

Европейский конгресс ревматологов (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.) – проблемы ревматоидного артрита

А.С. Авдеева, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева
9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Sergeevna Avdeeva
9056249400@mail.ru

Поступила 12.09.13

12–15 июня в Мадриде проходил ежегодный Европейский конгресс ревматологов. Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонифицированной терапии, и многое другое. Одно из центральных мест на конгрессе занимали вопросы оптимизации фармакотерапии ревматоидного артрита (РА), а также проблемы выбора стратегии терапии различных групп пациентов. Были представлены новые рекомендации по ведению пациентов с РА.

Ряд работ касался эффективности и безопасности применения тоцилизумаба при РА, вопросов о возможности отмены терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при достижении ремиссии заболевания, а также сохранении безлекарственной ремиссии РА. На конгрессе обсуждались новые результаты исследования AMPLE – одного из первых прямых сравнительных исследований эффективности двух ГИБП (подкожной формы абатацепта и адалимумаба). Большое количество докладов касалось применения ингибиторов фактора некроза опухоли α , оценке их иммуногенности, а также анализу причин отмены терапии и нежелательным реакциям, развивающимся на фоне лечения. Обсуждались некоторые аспекты терапии традиционными базисными противовоспалительными препаратами.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволят оптимизировать терапию такого распространенного ревматического заболевания, как РА.

Ключевые слова: Европейский конгресс ревматологов, ревматоидный артрит.

Для ссылки: Авдеева АС, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Европейский конгресс ревматологов (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.) – проблемы ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):590–7.

EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY (MADRID, 12–15 JUNE 2013): PROBLEMS ON RHEUMATOID ARTHRITIS A.S. Avdeeva, L.N. Denisov, E.L. Nasonov

An annual European Congress of Rheumatology took place from 12–15 June 2013 in Madrid. The Congress program was extremely diverse; it included discussion of new evidence on the diagnosis and treatment of the most common rheumatic diseases, their etiology and pathogenesis, personified therapy and more. The optimization of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA) and the choice of therapy strategy in different groups of patients occupied a central place at the Congress. New guidelines for the management of patients with RA were given.

A number of reports concerned the efficiency and safety of using tocilizumab in RA, the possibility of discontinuing therapy with genetically engineered biological agents (GEBAs) when achieving a remission, and the maintenance of drug-free remission in RA. The Congress discussed the new results of the AMPLE trial, one of the first direct comparative studies of the efficacy of two GEBAs (subcutaneous formulations of abatacept and adalimumab). A large number of reports dealt with the use of tumor necrosis factor- α inhibitors, the evaluation of their immunogenicity, the analysis of reasons for therapy discontinuation, as well as adverse reactions occurring during treatment. Some aspects of therapy with conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs were discussed.

Thus, a lot of new data that can optimize therapy for a common rheumatic disease, such as RA, were presented at the Congress.

Key words: European Congress of Rheumatology, rheumatoid arthritis.

For reference: Avdeeva AS, Denisov LN, Nasonov EL. European Congress of Rheumatology (Madrid, 12–15 June 2013): Problems on Rheumatoid Arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):590–7.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1554>

12–15 июня 2013 г. в Мадриде проходил ежегодный Европейский конгресс ревматологов, который, несомненно, является центральным событием мировой ревматологии. Как и предыдущие конгрессы Европейской противоревматической лиги (EULAR), Мадридский конгресс прошел с большим успехом, в его работе приняло участие около 14 тыс. делегатов, представляющих более чем 100 стран мира. Наиболее представительные делегации были из Германии, Франции, Великобритании (более 1000 делегатов), Испании, Италии, Швейцарии (свыше 600 делегатов). Российская ревматология была представлена 236 делегатами, 42 делегата были от Украины, 13 – от Белоруссии, 11 – от Молдовы.

По традиции накануне открытия конгресса состоялось заседание Ассамблеи

EULAR. С отчетным докладом выступил президент EULAR профессор М. Дугадос (M. Dougados, Франция). Он отметил, в качестве важных достижений EULAR за отчетный период, укрепление контактов с национальными обществами ревматологов европейских стран, активную работу по подготовке рекомендаций и стандартов лечения различных ревматических болезней, а также необходимость продолжения более тесного сотрудничества с врачами первичного звена. Обсуждались проблемы сотрудничества EULAR с Европейским союзом; подчеркивалось, что национальные ассоциации должны усилить взаимодействие с правительственными структурами для повышения статуса ревматологии как одной из наиболее приоритетных социальных проблем здравоохранения стран Европы.

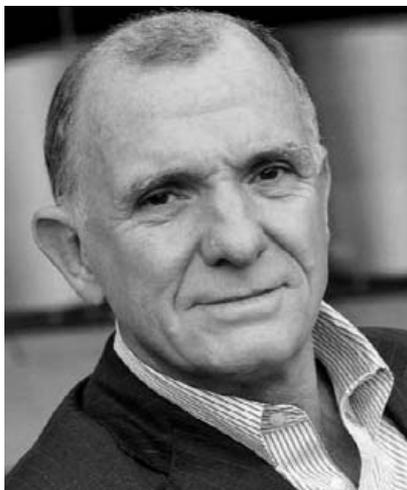
Профессор М. Дугадос передал полномочия президента EULAR на следующие два года профессору М. Кутоло; профессор Г.Р. Бурмейстер избран в качестве кандидата в президенты EULAR на период с 2015 по 2017 г.

Были названы почетные члены EULAR: профессор Josef S. Smolen (Австрия), профессор Paul Emery (Великобритания), профессор Mikkel Ostergaard (Дания), доктор Kare Birger Hagen (Норвегия).

Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонифицированной терапии, и многое другое. Одно из центральных мест на конгрессе занимали вопросы оптимизации фармакотерапии ревматоидного артрита (РА), а также проблемы выбора стратегии терапии у различных групп пациентов. Были представлены новые рекомендации по ведению пациентов с РА.

Более подробно хотелось бы остановиться на некоторых материалах, которые отражают современные тенденции в лечении РА.

Был представлен ряд работ, посвященных оценке эффективности и безопасности применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при РА. Целью исследования SURPRISE (см. таблицу) являлось сравнение эффективности и безопасности монотерапии ТЦЗ и комбинированной терапии ТЦЗ + метотрексат (МТ) у пациентов с неадекватным ответом на предшествующее лечение МТ [1]. Исследование включало 233 больных РА (115 получали монотерапию ТЦЗ, 118 — комбинированную терапию) с высокой активностью и длительностью заболевания около 4 лет. Через 24 нед ремиссия по DAS28 регистрировалась у 59,4% пациентов в группе монотерапии и 71,6% больных, получавших комбинированное лечение ($p < 0,05$). Ответ по критериям ACR 20/50/70 составил 66,7/53,2/36,0% в первой группе и 64,3/48,7/27,8% во второй группе. Ремиссия по SDAI,



Профессор Maxime Dougados

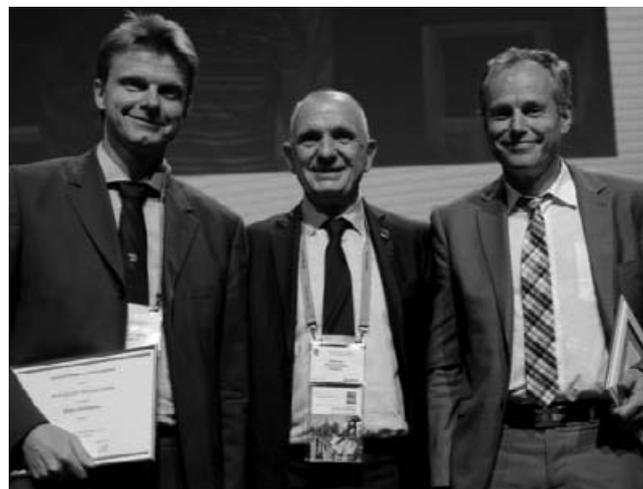
CDAI и критериям ACR/EULAR (2011) была достигнута у 27; 30,6 и 20,7% в группе монотерапии и у 36,5; 40 и 20% среди пациентов, получающих комбинированную терапию. Серьезные нежелательные реакции (НР) регистрировались в обеих группах практически с одинаковой частотой (9,9 и 8,7% соответственно). Сходные данные были получены G. Burmester и соавт. [2]. Авторы оценили эффективность лечения 1157 больных ранним РА, которые были рандомизированы на 4 группы (ТЦЗ 8 мг/кг + МТ; ТЦЗ 8 мг/кг в виде монотерапии; ТЦЗ 4 мг/кг + МТ; только МТ). Применение ТЦЗ как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ оказалось более эффективным по

сравнению с монотерапией МТ. Максимальный эффект был достигнут в группе больных, получавших ТЦЗ 8 мг/кг + МТ. Таким образом, можно сделать вывод о более высокой эффективности комбинированной терапии ТЦЗ + МТ по сравнению с монотерапией ТЦЗ. Также необходимо подчеркнуть более высокую эффективность монотерапии ТЦЗ по сравнению с монотерапией МТ (сходные данные были получены в исследовании AMBITION [3]), что имеет определенное клиническое значение при выборе терапии, особенно в группе больных, которым по тем или иным причинам невозможно назначить МТ. Использование ТЦЗ также сопровождается замедлением развития деструктивных изменений в суставах: так, в исследовании ACT-RAY ($n=556$) через 2 года наблюдения изменение индекса Sharp—Gepant составило $0,35 \pm 0,35$ в группе ТЦЗ + МТ и $0,95 \pm 0,32$ в группе ТЦЗ + плацебо (ПЛ) [4]. Сходные данные о торможении деструкции суставов на фоне терапии ТЦЗ были получены в российском исследовании ЛОРНЕТ: через год наблюдения доля больных без рентгенологического прогрессирования составила 77,5% [5].

В настоящее время наиболее актуальным является вопрос о возможности отмены терапии ГИБП при достижении ремиссии заболевания, а также сохранении безлекарственной ремиссии РА. В связи с этим необходимо ос-



Профессора J.S. Smolen, M. Dougados и P. Emery (слева направо)



Профессора M. Ostergaard, M. Dougados и доктор K.B. Hagen (слева направо)

Исследование SURPRISE [1]

тановиться на новых данных, полученных в исследовании ACT-RAY [4]. Это исследование посвящено сравнительной эффективности монотерапии ТЦЗ и комбинированной терапии ТЦЗ + МТ. Пациенты (n=556) были рандомизированы на две группы: ТЦЗ в комбинации с МТ (n=277) и ТЦЗ + ПЛ (n=276). Через 1 год наблюдения частота ремиссии была выше в группе МТ + ТЦЗ (45,5%), по сравнению с монотерапией ТЦЗ (36,6%; $p < 0,05$). Затем авторы оценили возможность отмены терапии при наступлении стойкой ремиссии. При достижении значений DAS28 < 2,6 во время двух последующих визитов с интервалом в 12 нед сначала отменяли ТЦЗ, а затем, при сохранении ремиссии, и МТ. При возникновении обострения назначалась последняя эффективная схема терапии. В среднем у 50% пациентов удалось отменить терапию ТЦЗ, обострение наблюдалось у 85–87% больных через 79–113 дней.

При оценке эффективности абатацепта (АБЦ; исследование ORION) в отношении индукции и поддержания ремиссии при РА были получены несколько другие данные [6]. В анализ был включен 51 больной РА в ремиссии (DAS28-СРБ < 2,6), из которых 34 человека отменили терапию, а 17 продолжали лечение АБЦ. К 52-й неделе наблюдения ремиссия сохранялась у 41,2% больных из первой группы и 64,7% пациентов второй группы. Следовательно, почти у половины больных, достигших ремиссии на фоне терапии АБЦ, ремиссия сохранялась через год после отмены препарата. Необходимо остановиться на новых 3-летних результатах исследования RRR (Remission induction by Remicade in RA) [7]. Целью данной работы являлась оценка возможности отмены генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) инфликсимаба (ИНФ) при достижении ремиссии или низкой активности заболевания (n=114). Через 24 нед после начала терапии ИНФ низкая активность болезни была достигнута у 102 больных РА, после чего ИНФ был отменен. Через год после прекращения лечения низкая активность сохранялась у 55% больных, через 2 года – у 51% и через 3 года – у 40%. С. Racieh и соавт. [8] также оценили возможность отмены терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) при достижении стойкой ремиссии. В исследование было включено 69 больных РА, получавших терапию ингибиторами ФНО α + МТ и находящихся в состоянии ремиссии свыше 6 мес. Терапия ингибиторами ФНО α была отменена у 18 пациентов, 51 больной продолжал прежнее лечение. При развитии обострения к терапии вновь был добавлен прежний ГИБП. В первой группе больных обострение заболевания развивалось чаще (83,3%) и более быстро (через 12 нед) по сравнению с пациентами второй группы (25,5% и 26 нед соответственно; $p < 0,05$). Через 1 год ремиссия заболевания была достигнута у 57,1% больных первой группы и 85,7% пациентов второй группы ($p < 0,05$). Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что, несмотря на устойчивую ремиссию патологического процесса, успешно отменить терапию ГИБП удается у небольшого процента больных, обострение заболевания развивается достаточно быстро (в среднем через 12 нед), а повторное назначение прежней схемы лечения оказывается достоверно менее эффективным.

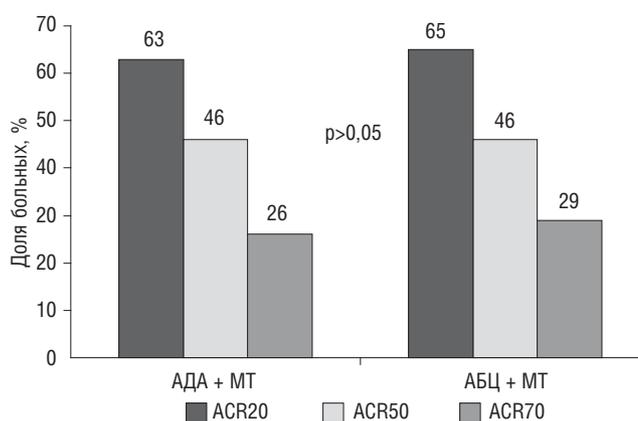
Современные принципы фармакотерапии РА основаны на ранней агрессивной терапии в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии заболевания. В связи

Параметры	Монотерапия ТЦЗ (SWITCH) (n=115)	ТЦЗ + МТ (ADD-ON) (n=118)
Ремиссия, %:		
DAS28	59,4	71,6*
SDAI	27	36,5
CDAI	30,6	40
критерии ACR/EULAR	20,7	20
НР, %	9,9	8,7

Примечание. * – $p < 0,05$.

с этим интерес представляют данные исследования IMPROVED [9]. Авторы оценили частоту развития ремиссии при назначении ранней активной терапии, а также попытались установить предикторы сохранения безлекарственной ремиссии при раннем РА. В исследование включено 375 больных, получавших в течение 4 мес индукционную терапию МТ и глюкокортикоидами (ГК) в высоких дозах. После отмены препаратов у 119 (32%) больных ремиссия сохранялась до 1 года, а у 77 человек – до 16 мес. Пациенты, сохранившие безлекарственную ремиссию, чаще были серонегативными по ревматоидному фактору (РФ): 62 и 50% ($p = 0,04$), достоверных различий в активности, длительности заболевания, позитивности по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) не выявлено. При проведении логистического регрессионного анализа независимым предиктором сохранения ремиссии являлась серонегативность по РФ: отношение шансов (ОШ) 0,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,4–0,99.

В настоящее время особый интерес вызывают исследования, посвященные прямому сравнению эффективности ГИБП. На конгрессе были представлены новые результаты исследования AMPLE (см. рисунок) – одного из первых прямых сравнительных исследований эффективности двух ГИБП – подкожной формы АБЦ и адалимумаба (АДА) [10]. Следует напомнить, что АБЦ представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена СТЛА4 человека, связанного с модифицированным Fc (СН2- и СН3-областями) фрагментом IgG1, который блокирует активацию Т-клеток. В исследовании была использована подкожная форма АБЦ, которая не уступает по эффективности внут-



Исследование AMPLE у пациентов с РА с недостаточным эффектом монотерапии МТ (n=646). Изучение эффективности терапии АДА + МТ по сравнению с АБЦ + МТ

ривенной [11], но является более удобной для пациентов. Через 2 года наблюдения за 646 пациентами с РА, включенным в исследование AMPLE, была установлена сходная эффективность двух схем терапии в отношении активности заболевания и рентгенологического прогрессирования (ремиссия по DAS28 была достигнута у 50,6% пациентов в группе АБЦ и у 53,3% больных в группе АДА; отсутствие рентгенологического прогрессирования регистрировалось у 84,8 и 83,8% больных соответственно). Частота НР в этих группах больных также была сопоставима. Эти данные свидетельствуют о возможности назначения АБЦ наряду с другими ГИБП в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с РА и недостаточным эффектом терапии МТ.

Ряд работ был посвящен оценке эффективности терапии ингибиторами ФНО α . При анализе данных регистра DREAM авторы продемонстрировали большую эффективность комбинированной терапии ингибиторами ФНО α + МТ по сравнению с монотерапией ингибиторами ФНО α [12]. В анализ был включен 261 пациент, получающий монотерапию, 355 больных получали ингибиторы ФНО α + базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и 1337 больных – ингибиторы ФНО α + МТ. Все три схемы терапии продемонстрировали эффективность в отношении снижения активности заболевания, однако комбинация с МТ оказалась более эффективной, по сравнению с монотерапией и комбинацией с другими БПВП. В исследовании CONCERTO сравнивалась эффективность различных доз МТ в комбинации с АДА у пациентов (n=395) с ранним РА, не получавших предшествующей терапии МТ и ингибиторами ФНО α [13]. МТ назначался в дозах 2,5; 5; 10 и 20 мг/нед в сочетании с АДА 40 мг/нед. Через 26 нед терапии число больных, достигших ремиссии и низкой активности по DAS28, было сопоставимо в группах 10 и 20 мг МТ (37 и 45, а также 57 и 60% соответственно). Число пациентов без рентгенологического прогрессирования было сопоставимо в группах больных, получающих 10 и 20 мг МТ в неделю (77 и 78%), что было выше, по сравнению с пациентами, получавшими 2,5 и 5 мг МТ (64 и 72%). Сывороточная концентрация АДА была схожей в группах 10 и 20 мг и достоверно ниже в группах 2,5 и 5 мг МТ (p<0,05). Следовательно, результаты исследования свидетельствуют о выраженном дозозависимом эффекте МТ, а также о схожей клинической эффективности комбинированной терапии 10 и 20 мг МТ.

Интерес вызывают данные французских авторов, сравнивших длительность терапии различными ингибиторами ФНО α [14]. Исследование включало 706 пациентов с РА, 203 из которых получали в качестве первого ГИБП АДА, 404 – этанерцепт (ЭТЦ) и 99 – ИНФ. После 2 лет терапии 54,9% больных продолжали получать АДА, 61,9% – ЭТЦ и 48,7% – ИНФ. Медиана продолжительности терапии составила 31 мес для АДА, 45 мес для ЭТЦ и 23 мес для ИНФ. Отношение рисков (ОР) прекращения терапии было значительно выше в группе ИНФ и АДА по сравнению с ЭТЦ (1,315; 95% ДИ 1,050–1,648 и 1,380; 95% ДИ 1,041–1,828 соответственно). Показатель прекращения лечения по причине недостаточной эффективности был значительно выше в группе АДА по сравнению с ЭТЦ (1,511; 95% ДИ 1,152–1,982), а в связи с развитием НР – выше в группе ИНФ (2,175; 95% ДИ 1,402–3,374). Следовательно, эффект терапии ЭТЦ со-

храняется более длительное время, имеет меньшее количество НР по сравнению с АДА и ИНФ. R. Caliz и соавт. [15] при анализе результатов терапии у 297 пациентов с РА также была продемонстрирована лучшая «выживаемость» ЭТЦ по сравнению с ИНФ и АДА. После 5 лет лечения ингибиторы ФНО α продолжали получать 57,3% больных (42,6% – ЭТЦ, 23,2% – ИНФ и 34,1% – АДА). Средняя продолжительность терапии была значительно больше в группе ЭТЦ (4,5 года), по сравнению с АДА и ИНФ (3,25 и 2,5 года соответственно; p<0,05). Вероятно, причина подобных различий заключается в различной молекулярной структуре препаратов, а следовательно, в их различной потенциальной иммуногенности (способности индуцировать иммунный ответ с образованием антихимерных и античеловеческих антител, направленных против новых чужеродных эпитопов), что может приводить к снижению эффективности терапии, а также развитию тяжелых инфузионных и других НР. Интересные данные были получены швейцарскими исследователями при сравнении частоты развития вторичной неэффективности (появление необходимости в увеличении дозы препарата или сокращение интервалов между введениями, увеличение дозы БПВП или ГК, а также недостаточный эффект лечения) при использовании ингибиторов ФНО α различной структуры: моноклональные антитела (МАТ: ИНФ, АДА и голимумаб) и ЭТЦ [16]. Авторы проанализировали 4796 курсов терапии, вторичная неэффективность развивалась достоверно чаще в группе МАТ по сравнению с группой ЭТЦ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,09–1,34), медиана «выживаемости препарата» была выше в группе ЭТЦ по сравнению с группой МАТ (36 и 30 мес соответственно). Следовательно, вторичная неэффективность развивается чаще при использовании МАТ по сравнению с ЭТЦ. Сходные данные были получены M. Hernandez и соавт. [17], оценившими уровень антител и концентрацию препарата в сыворотке крови у 70 больных с ревматическими заболеваниями (РА – 52,8%, анкилозирующий спондилит – 18,6%, псориатический артрит – 10%) и вторичной неэффективностью ингибиторов ФНО α (ИНФ, АДА и ЭТЦ). Антитела были выявлены у 17,1% больных, получающих МАТ (24% в группе АДА и 31% – ИНФ), и отсутствовали среди больных, получавших ЭТЦ. С. Mok и соавт. [18] оценили уровень лекарственных антител у пациентов (n=58) с ревматическими заболеваниями (60% – РА, 21% – анкилозирующий спондилит, 17% – псориатический артрит), получавших ингибиторы ФНО α . Антитела к ИНФ, АДА и ЭТЦ были выявлены у 50, 31 и 0% пациентов соответственно (p=0,002). Больные, у которых определялись лекарственные антитела, имели более низкие уровни препаратов в крови: для ИНФ – 0,004 \pm 0,01 против 3,81 \pm 3,49 мкг/мл (p=0,002); для АДА – 0 против 7,6 \pm 8,3 мкг/мл (p=0,008), более высокие суммарные коэффициенты отмены терапии в связи с неэффективностью (64,7 и 71,8% против 10,3 и 10,3% через 12 и 24 мес соответственно; p<0,001). Доля пациентов, не ответивших на терапию, также была выше среди больных с наличием антилекарственных антител (54% против 11%; p=0,01).

Интересные данные были представлены M. Lopez-Casla и соавт. [19], оценившими эффект от повышения дозы ИНФ среди пациентов с первичной или вторичной неэффективностью терапии. В исследование было включено 36 больных РА (64% с первичной и 36% с вторичной неэф-

фективностью препарата); доза ИНФ была увеличена максимально до 5 мг/кг, или сокращен интервал между введениями до 6–7 нед. Антитела к ИНФ были обнаружены у 38,2% пациентов на момент принятия решения об увеличении дозы, и у 2% пациентов они присутствовали в сыворотке крови исходно. Повышение дозы ИНФ не приводило к достоверному снижению активности заболевания вне зависимости от наличия или отсутствия антител ($p > 0,05$). Терапию ИНФ прекратили 76,5% больных, из которых 71,4% были позитивны по антителам и 84,6% не имели антител к препарату. Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о нецелесообразности повышения дозы ИНФ для преодоления первичной или вторичной неэффективности.

Большое число работ было посвящено анализу причин отмены терапии ингибиторами ФНО α , а также НР, развивающимся на фоне применения ГИБП. Результаты регистра CORRONA [20], включающего 6209 пациентов с РА, из которых 5010 (80,7%) получали ингибиторы ФНО α и 1199 (19,3%) – другие ГИБП, свидетельствуют, что ингибиторы ФНО α были отменены в среднем через 26,5 мес терапии; другие ГИБП – через 20,5 мес. Через 6; 12 и 24 мес получать ингибиторы ФНО α продолжили 82,5; 68,2 и 52,2% пациентов соответственно, и 80,9; 63,4 и 46,0% больных получали другие ГИБП. Отмена терапии в связи с потерей эффекта регистрировалась в 34,2% случаев в группе ингибиторов ФНО α и в 44,2% в группе других ГИБП; из-за проблем безопасности – в 20,8 и 16,8% случаев, по предпочтению врача – в 27,5 и 29,1%, по желанию пациента – в 17,9 и 17,9%, в связи с отсутствием препарата – в 9,6 и 6% случаев соответственно. Результаты данной работы свидетельствуют, что около 1/3 больных прекращают или изменяют терапию в первый год лечения и около 50% – во второй год, что указывает на неудовлетворенность пациентов результатами лечения, а также демонстрируют, что, несмотря на имеющийся в настоящее время широкий спектр препаратов для лечения РА, достаточно эффективной схемы терапии данного заболевания до сих пор не разработано.

V. Bruzzese и соавт. [21] были проанализированы 86 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включающих 22 071 человека (6352 с воспалительными заболеваниями кишечника и 11 638 с ревматическими заболеваниями), получавших терапию ИНФ, АДА и цертолизумаба пэголом (ЦЗП). Было зарегистрировано 34 случая туберкулеза среди пациентов и ни одного случая в контрольной группе ($n=7593$); из них 29 случаев среди пациентов с ревматическими заболеваниями. 8 пациентов получали монотерапию ГИБП, остальные – комбинацию ГИБП + МТ. Достоверных различий в риске развития туберкулеза между ИНФ, АДА и ЦЗП не было. J. Singh и соавт. [22] оценили риск развития онкологических заболеваний, серьезных инфекционных заболеваний легких и смерти на фоне применения ГИБП различных групп. Было проанализировано 33 РКИ ($n=11\,980$) для определения риска развития онкологических заболеваний, 41 РКИ ($n=12\,846$) – риска серьезных НР и 58 РКИ ($n=19\,852$) – для оценки летальных исходов. Достоверного увеличения числа онкологических заболеваний и летальных исходов на фоне терапии ГИБП не наблюдалось: ОШ составило 0,97 (95% ДИ 0,64–1,46) и 1,3 (95% ДИ 0,88–1,93) соответственно. Риск развития серьезных инфекционных заболеваний легких был выше в группе

ГИБП (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,07–2,52) и максимальным на фоне терапии ИНФ (ОШ 7,9; 95% ДИ 2,2–39,6). Таким образом, применение ГИБП сопровождается повышенным риском развития туберкулеза и инфекционных заболеваний легких, что нужно учитывать при выборе терапии и оценивать на фоне лечения.

В настоящее время актуальной остается проблема оптимального ведения пациентов с неэффективностью первого ГИБП. В связи с этим представляют интерес исследования, посвященные стратегии выбора терапии у пациентов с неудачным опытом применения одного из ингибиторов ФНО α . E. Favalli и соавт. [23] оценили результаты лечения 641 больного РА, которым в качестве первого ГИБП были назначены ингибиторы ФНО α ; 183 человека прекратили лечение (56% в связи с отсутствием эффекта и 44% в связи с проблемами безопасности); 107 больных были переведены на другой ингибитор и 76 пациентов – на препарат другой группы (21 больной на АБЦ, 40 – на ритуксимаб – РТМ – и 15 – на ТЦЗ). «Выживаемость» препарата в течение последующих 7 лет была значительно ниже в группе, продолжающей получать ингибиторы ФНО α , по сравнению с больными, переклещенными на препарат с другим механизмом действия. Сходные данные были получены D. Choquette и соавт. [24] при анализе эффективности терапии АДА, ЭТЦ и АБЦ у 87 пациентов с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО α . Через 5 лет наблюдения эффект сохранялся у большего числа пациентов, получающих АБЦ (48%), по сравнению с АДА и ЭТЦ (31%; $p=0,038$). Результаты регистра BIORX.SI ($n=688$) также продемонстрировали меньшую «выживаемость» второго ингибитора ФНО α , назначенного после неэффективности первого, по сравнению с ТЦЗ и РТМ [25]. При анализе данных регистра CORRONA, включающего 1010 пациентов с РА, имеющих неэффективность как минимум одного ингибитора ФНО α (266 больных было переключено на РТМ и 744 пациента – на другой ингибитор ФНО α), был выявлен больший процент достижения низкой активности болезни по CDAI в группе РТМ (35 и 28 соответственно) [26]. Представленные данные подтверждают точку зрения о более высокой эффективности назначения препарата с иным механизмом действия при неэффективности ингибиторов ФНО α , чем замена одного ингибитора другим в реальной клинической практике.

Ряд работ был посвящен некоторым аспектам терапии традиционными БПВП. G. Hazlewood и соавт. [27] в канадской когорте больных ранним РА (CATCH) сравнили эффективность применения подкожной и пероральной форм МТ. В исследование было включено 653 пациента (442 получали таблетированную форму и 211 – подкожную) с ранним РА, не получавших предшествующей терапии МТ. В группе подкожного введения МТ отмечалось более быстрое снижение активности по DAS28 – в среднем на 0,23 балла за год ($p < 0,05$), по сравнению с группой, получавшей таблетированную форму препарата; однако авторы указывают на более высокую начальную дозу подкожно вводимого МТ (25 мг против 15 мг), в чем, возможно, заключалась причина подобных различий. M. Schiff и соавт. [28] сравнили биодоступность пероральной и парентеральной форм МТ у 49 пациентов с РА. Было продемонстрировано, что при пероральной форме приема при повышении дозы МТ выше 15 мг концентрация препарата достигает определенного «плато»

и не повышается при увеличении дозы, при парентеральной форме введения биодоступность препарата повышается пропорционально повышению дозы. Авторы не выявили достоверной разницы в биодоступности препарата в зависимости от места проведения инъекции (передняя брюшная стенка или передняя поверхность бедра). Следовательно, при недостаточном эффекте пероральной формы МТ необходимо оценить эффективность парентерального способа введения и только затем решать вопрос о смене или усилении терапии.

Большой интерес вызывают данные, полученные в исследовании RACAT [29]. Это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включающее пациентов с активным РА ($n=353$), длительностью заболевания около 5 лет и отсутствием эффекта от терапии МТ в течение 12 нед. Больные были рандомизированы на две группы: в первой к терапии были добавлены сульфасалазин и плаквенил, во второй – ЭТЦ. При отсутствии эффекта от лечения через 24 нед ($\Delta\text{DAS28} < 1,2$) терапия менялась на противоположную. Через 24 нед в обеих группах отмечалось снижение активности болезни ($p < 0,0001$), через 48 нед лечения регистрировалась сходная клиническая эффективность двух схем терапии ($\Delta\text{DAS28} -2,1$ и $-2,3$ соответственно). Число больных, потребовавших смены препаратов, было практически одинаковым в двух группах (27 и 26,7% соответственно). Среди больных, которым терапия была заменена, также отмечалось значительное улучшение ($p < 0,0001$), и ответ на лечение не различался в двух группах ($p=0,08$). Достоверной разницы в скорости рентгенологического прогрессирования между группами не регистрировалось (изменение общего счета Шарпа к 48-й неделе составило 0,54 и 0,29 соответственно; $p=0,43$). Показатели качества жизни (по данным опросников HAQ и EQ-5D) также достоверно не различались между группами. Результаты данного исследования продемонстрировали сходную клиническую эффективность трехкомпонентной терапии традиционными БПВП и ГИБП, что имеет очень важное клиническое значение в плане выбора стратегии лечения. Также необходимо особо отметить эффективность традиционных БПВП у пациентов с отсутствием эффекта от ГИБП.

На конгрессе были представлены новые данные первого российского стратегического исследования фармако-терапии РА (РЕМАРКА). В настоящий момент в исследование включено 153 пациента с активным РА ($\text{SDAI} \geq 11$, $\text{СОЭ} \geq 28$ мм/ч, $\text{СРБ} \geq 10$ мл/л), которые разделены на две группы в зависимости от длительности болезни: 73 больных с ранним РА (< 6 мес), не получавшие БПВП, и 80 больных с длительностью заболевания от 6 мес до 3 лет, получающие терапию БПВП, кроме подкожной формы МТ в дозе более 20 мг/нед. Всем больным, включенным в исследование, назначали МТ в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией до 20–30 мг/нед. В случае достижения через 3 мес ремиссии заболевания или хорошего терапевтического ответа лечение осталось прежним. При недостаточной эффективности к терапии добавляется ГИБП. По группе в целом ($n=153$) через 3 мес лечения ремиссии по DAS28 удалось достичь у 14% пациентов, через 6 мес – у 31% больных, низкая активность регистрировалась у 11 и 23% пациентов соответственно. В группе пациентов с ранним РА через 3 и 6 мес терапии наблюдалось более выраженное снижение активности болезни ($\Delta\text{DAS28} -1,8$ и $-1,6$ соответственно), по сравнению с группой больных с развернутой стадией болезни ($\Delta\text{DAS28} -1,2$

и $-1,1$ соответственно). Также был установлен более высокий процент ремиссии среди пациентов с хорошим эффектом монотерапии МТ (как в группе раннего, так и развернутого РА – 62 и 27) по сравнению с больными, нуждающимися в комбинированной терапии (12 и 13 соответственно). Таким образом, предварительные результаты исследования свидетельствуют о более высокой частоте ремиссии заболевания в группе раннего РА, а также о более выраженной резистентности к лечению среди больных, нуждающихся в терапии ГИБП.

Еще одной актуальной проблемой является более объективная оценка активности РА, что лежит в основе современной концепции терапии заболевания (стратегия Treat To Target, лечение до достижения цели – ремиссии или низкой активности). В настоящее время в клинической практике используется большое количество индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3), включающих в себя ряд субъективных показателей, которые могут существенно варьировать в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, а также других причин и значительно влиять на активность. Лабораторные показатели, включенные в индексы: уровень С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ – также являются неспецифическими. В связи с этим необходима разработка новых мультипараметрических индексов активности, которые включают в себя несколько маркеров, отражающих различные звенья патогенеза заболевания, что позволит более точно оценивать активность болезни. Так, на конгрессе были представлены материалы, касающиеся использования в клинической практике нового иммунологического индекса активности РА (VECTRA DA). Хотелось напомнить, что данный индекс основан на измерении концентрации 12 ключевых белков: (VCAM-1, EGF, VEGF-A, ИЛ6, ФНО-R1, ММП1, ММП3, YKL-40, лептин, резистин, САА, СРБ) в сыворотке крови, ассоциирующихся с определенными компонентами индекса DAS28 [30]. В ряде работ была продемонстрирована высокая корреляционная взаимосвязь VECTRA DA с базальным уровнем СРБ ($r=0,83$), СОЭ ($r=0,59$), индексом DAS28 ($r=0,57$), числом припухших суставов ($r=0,42$) в группе больных ранним РА и недифференцированным артритом [31], а также с индексами активности SDAI ($r=0,45$; $p=0,009$) и CDAI ($r=0,31$; $p=0,02$) [32]. При этом исходно более высокое значение VECTRA DA ассоциировалось с рентгенологическим прогрессированием через 1 год (результаты исследования SWEFOT [33] и лейденской когорты больных ранним РА [34]) и коррелировало с изменением общего счета Шарпа [35]. Была продемонстрирована целесообразность определения VECTRA DA для прогнозирования устойчивой ремиссии при РА [36]. М. Ма и соавт. обследовали 95 пациентов с РА, длительностью заболевания < 10 лет, находящихся с состоянием ремиссии/низкой активности патологического процесса (когорта REMIRA). Активность заболевания оценивали по критериям ACR/EULAR (2011), SDAI, CDAI, EULAR и с помощью VECTRA DA, длительность наблюдения составила 1 год. Было показано, что исходные значения VECTRA DA < 25 , а также низкие уровни СРБ, САА и ИЛ6 ассоциировались с сохранением ремиссии заболевания по всем критериям на протяжении всего периода наблюдения. Однако необходимы проведение дальнейших исследований, а также собственный опыт для более точной оценки места данного индекса в реальной клинической практике.

По итогам конгресса были представлены новые рекомендации по ведению пациентов с РА.

1. Лечение БПВП следует начинать как можно раньше после постановки диагноза РА.
2. Лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания.
3. Рекомендуются тщательный мониторинг, и если максимум через 3 мес не достигается улучшение или максимум через 6 мес не достигается цель (target) терапии, лечение должно быть изменено.
4. МТ должен быть обязательным компонентом стратегии лечения.
5. При наличии противопоказаний к лечению МТ можно рассмотреть назначение лефлуномида или сульфасалазина.
6. Раннее назначение комбинированной терапии МТ и другими синтетическими БПВП может быть разумной альтернативой монотерапии МТ.
7. В качестве компонента терапии в течение первых 6 мес следует рассмотреть назначение низких доз ГК; как можно быстрее отменить ГК при наличии клинических предпосылок.
8. При невозможности достигнуть цели лечения (target) рассмотреть возможности назначения другой схемы лечения синтетическими БПВП; при наличии факторов неблагоприятного прогноза рассмотреть назначение ГИБП.
9. Если у пациента не наблюдается улучшения на фоне лечения синтетическими БПВП (с сопутствующей терапией ГК или без нее), необходимо начать лечение ГИБП в комбинации с МТ. ГИБП могут быть ингибиторы ФНО α , АБЦ или ТЦЗ.

10. Пациентам, которые не отвечают на терапию одним ГИБП, может быть назначен другой ГИБП. Пациентам с недостаточным эффектом одного ингибитора ФНО α могут быть назначены другие ингибиторы ФНО α .
11. При недостаточной эффективности ГИБП может быть назначен тофаситиниб.
12. У пациентов со стойкой ремиссией сначала отменяют ГК. При сохранении ремиссии отменяют ГИБП, особенно если пациент получает один или несколько синтетических БПВП.
13. Если у пациента имеет место длительная стойкая ремиссия, возможно снижение дозы и постепенная отмена синтетического БПВП (на основе консенсуса врача и пациента).
14. При подборе терапии необходимо принимать во внимание не только активность воспаления, но и структурные нарушения, коморбидность и безопасность препаратов.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволяют оптимизировать терапию такого распространенного ревматического заболевания, как РА.

В заключение целесообразно коротко остановиться на некоторых статистических данных, которые отражают вклад ревматологов стран Европы в развитие этой медицинской специальности. Общее количество тезисов, принятых и опубликованных в материалах конгресса, превосходит 3800. От российских ревматологов было представлено 4 устных доклада и 41 постерный, что на 13% больше, чем в 2012 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:62.
2. Burmester G, Rigby W, van Vollenhoven R et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in mtX-naive patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:63.
3. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88–96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
4. Huizinga T, Donka T, Conaghan P et al. Clinical and radiographic outcomes at two years and the effect of tocilizumab (TCZ) discontinuation following sustained remission in the second year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:63.
5. Avdeeva AS, Alexandrova EN, Smirnov AV et al. Association of basal level antibodies to modified citrullinated vimentin (anti-MCV) with joint destruction in rheumatoid arthritis (RA) patients during the tocilizumab (TCZ) therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:878.
6. Matsubara T, Ohta S, Mukai M et al. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis patients ORION study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:613.
7. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T et al. The possibility and predictive factors of maintaining low disease activity and joint structure after discontinuation of infliximab in RA patients: results from 3-year experience of RRR study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:443.
8. Rakieh C, Saleem B, Takase K et al. Long term outcomes of stopping tumour necrosis factor inhibitors (TNFI) in patients with established rheumatoid arthritis (RA) who are in sustained remission: is it worth the risk? *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:208.
9. Wevers-De Boer K, Heimans L, Visser K et al. Drug free remission after one year of treatment in patients with early rheumatoid arthritis: also possible for ACPA positive patients? *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:114.
10. Schiff M, Weinblatt M, Valente R et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab on background methotrexate in RA: two year results from the AMPLE study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:64.
11. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G et al. Subcutaneous abatacept (ABA) versus intravenous ABA in patients with rheumatoid arthritis: long term data from ACQUIRE (Abatacept comparison of subcutaneous versus intravenous in inadequate responders to methotrexate) trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63 Suppl 10:2854–6.
12. Manders S, Kievit W, Jansen T et al. Significantly better results for TNFI combination therapy with MTX than TNFI mono- and combination without MTX therapy in patients with RA: results from the DREAM registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:73.
13. Burmester G, Kivitz A, Kupper H et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:72.
14. Frazier-Mironer A, Cantagrel A., Combe B et al. Retention

- rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice: the MAINTAIN study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:221.
15. Caliz R, Ferrer M, Soto M et al. Long-term survival of tumor necrosis factor- α inhibitor therapies in a spanish cohort of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:434.
 16. Martin-du-Pan S, Neto D, Zufferey P et al. Structural differences between anti-TNF agents are associated with dissimilar rates of secondary loss of effectiveness and drug adjustments. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 Suppl 3:223.
 17. Hernandez M, Palasti S, Inciarte J et al. Analysis of the immunogenicity induced by tumor necrosis factor antagonists in patients with chronic inflammatory arthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:429.
 18. Mok C, van der Kleij D, Wolbink G et al. Anti-drug antibodies, drug levels and clinical efficacy of the anti-TNF biologics in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:226.
 19. Lopez-Casla M, Pascual-Salcedo D, Plasencia C et al. The infliximab dose increase is not correlated with clinical improvement in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:238.
 20. Strand V, Williams S, Miller P et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the consortium of rheumatology researchers of north America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:71.
 21. Bruzzese V, Lorenzetti R, Zullo A et al. Anti-TNF therapy and tuberculosis risk in rheumatic diseases, psoriasis, and IBD: a pooled-data analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:74.
 22. Singh A, Wells G, Christensen R et al. Risk of cancer, serious lung infections and death with biologics: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTS). *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:74.
 23. Favalli E, Biggioggero M, Penatti A et al. Survival on treatment of the second line biologic therapy: switch or swap strategy? *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:450.
 24. Choquette D, Sauvageau D, Haraoui B et al. Use of abatacept in patients with rheumatoid arthritis from the RHUMADATA® database: experience as first or second line agent compared with adalimumab and etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:449.
 25. Rotar Z. Survival of the second biologic after the first anti-TNF failure in the treatment of rheumatoid arthritis: data from BIORX.SI registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:426.
 26. Harrold L, Reed G, Magner R et al. Comparative effectiveness of rituximab versus anti-tumor necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:460.
 27. Hazlewood G, Thorne C, Pope J et al. The comparative effectiveness of oral methotrexate versus subcutaneous methotrexate for the initial treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:246.
 28. Schiff M, Simon L, Dave K et al. Self-administered methotrexate using a MEDI-JET auto-injector improves bioavailability compared with oral methotrexate in adults with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:249.
 29. O'Dell J, Mikuls T, Taylor T et al. Randomized double-blind comparative effectiveness in RA patients with active disease despite methotrexate (mtx): a comparison of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs with a biological. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:240.
 30. Curtis J, van der Helm-van Mil AH, Knevel R et al. Validation of a Novel Multibiomarker Test to Assess Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Arthritis Care Res.* 2012;64(12):1794–803. DOI: 10.1002/acr.21767.
 31. Maijer K, de Hair M, Li W et al. Evaluation of a multi-biomarker disease activity (VECTRA™ DA algorithm) in early rheumatoid arthritis and unclassified arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:389.
 32. Hanami K, Hirata S, Tasaka H et al. Behavior of the multi-biomarker disease activity (VECTRA DA algorithm) score and components in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:391.
 33. Hambardzumyan K, Saevarsdottir S, Bolce R et al. Multi-biomarker disease activity (MBDA) score and the 12 individual biomarkers in early rheumatoid arthritis patients relate differentially to clinical response and radiographic progression: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:388.
 34. Li W, van der Helm-van Mil A, Knevel R et al. Biomarker-based estimates of risk of radiographic progression in the LEIDEN early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:403.
 35. Hambardzumyan K, Bolce R, Cavet G et al. A multi-biomarker disease activity blood test (VECTRA DA) correlates with radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:388.
 36. Ma M, Li W, Defranoux N et al. A multi-biomarker disease activity (VECTRA™ DA algorithm) score and components are associated with sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: the REMIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:394.