длительности РА <1 года) до 35% (при длительности РА >10 лет).

Первым БПВП, который назначается больным РА, является метотрексат (МТ), который также называют якорным препаратом. Он эффективен у большинства больных РА и обладает хорошей переносимостью доз, используемых в ревматологии [9, 10]. МТ имеет ограниченные противопоказания (острая инфекция, алкоголизм, беременность). Успех лечения зависит от ряда моментов: использование оптимальных терапевтических доз — 15–25 мг/нед.; контроль за эффективностью терапии с коррекцией дозы и формы МТ при недостаточном эффекте; клинический и лабораторный контроль переносимости МТ. Следует подчеркнуть, что с учетом антифолатного действия МТ показано его применение в комбинации с фолиевой кислотой в дозе 1–2 мг в те дни, когда МТ не принимается, что позволяет уменьшить частоту нежелательных реакций (НР) [11]. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР: прием алкоголя, ожирение, нарушение функции печени, почек; исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липидный профиль), выполнить тест на беременность, оценить маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенографию органов грудной клетки.

При отсутствии противопоказаний к назначению МТ после установки диагноза назначается 15 мг/нед. МТ + 5 мг/нед. фолиевой кислоты. Поскольку эффект МТ развивается обычно через 8–12 нед., на этот период к лечению добавляют НПВП с учетом факторов риска развития побочных эффектов (ПЭ) (табл. 3) [12]. При назначении НПВП следует учитывать несколько правил: назначать НПВП в наименьших, но достаточных дозах; предпочитать

препараты с короткой продолжительностью жизни; при поражении ЖКТ избегать высокоселективных ингибиторов ЦОГ-1 (индометацин, пироксикам); при поражении сердечно-сосудистой системы избегать высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2; назначать ацетилсалициловую кислоту не менее чем за 2 ч до приема НПВП.

Необходимость в использовании ГК должна определяться только ревматологами; данная терапия не является рутинной в связи с большим количеством НЯ по мере нарастания кумулятивной дозы ГК. И в международных, и в национальных рекомендациях [2, 3] указывается, что используемые дозы должны быть невысокими (в дебюте лечения — обычно 7,5–10 мг/сут). В последнем систематическом обзоре с метаанализом, посвященном месту ГК и БПВП в терапии РА [13], указывается, что применение высоких доз ГК не имеет преимуществ перед низкими дозами. В настоящий момент пульс-терапия мегадозами ГК (1000 мг преднизолона в течение 3 дней внутривенно) для лечения РА практически не используется. Но и использование низких доз ГК с учетом необходимой многомесячной терапии неизбежно приводит к развитию вторичного остеопороза, профилактику которого начинают сразу после назначения ГК, к значительному увеличению частоты деструкции крупных суставов, чаще тазобедренных, что приводит к инвалидности и увеличивает частоту проведения тотального эндопротезирования, а также к развитию хорошо знакомых клиницистам осложнений стероидной терапии (сахарный диабет, катаракта, ожирение, кушингоид, нарастание частоты инфекционных заболеваний, увеличение риска развития кардиоваскулярных заболеваний и пр.) [14, 15]. ГК назначаются в начале применения БПВП и должны быть отменены так быстро, как позволяет клиническая ситуация, в идеале в течение 6 мес. Но изменение дозы ГК осуществляется только лечащим врачом, о чем необходимо предупредить больного.

Другими составляющими успешного лечения РА являются длительное контролируемое лечение, предупреждение ятрогении, обучение больных и активное вовлечение их в процесс лечения. Роль терапевта в ведении больных РА важна. Терапевт должен понимать и уметь объяснить пациенту, какова цель лечения РА, что представляют собой синтетические БПВП, цитостатики (отличие доз в ревма-

Таблица 3. Факторы риска побочных эффектов со стороны ЖКТ и ССС при использовании НПВП [12]

Риск	Риск развития ПЭ со стороны ЖКТ	Риск развития ПЭ со стороны ССС
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Язвенный анамнез • ЖКК или перфорация желудка / двенадцатиперстной кишки в анамнезе • Прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (<250 мг/сут), иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов 	<p>Без подсчета SCORE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Инфаркт миокарда в анамнезе • Ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака в анамнезе • ХСН • Сахарный диабет 2 типа • ХБП <p>С подсчетом SCORE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCORE >5%
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст >65 лет • Диспепсия • Курение • Прием глюкокортикоидов • <i>H. pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE 1–4%
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ 	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE <1% и отсутствие каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний

Примечание. ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ПЭ — побочный эффект; ССС — сердечно-сосудистая система; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; SCORE — суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет (Systemic Coronary Risk Evaluation).

Метотрексат-Эбеве

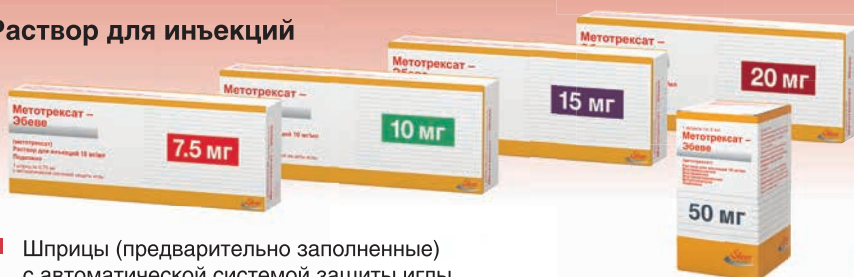
более 20 лет
клинического опыта
в ревматологии¹

Реклама



Индивидуальный подход к каждому пациенту: многообразии лекарственных форм и дозировок²

Раствор для инъекций



- Шприцы (предварительно заполненные) с автоматической системой защиты иглы
- Флаконы

Таблетки



Торговое название препарата: Метотрексат-Эбеве. **Международное непатентованное название:** метотрексат. **Лекарственная форма:** таблетки, раствор для инъекций. **Регистрационный номер:** П N015225/02, П N015225/03. **Показания к применению:** (таблетки) поддерживающая терапия острого лимфобластного лейкоза; неходжкинские лимфомы; трофобластические опухоли; грибovidный микоз (далеко зашедшие стадии); ревматоидный артрит у взрослых; ювенильный артрит в форме полиартрита, при отсутствии ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); тяжелые формы псориаза у взрослых, при отсутствии ответа на другие виды терапии, включая фототерапию, ПУВА-терапию, терапию ретиноидами; (раствор для инъекций) трофобластические опухоли; острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты); нейрoлейкемия; неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому; рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак почки, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак яичников, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома; остеогенная саркома и саркома мягких тканей; грибovidный микоз (далеко зашедшие стадии); тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии). **Противопоказания:** (таблетки и раствор для инъекций) повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); выраженная печеночная недостаточность; злоупотребление алкоголем; нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия); тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция; сопутствующая вакцинация живыми вакцинами; язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе; беременность; период кормления грудью; одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой; (таблетки) детский возраст до 3 лет. **Побочные эффекты, зарегистрированные часто и очень часто:** опоясывающий герпес; лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, агранулоцитоз; головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, парестезия; интерстициальный пневмонит/альвеолит (в том числе фатальный, вне зависимости от дозы и длительности терапии); стоматит, боль в области живота, потеря аппетита, тошнота и рвота (особенно в первые 24–48 ч. после начала лечения), диспепсия, диарея; повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови; развитие стеатоза, фиброза или цирроза печени, гипоальбуминемия; экзантема, эритематозная сыпь, зуд кожных покровов; снижение клиренса креатинина.

1. Метотрексат-Эбеве, таблетки 2,5мг, зарегистрирован в Австрии в 1997 году.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метотрексат-Эбеве, П N015225/02, П N015225/03.

RU1808877568 Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников.

ЗАО «Сандоз»
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корпус 3
Тел.: +7 (495) 660-75-09
www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis
Division

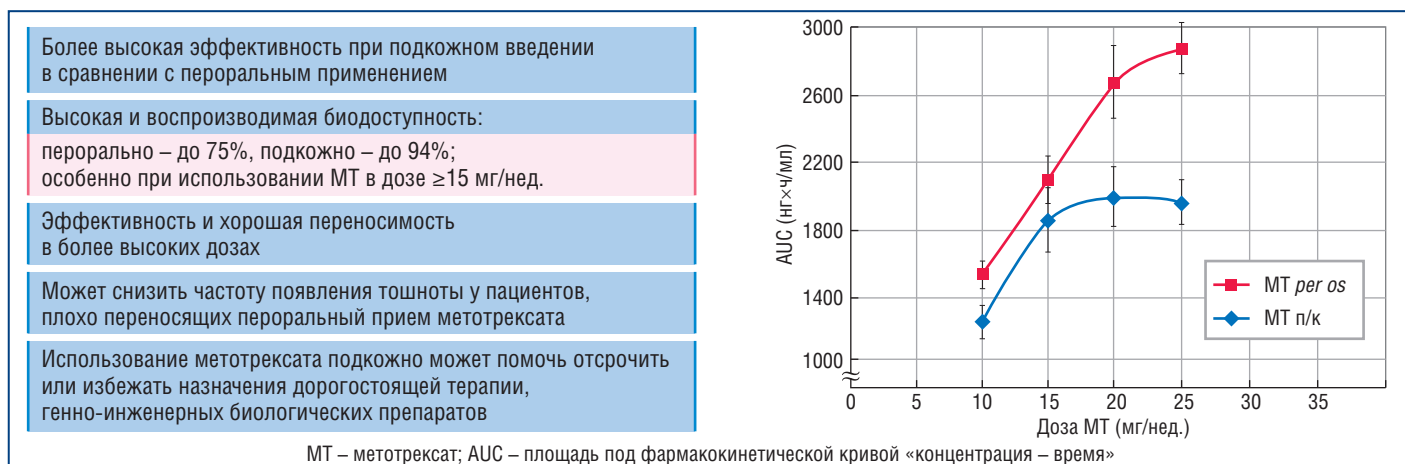


Рис. 3. Преимущества парентерального введения метотрексата [16]

тологии и онкологии), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), их достоинства и недостатки. Терапевт, как и ревматолог, контролирует переносимость терапии и течение коморбидных состояний.

Контроль эффективности терапии осуществляется каждые 3 мес., пока не будет достигнута цель лечения (ремиссия или низкая активность болезни), далее контрольное обследование проводится 1 раз в 6–12 мес. При недостаточной эффективности и переносимости (нетяжелые НР, такие как гастралгии, тошнота, диспепсия) перорального МТ целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы препарата [1, 2]. Биодоступность подкожной формы МТ выше, чем пероральной. Кроме того, концентрация МТ в сыворотке при приеме его *per os* нарастает только до недельной дозы в 15 мг, а дальнейшее увеличение дозы не приводит к значимому нарастанию концентрации препарата в сыворотке крови (рис. 3) [16].

Неоднократно приходится сталкиваться с необоснованной отменой терапии МТ, в т. ч. врачами общей практики. Отсутствие значимого эффекта в первые 3–4 мес. **не явля-**

ется основанием для отмены терапии — проводится коррекция дозы, перевод больного с оральной формы на парентеральную, возможна коррекция симптоматической терапии (нестероидной и стероидной). Вопрос о смене БПВП решается положительно только в том случае, когда, несмотря на применение МТ, активность заболевания нарастает, т. е. имеет место не недостаточный эффект, а отсутствие эффекта терапии МТ при приеме в максимальной терапевтической дозе (25 мг/нед.) в течение не менее 8–12 нед.

Наиболее часто необоснованная отмена МТ связана с неправильной трактовкой изменений в лабораторных показателях либо с развитием нетяжелых НР. Мониторинг переносимости МТ в начале лечения или при увеличении дозы МТ включает определение уровня АЛТ/АСТ, креатинина, проведение общего анализа крови, что необходимо повторять каждые 1–1,5 мес. до достижения стабильной дозы МТ, затем — каждые 3 мес.; клиническую оценку НР следует проводить во время каждого визита пациентов. Наиболее частые НР при терапии МТ и рекомендации по их купированию приведены в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций, связанных с приемом метотрексата [2]

НР		Время развития	Рекомендации
Инфекции	Банальная инфекция	В любое время	Временная отмена до купирования инфекции
	Опportunистическая инфекция		Прекратить лечение
НР со стороны ЖКТ		В любое время	Перейти на подкожную форму МТ, снизить дозу
Гематологические НР		В любое время; увеличение риска у пожилых, при почечной недостаточности и назначении других препаратов с антифолатным действием	Временная отмена до нормализации показателя, при рецидивировании — прекратить лечение. Противопоказано применение котримоксазола (сульфаметоксазола и триметоприма)
Кожная сыпь		В начале лечения: идиосинкразия	Снизить дозу, при выраженной кожной сыпи — прекратить лечение
Поражение печени		В любое время. Риск увеличен у лиц с избыточной массой тела, у пожилых, злоупотребляющих алкоголем, носителей вирусов гепатита В и С, при применении других гепатотоксичных препаратов	При увеличении концентрации АЛТ/АСТ ≥ 3 ВГН временная отмена, при увеличении концентрации ≥ 5 ВГН прекратить лечение. Рекомендуется прервать лечение: <ul style="list-style-type: none"> у пациентов, принимающих алкоголь; при гепатитах В и С
Легочная инфильтрация с гипоксемией		В начале лечения: идиосинкразия (обычно через 3–4 нед. от начала приема МТ)	Рекомендуется прервать лечение при необходимости назначить 15–20 мг преднизолона на короткое время

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; МТ – метотрексат; НР – нежелательная реакция.

Окончательная отмена МТ проводится при реакциях по типу идиосинкразии (кожные реакции, легочная инфильтрация с гипоксемией), выраженных гематологических НР или тяжелом поражении печени, что при использовании низких «ревматологических» доз МТ встречается крайне редко. Во всех остальных случаях доза МТ может корректироваться, осуществляется перерыв в лечении. Так, терапию МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ >3 верхней границы нормы (ВГН) на время; возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных 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. В нашей клинической практике встречались случаи необоснованной отмены МТ при выявлении каких-либо изменений в ткани печени при УЗИ, например жирового гепатоза. Врач, прерывающий лечение МТ без веских на то оснований, должен знать, что это ведет к обострению заболевания, а повторное назначение МТ может привести к ухудшению состояния больного.

Внедрение в практику клиницистов подкожной формы МТ позволило повысить эффективность терапии. По нашим данным, назначение подкожного МТ больным РА в первые 6 мес. позволяет у всех больных в течение 6–12 мес. достичь ремиссии (в ряде случаев без лекарственной ремиссии) или минимальной активности заболевания, предотвратить разрушение суставов, сохранить функциональные способности больного [17]. Также применение подкожной формы МТ позволяет в среднем на 50% уменьшить частоту развития НР со стороны ЖКТ. По данным метаанализа 7 исследований (n=1335 пациентов с РА, получавших метотрексат в дозе ≥ 15 мг/нед. перорально или подкожно), при подкожном введении данного препарата на 45% уменьшалась частота развития НР со стороны ЖКТ в целом (p=0,0005), а также частота тошноты и рвоты (на 47 и 57% соответственно, p=0,04 в обоих случаях) [18].

Актуальной проблемой как для пациентов, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, так и для медицинского персонала, обеспечивающего инъекции МТ,

являются удобство и безопасность инъекции. По результатам финансируемого ВОЗ исследования, проведенного в 2014 г., до 1,7 млн человек были инфицированы вирусом гепатита С, а 33 800 человек были инфицированы ВИЧ в результате небезопасных инъекций. От 10 до 51% больных РА и спондилоартропатиями являются носителями гепатита В [20]. С целью снижения риска внутрибольничных заражений, а также повышения удобства самостоятельной инъекции для пациентов с деформацией суставов кисти ВОЗ рекомендует к 2020 г. полностью перейти от приготовления растворов для инъекции к предварительно наполненным шприцам с системой автоматической защиты иглы. Наличие такой системы снижает риск заражения в результате укола по неосторожности: механизм сконструирован таким образом, что игла взаимодействует с тканями непосредственно во время инъекции, а после ее проведения мгновенно закрывается защитным колпачком [21]. Таким образом, наличие МТ в предварительно наполненных шприцах для подкожной инъекции позволяет не только улучшить эффективность, переносимость терапии и удобство для пациента, но и существенно снизить риски, ассоциированные с инъекцией.

Вторым препаратом из группы БПВП является лефлуноמיד, который может использоваться у больных РА в случае неэффективности и/или непереносимости МТ, при условии отсутствия быстрого нарастания клинической и лабораторной активности РА, быстрого прогрессирования деструкции суставов, появления или увеличения выраженности внесуставных проявлений, высокого уровня иммунологических маркеров РА (РФ, АЦЦП). При наличии этих прогностически неблагоприятных факторов ревматологи переходят к лечению ГИБП или таргетными БПВП (ингибиторами янус-киназ). Это экономически затратные виды терапии, вызывающие различные НР, частично совпадающие с таковыми при приеме классических БПВП. В первую очередь это развитие инфекций, в т. ч. оппортунистических, хотя некоторые НР связаны с механизмом действия ГИБП или ингибиторов янус-киназ. Рекомендации по необходимому обследованию перед назначением этой терапии представлены в таблице 5. Пациенты с РА могут обращаться к те-

Таблица 5. Рекомендации по дополнительному обследованию при назначении ГИБП и ингибиторов янус-киназ

Тип обследования	Препарат				
	иФНО α	АБЦ	РТМ	иИЛ-6	Ингибиторы янус-киназ
Клиническое					
ЗСН	+	—	—	—	—
Исключение дивертикулита	—	—	—	+	+
Лабораторное					
Скрининг на ТБС	+	+	+	+	+
Скрининг на вирусные гепатиты	+	+	+	+	+
Скрининг на нейродегенеративные заболевания	+	—	—	+	+
Уровень иммуноглобулинов	—	—	+	—	—
Печеночные пробы	+	—	—	+	+
Уровень нейтрофилов	—	—	—	+	+
Уровень липидов	—	—	—	+	+
Уровень креатинина	—	—	—	—	+

Примечание. ЗСН – застойная сердечная недостаточность; иФНО α – ингибиторы фактора некроза опухоли α ; АБЦ – абатацепт; РТМ – ритуксимаб; иИЛ6 – ингибиторы рецепторов интерлейкина 6; ТБС – туберкулез.

рапевту со своими «неревматологическими» проблемами, например, в связи с появлением признаков застойной сердечной недостаточности или с банальной инфекцией и пр. Поэтому терапевт должен быть иметь в виду, что это может быть связано с проводимой по поводу РА терапией, и решать вопрос о ее коррекции совместно с ревматологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ведение больных РА должно осуществляться ревматологами, роль терапевта в улучшении непосредственных и отдаленных исходов этого тяжелого, потенциально инвалидизирующего заболевания очевидна. Больные с ранней клинической, а подчас и доклинической стадией РА в первую очередь обращаются к врачам общей практики. Поэтому терапевт должен быть информирован об основных симптомах ранней стадии РА для своевременного направления больного к ревматологу. Терапевт должен уметь заподозрить развитие системного воспалительного заболевания суставов, назначить адекватное обследование. Следует избегать назначения излишних лабораторных исследований, что происходит примерно в 20% случаев. Излишнее обследование не только увеличивает материальную нагрузку на систему здравоохранения и на пациента, но и может затянуть время до назначения адекватной терапии. Кроме того, возможно получение ложнопозитивных или ложнонегативных данных, что также увеличивает продолжительность диагностического поиска. Высокая частота ложноположительных результатов (гипердиагностика) обуславливает неоправданную психологическую нагрузку на пациента и назначение неадекватного лечения [19]. Терапевт должен как можно раньше направить пациента к ревматологу, даже если не удается сразу установить нозологический диагноз.

Терапевт должен быть ориентирован в стратегических целях лечения РА, в арсенале терапевтических средств, особенно тех, которые используются в первую очередь, — синтетических классических БПВП. Более сложная терапия с применением ГИБП или так называемых таргетных синтетических БПВП (ингибиторы янус-киназы, прерывающие внутриклеточный путь проведения воспалительного сигнала) применяется на втором этапе лечения РА, когда исчерпаны возможности классических БПВП. Как правило, на этом этапе больные уже находятся под наблюдением ревматологов в специализированных учреждениях. Поскольку это дорогостоящая терапия, то значение раннего выявления больных РА и раннего начала лечения МТ (или другим БПВП) трудно переоценить, т. к. это позволяет избежать применения дорогих препаратов или отсрочить его.

RU2006832024

Литература

1. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (часть 1). Научно-практ. ревматология. 2014;54(5):477–493. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E. et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologist of Russia" — 2014 (part 1). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):477–494 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-474-494.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian Clinical Recommendations. Ed. Nasonov E.L. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
3. Smolen J.S., Landeve R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960–977. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
4. 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):1580–1588. DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
5. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis. 2002;61(4):290–297. DOI: 10.1136/ard.61.4.290.
6. Steenbergen H.W., Aletaha D., Beart-van de Voorde L.J.J. et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):491–496. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209846.
7. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69:631–637.
8. Anderson J.J., Wells G., Verhoeven A.C., Felson D.T. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. Arthritis Rheum. 2000;43(1):22–29. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<22::AID-ANR4>3.0.CO;2-9.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практ. ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):8–26 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-8-26.
10. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практ. ревматология. 2015;53(5s):421–434. [Nasonov E.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: new facts and ideas. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5s):64–76 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-64-76.
11. Shea B., Swinden M.V., Tanjong Ghogomi E. et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD000951. DOI: 1002/14651858.CD000951.pub2.
12. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практ. ревматология. 2018;56(Приложение 1):1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl 1):1–29 (in Russ.)].
13. Chatzidionysiou K., Emamikia S., Nam J. et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of The EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):1102–1107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210711.
14. Panoulas V.F., Douglas K.M., Stavropoulos-Kalinoglou A. et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol (Oxford). 2008;47:72–75.
15. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имамединова Г.Р. и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. Научно-практ. ревматология. 2010;48(2):30–36. [Chichasova N.V., Vladimirov S.A., Imametdinova G.R. et al. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy. Rheumatology Science and Practice. 2010;48(2):30–36 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1413.
16. Schiff M.H., Jaffe J.S., Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis. 2014;73(8):1549–1551. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205228.
17. Чичасова Н.В. Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике. Лечащий врач. 2015;7:29–33. [Chichasova N.V. Possibilities of effect maximization in controlled RA treatment in real practice. Lechashij vrach. 2015;7:29–33 (in Russ.)].
18. Li D., Yang Z., Kang P., Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: a systemic review and meta-analysis. Sem Arthr Rheumat. 2016;45(6):656–662. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.004.
19. Chow S.L., Thorne J.C., Bell M.J. et al. Choosing Wisley: the Canadian Rheumatology Association's list of 5 items physician and patients should question. J Rheumatology. 2015;42(4):682–689. DOI: 10.3899/jrheum.141140.
20. Белов Б.С., Лопаткина Т.Н., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы и перспективы. PMJ. 2012;30:1493. [Belov B.S., Lopatkina T.N., Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis and chronic viral hepatitis: problems and prospects. RMJ. 2012;30:1493 (in Russ.)].
21. Регистрационное удостоверение П N015225/03 (дата регистрации 07.10.2008, дата переоформления 10.08.2018) лекарственного препарата Метотрексат-Эбеве (метотрексат), раствор для инъекций, 10 мг/мл, Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфр. КГ (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2be95be2-47ff-4943-bd6d-92ade80430a7&t= (дата обращения: 20.04.2020). [Marketing authorization P N015225 / 03 (registration date 07.10.2008, renewal date 08/10/2018) of the drug Methotrexat-Ebeve (methotrexate), injection, 10 mg / ml, Ebeve Pharma Ges.m.b.X. Nfg. KG (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2be95be2-47ff-4943-bd6d-92ade80430a7&t= (access date: 20.04.2020) (in Russ.)].