

Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии?

Каратеев Д.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье рассматривается весьма актуальная проблема оптимизации ведения больных ревматоидным артритом (РА), достигших состояния ремиссии (или стойко низкой активности болезни) на фоне терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Проанализированы результаты исследований BeSt, OPTIMA, HIT HARD, ACT-RAY, AVERT, PRESERVE, RETRO, PRIZE, DRESS, HOPEFUL-2, HONOR, данные регистров NinJa и CORRONA, а также опыт, полученный при лечении псориаза, в отношении таких важных в практическом плане вопросов, как: возможность отмены ингибиторов фактора некроза опухоли α и ГИБП с иными механизмами действия, возможность отмены всей противовоспалительной терапии, снижение дозы ГИБП как альтернатива полной отмене или ступень на пути к отмене ГИБП, повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП, значение глубины подавления воспалительной активности для решения вопроса о возможности отмены ГИБП. На основе полученных к настоящему времени результатов можно заключить, что при РА вероятно успешное снижение дозы, а в некоторых случаях – и полная отмена ГИБП. Такая возможность, по-видимому, связана с глубиной ремиссии. У пациентов с рецидивом активности болезни повторное назначение ГИБП, как правило, приводит к быстрому улучшению. Наиболее оптимистичными выглядят результаты исследований этанерцепта.

Ключевые слова: ремиссия; генно-инженерные биологические препараты; ревматоидный артрит; псориаз; снижение дозы; отмена терапии; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; этанерцепт; абатацепт; адалимумаб; тоцилизумаб; инфликсимаб.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев Д.Е. Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии? Современная ревматология. 2016;10(1):41–47.

How should a patient with rheumatoid arthritis behave after achievement of remission?

Karateev D.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The paper considers the very urgent problem of optimization of the management of rheumatoid arthritis (RA) patients who have achieved remission (or persistent low disease activity) during therapy using biologicals. It analyzes the results of BeSt, OPTIMA, HIT HARD, ACT-RAY, AVERT, PRESERVE, RETRO, PRIZE, DRESS, HOPEFUL-2, and HONOR studies, the data of NinJa and CORRONA registries, and the experience gained in treating psoriasis concerning practically important issues, such as whether tumor necrosis factor- α inhibitors and biologicals with other mechanisms of action can be discontinued; whether the whole anti-inflammatory therapy can be stopped; whether the dose of biologicals can be reduced as an alternative to complete discontinuation or as a step to discontinue biologicals; whether repeated or intermittent therapy with biologicals can be used; what value of the depth of suppression of inflammatory activity is in solving the problem of whether biologicals can be discontinued. The current results may lead to the conclusion that in RA the dose of biologicals may be successfully reduced and, in some cases, the latter may be completely discontinued. This possibility seems to be associated with the depth of remission. Repeated use of biologicals generally gives rise to prompt improvement in patients with a recurrent disease-activity rebound. The results of a trial of etanercept are most optimistic. Re-treatment with biologicals generally provides fast improvement in patients with a relapse of disease activity. The results of the trials of etanercept are most optimistic.

Keywords: remission; biologicals; rheumatoid arthritis; psoriasis; dose reduction; therapy discontinuation; tumor necrosis factor- α inhibitors; etanercept; abatacept; adalimumab; tocilizumab; infliximab.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev DE. How should a patient with rheumatoid arthritis behave after achievement of remission? *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):41–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-41-47>

Достижение ремиссии или как минимум низкой активности заболевания (НАЗ) при ревматоидном артрите (РА) является основной целью лечения согласно международным принципам «Лечения до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [1] и отражено в международных и российских клинических рекомендациях [2, 3]. При условии активного применения современных синтетических базисных

противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) достижение этих целей вполне реально, особенно в ранней стадии болезни [4]. Вместе с тем в настоящее время существует парадигма неопределенно длительного применения иммуномодулирующих препаратов для сохранения контроля над активностью болезни. В усло-

виях, когда для достижения ремиссии назначение дорогостоящей биологической терапии, в зависимости от тяжести контингента, требуется 30–60% больных [4], многолетнее проведение лечения сопряжено с огромной экономической нагрузкой на общество. Кроме того, необходимо учитывать, что, используя стандартную схему комбинации синтетического БПВП и ГИБП, мы фактически длительное время держим пациента в состоянии более или менее выраженной иммуносупрессии. Несмотря на благоприятные в целом отдаленные результаты терапии ГИБП, нельзя списывать со счетов повышение частоты инфекций и некоторых онкологических заболеваний.

Поэтому в последнее время вопросы оптимизации ведения больных РА (особенно если учесть, что РА является общепринятым заболеванием-моделью для других ревматических болезней, как это происходит с рекомендациями Т2Т) привлекают все больше внимания [5]. В первую очередь речь идет о возможности снижения дозы и отмены ГИБП с сохранением состояния ремиссии («безбиологическая ремиссия»). Далее может стоять вопрос о полной отмене всей противоревматической терапии («безлекарственная ремиссия», или «treatment holiday») [6]. Этот вопрос принципиально решается положительно как в рекомендациях EULAR, так и в проекте российских рекомендаций [2, 3]. В то же время конкретная тактика оптимизации терапии не определена. Ухудшающаяся ситуация в мировой экономике подстегивает интерес к этой теме, возможная экономия средств за счет снижения дозы и отмены ГИБП оценивается в 3500–6000 евро на одного пациента [7].

На самом деле сложная тема оптимизации ведения больного РА после достижения ремиссии распадается на целый ряд более частных вопросов, каждый из которых требует специального изучения:

- возможность отмены ГИБП: ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ГИБП с иными механизмами действия;
- возможность отмены всей противовоспалительной терапии;
- снижение дозы ГИБП как альтернатива полной отмене или ступень на пути к отмене ГИБП;
- повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП;
- значение глубины подавления воспалительной активности для решения вопроса о возможности отмены ГИБП.

Целый ряд исследований посвящен изучению подходов к решению этих вопросов.

Отмена ГИБП иФНО α

Наиболее изучен вопрос о возможности отмены иФНО α . Систематический обзор, опубликованный в 2013 г. [8], включил данные избранных по принятым авторами критериям 10 публикаций (из 270 рассмотренных) и показал большой разброс исходных параметров и результатов: частота успешной (без обострения) отмены иФНО α составляла от 24 до 81% случаев при средней длительности сохранения ранее достигнутого эффекта от 15 нед до 17 мес.

Одним из первых рандомизированных клинических исследований (РКИ), затравивших проблему отмены ГИБП, было знаменитое исследование BeSt (аббревиатура от голландского «Behandel Strategieën» – стратегия лечения), в котором у 508 больных ранним РА сравнивали четыре различ-

ных динамических стратегии лечения [9–11]. Одна из групп с самого начала получала комбинированную терапию метотрексатом (МТ) и инфликсимабом (ИНФ), кроме того, пациенты могли быть переключены на ИНФ на более поздних этапах исследования. Таким образом, всего на разных этапах 229 пациентов получали комбинацию ИНФ + БПВП, из них отмена ИНФ на фоне ремиссии проводилась у 104 (45,4%) больных. У 54 (52%) из 104 больных после отмены ИНФ длительно сохранялась НАЗ, у остальных 50 потребовалось повторное назначение ИНФ в среднем через 17 мес.

В одном из самых крупных РКИ ОРТИМА [12] оценивали эффективность и возможность отмены адалимумаба (АДА) у больных ранним РА. В исследовании изначально было рандомизировано 1032 больных РА. На втором этапе исследования через 1 год у 66% пациентов сохранялась ремиссия (DAS28) после отмены АДА против 86% без отмены препарата ($p < 0,05$).

В исследовании НИТ HARD [13], в которое было включено 172 больных с ранним (<1 года) РА, не получавших ранее БПВП, проводилась рандомизация в 2 группы: либо МТ 15 мг/нед + АДА 40 мг/2 нед, либо МТ 15 мг/нед + плацебо. К концу 24 нед лечения ремиссии по индексу DAS28 достигли 47,9% больных на МТ + АДА и 29,5% на МТ + плацебо ($p < 0,05$). После 24 нед лечения АДА был отменен (обе группы оставались на МТ до 48 нед). К 48 нед частота ремиссии уменьшилась у пациентов, получавших МТ + АДА (42,4%), и увеличилась (36,8%) на монотерапии МТ ($p < 0,05$). Рентгенологическое прогрессирование оставалось достоверно менее выраженным в группе комбинированной терапии.

В небольшом шведском исследовании, проведенном по открытому рандомизированному протоколу [14] у 31 больного РА, находившегося в ремиссии (DAS28-COЭ < 2,6) на комбинации АДА + МТ, продолжали прежнюю комбинированную терапию либо назначали монотерапию МТ. Через 28 нед ремиссия сохранялась у 94% больных, получавших комбинированную терапию, и у 33% больных, переведенных на монотерапию МТ ($p = 0,001$).

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование было проведено в Японии и Корее [15]. Больные РА (длительность заболевания < 5 лет) с умеренной активностью заболевания на фоне лечения МТ получали либо монотерапию МТ, либо комбинацию этанерцепта (ЭТЦ) + МТ (период 1) в течение 12 мес. Пациенты, которые достигли стойкой ремиссии (DAS28 < 2,6) через 6 и 12 мес в группе ЭТЦ + МТ, были рандомизированы в 2 группы, продолжившие или прекратившие лечение ЭТЦ в течение 12 мес (период 2). В общей сложности 222 пациента были включены в 1-й период, клиническая ремиссия была достигнута у 67,5 и 17,9% больных в группах ЭТЦ + МТ и монотерапии МТ соответственно. Во 2-м периоде у 87,5 и 53,6% пациентов, которые продолжили терапию ЭТЦ или прекратили ее соответственно, наблюдалась клиническая ремиссия. Исходный уровень активности заболевания и наличие сопутствующих заболеваний влияли на поддержание ремиссии после прекращения терапии ЭТЦ.

Результаты отмены ГИБП в реальной практике разнообразны. По данным японского регистра NinJa [16], из 1037 больных, достигших клинической ремиссии на терапии с применением ГИБП, попытка отмены ГИБП с сохранением базисной терапии МТ или другими синтетическими БПВП предпринималась у 46 (4,4%). Частота акти-

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

визации РА после отмены ГИБП составила 67,4% через 1 год и 78,3% через 2 года.

В то же время в американском регистре CORRONA [17] из 717 больных, у которых были отменены ГИБП, у 73,4% улучшение сохранялось >12 мес и у 42,2% – 24 мес. Слабыми сторонами этого исследования являются, во-первых, то, что учитывалось не только сохранение НАЗ или ремиссии, но и просто снижения активности РА, и, во-вторых, определенные сложности в трактовке ведения больных: например, 41,8% получали монотерапию иФНОα и др.

Объединенные данные [18] этих двух регистров с использованием общих критериев оценки показали, что, несмотря на существенные различия в числе больных РА, находившихся в состоянии ремиссии на ГИБП (6263 – в CORRONA и 744 – в NinJa), среди пациентов, прекративших терапию ГИБП, только у 10,0% в CORRONA и у 11,8% в NinJa сохранилась ремиссия при наблюдении до 5 лет. Более высокая частота эффективной отмены ГИБП была ассоциирована с меньшей длительностью болезни (в обоих регистрах), а также с исходно более низкой активностью заболевания и применением МТ (в регистре CORRONA).

Отмена ГИБП с иными механизмами действия

В исследовании ACT-RAY [19] сделана попытка оценить результаты отмены тоцилизумаба (ТЦЗ), а затем и синтетических БПВП у больных, находящихся в состоянии стойкой клинической ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6 на протяжении 2 последовательных визитов в течение 12 нед) после 1 года терапии. Из 556 первоначально рандомизированных пациентов 472 закончили 52 нед наблюдения. У 238 (50,4%) из них была возможна отмена ТЦЗ с сохранением ремиссии, но лишь 5,9% достигли безлекарственной ремиссии. У большинства больных, у которых ТЦЗ был отменен (84,0%), в течение 2–4 мес возникло обострение, но они хорошо ответили на повторное назначение препарата. У всех больных рентгенологическое прогрессирование оставалось минимальным.

В исследовании японских ревматологов [20] был включен 51 больной, который получал терапию МТ и абатацептом (АБЦ) и у которого развивалась клиническая ремиссия (DAS28-СРБ <2,3). У 34 больных АБЦ был отменен, а 17 продолжили комбинированную терапию АБЦ + МТ. Через 52 нед 22 из 34 больных (64,7%) оставались без терапии ГИБП, частота сохранения ремиссии у них была достоверно ниже, чем у больных, продолжавших комбинированную терапию (41,2 и 64,7% соответственно; $p=0,144$), хотя у них было достоверно выше абсолютное значение DAS28-СРБ к 52 нед (2,9 против 2,0; $p=0,012$). Обе группы были сравнимы по функциональному индексу HAQ (0,6 в обоих случаях; $p=0,920$), среднему значению изменения общего счета Шарпа (Δ TSS; 0,80 против 0,32; $p=0,374$) и числу больных с «рентгенологической ремиссией» (Δ TSS $\leq 0,5$) к концу наблюдения (64,3% против 70,6%; $p=0,752$).

Отмена всей противовоспалительной терапии

В исследовании BeST [10, 11] делалась попытка полной отмены всей терапии и достижения безлекарственной ремиссии, которая оказалась возможной максимально у 19% пациентов при продолжительности около 20 мес. Однако в целом исследование BeST в связи с особенностями протокола (значительное количество различ-

ных вариантов коррекции терапии на разных этапах наблюдения) не дает четкого ответа на вопрос, насколько реально безлекарственная ремиссия.

Этому вопросу было посвящено РКИ AVERT [21]. 351 больной с ранним активным РА был рандомизирован в 3 группы: 1) комбинированная терапия подкожным АБЦ 125 мг/нед + МТ; 2) монотерапия АБЦ 125 мг/нед; 3) монотерапия МТ. Длительность лечения составила 12 мес. У пациентов, достигших НАЗ (DAS28 <3,2), на 12-м месяце наблюдения отменяли всю терапию РА. В фазу отмены терапии вошли 70,6% больных из 1-й группы, 56,9% из 2-й группы и 62,9% из 3-й группы. В 1-й группе по сравнению с 3-й ремиссия (DAS28-СРБ <2,6) была достигнута в 60,9% случаев по сравнению с 45,2% ($p=0,010$) в течение 12 мес, а после отмены лечения сохранилась в 14,8% случаев по сравнению с 7,8% ($p=0,045$) через 12 и 18 мес. Ремиссия была достигнута на монотерапии АБЦ (2-я группа) в 42,5% случаев к 12 мес и сохранилась у 12,4% больных через 12 и 18 мес наблюдения.

Таким образом, исследование AVERT, с одной стороны, продемонстрировало в двойном слепом РКИ принципиальную возможность развития безлекарственной ремиссии при разных схемах терапии с применением МТ и ГИБП, но, с другой стороны, у подавляющего большинства пациентов ремиссия не сохранилась в течение года.

Сравнение результатов отмены и снижения дозы БПВП и ГИБП

Опыт применения синтетических противовоспалительных препаратов показывает, что снижение дозы (с возможной последующей отменой) более надежно гарантирует сохранение результатов терапии, чем резкая одномоментная отмена. Наиболее яркий и общеизвестный пример в этом отношении – ступенчатое снижение дозы и постепенная отмена глюкокортикоидов (ГК). В связи с этим логичны попытки применить подобный подход к ГИБП. Тем более что даже умеренное снижение дозы ГИБП при сохранении НАЗ или ремиссии приводит к очень существенной экономии средств. В ряде исследований сравниваются результаты снижения дозы ГИБП и полной их отмены.

В исследовании PRESERVE [22] 834 больных с РА получали МТ + ЭТЦ 50 мг/нед. Те из них, кто достигл НАЗ по DAS28, на 36-й неделе были рандомизированы в 3 группы: 1) МТ + ЭТЦ 50 мг/нед; 2) МТ + ЭТЦ 25 мг/нед; 3) МТ + плацебо (отмена ЭТЦ). К 88-й неделе 82,6; 79,1 и 42,6% больных из 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно достигали НАЗ. Таким образом, в группах больных, продолжавших получать ЭТЦ в полной и сниженной вдвое дозе, достоверно чаще сохранялось достигнутое улучшение, чем у тех, у кого ЭТЦ был полностью отменен. Существенных различий между группами с разными дозами ЭТЦ не было.

В исследовании RETRO [23] проанализированы результаты продолжения терапии, снижения дозы и отмены БПВП у больных, достигших стойкой ремиссии по индексу DAS28 (продолжительностью не менее 6 мес). В исследование включен 101 больной, при этом 82,2% получали МТ, 9,9% – другие БПВП и 40,6% – ГИБП. Пациенты были рандомизированы в три группы: 1) продолжение терапии; 2) снижение дозы препаратов на 50%; 3) отмена всей терапии через 6 мес. Первичной конечной точкой было сохранение устойчивой ремиссии в течение 12 мес. В результате

суммарно у 66,3% больных сохранялось состояние ремиссии в течение 12 мес, в то время как у 33,7% наблюдался рецидив. Частота рецидивов была различной в трех группах: 15,8% в 1-й группе, 38,9% во 2-й группе и 51,9% в 3-й группе ($p < 0,001$). Продолжение терапии оказалось достоверно лучше в отношении сохранения ремиссии по сравнению со снижением дозы ($p < 0,05$) и отменой препаратов ($p < 0,01$). Положительный тест на антицитруллиновые антитела также был ассоциирован с повышением риска рецидива активности РА ($p < 0,05$).

Снижение дозы ГИБП с последующей отменой

В исследовании PRIZE [24] в первой фазе 306 больным ранним РА, не получавшим ранее МТ, была назначена комбинация МТ + ЭТЦ 50 мг/нед. Достижение ремиссии по DAS28 193 больных вошли в двойную слепую фазу и были рандомизированы на 3 варианта терапии: 1) МТ + ЭТЦ в сниженной до 25 мг/нед дозе; 2) отмена ЭТЦ и продолжение терапии МТ; 3) плацебо (полная отмена всей терапии). Эта фаза исследования продолжалась 39 нед, после чего больные, сохранившие низкую активность РА по DAS28 ($n=131$), перешли в 3-ю фазу исследования, которая состояла в полной отмене всего лечения с наблюдением вплоть до 65-й недели. В результате через 39 нед ремиссия сохранилась у получавших МТ + ЭТЦ 25 мг/нед в 63% наблюдений, монотерапию МТ в 40% и плацебо в 23% (различия достоверны во всех случаях, $p < 0,01$). К 65-й неделе после отмены всей терапии у 44% получавших МТ + ЭТЦ 25 мг/нед, 29% получавших монотерапию МТ и 23% из группы плацебо сохранилась ремиссия, при этом различия были достоверны ($p < 0,05$) между группой комбинированной терапии и плацебо, а между комбинированной терапией и монотерапией МТ различия были незначимы.

Весьма интересны недавно опубликованные результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования DRESS [25]. В исследование было включено 180 больных РА, леченных ЭТЦ либо АДА в течение как минимум 6 мес и достигших низкой активности болезни. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: продолжившие терапию в стандартной дозе ($n=59$) и подвергшиеся снижению суммарной дозы ГИБП путем увеличения промежутков между инъекциями ($n=121$). Увеличение промежутков между введениями осуществлялось пошагово. Для АДА шаги были следующими: 1) 40 мг каждый 21 день; 2) 40 мг каждые 28 дней и 3) отмена. Шаги для ЭТЦ: 1) 50 мг каждые 10 дней; 2) по 50 мг каждые 14 дней и 3) отмена. В случае обострения лечение прежним препаратом возобновлялось с применением последнего эффективного интервала между инъекциями; если обострение при этом сохранялось, интервал введения уменьшался до наиболее короткого, зарегистрированного для данного препарата; если и при этом активность РА сохранялась, проводилось переключение на другой ГИБП. Делалась только одна попытка снижения дозы, в случае развития обострения никаких дальнейших попыток увеличения промежутков между инъекциями не предпринималось.

В результате частота достижения ремиссии по DAS28 в группе со стандартными дозами и в группе со снижением дозы составила 81 и 60% соответственно к 9 мес лечения (различия достоверны, $p < 0,01$) и 80 и 71% к 18 мес лечения (различия недостоверны, $p > 0,05$). При использовании ре-

комендованных ACR/EULAR в 2011 г. качественных Boolean частота достижения ремиссии к 9 мес составила 29% в группе со стандартными дозами и 18% в группе со снижением дозы (различия недостоверны, $p > 0,05$), к 18 мес — 41 и 24% соответственно (различия достоверны, $p < 0,05$). Кумулятивная частота обострений за 18 мес составила 73% в группе со снижением дозы и 27% в группе со стандартными дозами ($p < 0,001$). Серьезные обострения (которые определяли как повышение DA28-CRP на 1,2 балла длительностью не менее 3 мес, несмотря на изменения терапии) по частоте достоверно не различались: 12% в группе со снижением и 10% в группе со стандартными дозами.

Повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП

Указания на эффективность и относительную безопасность повторного назначения ранее отмененного ГИБП («re-treatment») имеются в ряде исследований по отмене ГИБП при РА. Еще исследование BeST [11] продемонстрировало принципиальную возможность повторного назначения иФНО α (ИНФ) при активизации РА после отмены ГИБП. Возможность эффективного восстановления результатов лечения после повторного назначения ТЦЗ была показана в исследовании ACT-RAY [19], о чем говорилось выше. Частота повторного достижения НАЗ или ремиссии при РА после возобновления терапии ГИБП, по данным обзора [8], составила 70–87%.

В то же время на модели РА данных о повторном лечении ГИБП пока мало. Хороший урок можно извлечь из опыта применения иФНО α при другой иммуноопосредованной патологии — псориазе. В отличие от ревматологов, оказавшихся более консервативными, дерматологи широко экспериментируют с различными незарегистрированными («off label») режимами дозирования ГИБП [26]. В первую очередь это касается ЭТЦ, включая схемы с заранее предусмотренной отменой препарата после достижения выраженного улучшения (чаще всего через 12 нед) и повторным его назначением при ухудшении — «прерывистое лечение» («interrupted treatment»).

Крупное исследование [27] было проведено американскими дерматологами: 2546 больных псориазом получали непрерывное лечение ЭТЦ 50 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед, а затем продолжали терапию ЭТЦ 50 мг один раз в неделю либо в непрерывном режиме ($n=1272$), либо по прерывистой схеме повторными курсами по 12 нед ($n=1274$) с перерывами на 12 нед. К 12-й неделе наблюдения в обеих группах частота ответа на терапию была сопоставимо высокой: 71,3% при непрерывном и 72,0% при «прерывистом лечении». Тем не менее доля ответивших на лечение на 24-й неделе была выше в группе непрерывной терапии, чем в группе прерывистого лечения (71,0% против 59,5%; $p < 0,0001$).

В недавнем ретроспективном исследовании [28] в течение 3 лет наблюдали когорту больных псориазом ($n=77$), получавших по непрерывной или прерывистой схеме лечение ГИБП (47 — АДА, 30 — ЭТЦ) в условиях клинической практики. В группе АДА 21 (55,3%) пациент получал прерывистую терапию и 26 (44,7%) — непрерывную, в группе ЭТЦ — 9 (30%) и 21 (70%) соответственно. Оценивали частоту рецидивов, которые определяли как повышение индекса PGA (≥ 3 ; общая оценка пациентом). Частота эпизодов ухудшения в группах непрерывного и прерывистого лечения составила 19,2% против 33,3% для

АДА ($p=0,27$) и 42,9 против 55,6% для ЭТЦ ($p=0,52$). Относительный риск рецидива при прерывистой терапии по сравнению с непрерывной для АДА — 1,73 (0,64–4,68; $p=0,27$) и для ЭТЦ — 1,30 (0,60–2,79; $p=0,52$).

Имеются также публикации, в которых описано повторное назначение ЭТЦ у больных, незапланированно прерывавших лечение.

Открытое проспективное исследование [29] включало 20 пациентов с умеренным и тяжелым папулезно-бляшечным псориазом, которые первоначально получали ЭТЦ, после чего лечение прерывалось по разным причинам и ЭТЦ назначали повторно по 50 мг/нед в течение 12 нед. Результаты были хорошими: к 12 нед повторного лечения ЭТЦ 65% больных достигли значений индекса PGA ≤ 2 и 40% PGA ≤ 1 . Серьезных нежелательных реакций (НР) не было.

В многоцентровом открытом исследовании, проведенном в Испании [30] среди 444 больных псориазом, получавших ЭТЦ, у 348 (79,4%) наблюдались отмены лечения по разным причинам, как правило, в течение первых 6 мес. У 163 больных, которым препарат назначали повторно, хороший ответ на терапию PASI75 через 6 мес наблюдения достигнут в 76,1% случаев. Частота НР была сопоставима с таковой и ФНО α , не зарегистрировано случаев туберкулеза, других оппортунистических инфекций, демиелинизирующих заболеваний.

Таким образом, исследования, посвященные повторному назначению ЭТЦ после запланированных или внеплановых перерывов в лечении, показывают достаточно высокую эффективность и безопасность назначения этого и ФНО α при развитии обострения у больных с псориазом. Перенесение (хотя бы частичное) этого опыта на РА и другие ревматические болезни представляется вполне возможным. По крайней мере, нет оснований считать, что результаты повторного лечения ЭТЦ (а возможно, и другими ГИБП) должны существенно отличаться в отношении безопасности.

Значение глубины подавления воспалительной активности для решения вопроса о возможности отмены ГИБП

Эмпирически представляется логичным, что чем глубже подавляется воспалительная активность, тем более стойким должен быть эффект терапии. Ряд исследований касался этого важного вопроса.

Исследование NOPEFUL-2 [31] включало 220 больных РА, находившихся на комбинированной терапии АДА + МТ. В рамках открытого протокола у 114 больных АДА был отменен (переход на монотерапию МТ) и у 106 сохранена комбинированная терапия. Среди больных, у которых в начале исследования наблюдалась НАЗ, в группе с отменой АДА низкая активность сохранялась достоверно реже, чем в группе без отмены АДА (80 и 97% соответственно; $p<0,01$). В то время как в группе больных с ремиссией, определенной по DAS28-СРБ достаточно жестко ($\leq 2,0$), частота сохранения ремиссии суммарно составила 93%. Важно, что частота НР, особенно инфекций, была ниже в группе с отменой АДА.

В исследовании HONOR [32] 75 больных, достигших ремиссии (DAS28-СОЭ $< 2,6$) на фоне терапии МТ + АДА (не получавших ГК), были подразделены на 2 группы на основе согласия пациента: продолжившие комбинированную терапию ($n=23$) и согласившиеся на отмену АДА ($n=52$). Через 1 год при оценке ремиссии по DAS28 частота ее сохранения в

группе комбинированной терапии (83%) была достоверно выше ($p=0,01$), чем в группе с отменой АДА (48%). В то же время при использовании индекса SDAI (более строгого в отношении ремиссии) различия были недостоверны (70 и 60% соответственно). При использовании более жесткой границы ремиссии по DAS28 ($< 1,98$) различия между группами с отменой и без отмены АДА также были недостоверны.

В регистровом исследовании [16] более низкие значения индекса активности CDAI, соответствующие ремиссии ($< 2,8$), были ассоциированы с более низким риском обострения после отмены ГИБП.

Все эти данные приводят к выводу о важности глубины ремиссии в отношении возможности отмены ГИБП.

Попытка использовать современные методики оценки глубины ремиссии для персонализации возможности отмены ГИБП была проведена в исследовании S. Alivernini и соавт. [33], включавшем 42 больных РА со стойкой клинической ремиссией (DAS $< 1,6$) на фоне терапии МТ + ГИБП (АДА 40 мг/2 нед либо ЭТЦ 50 мг/нед). Всем больным проводилось УЗИ суставов кистей и стоп, 5 — пункционная биопсия синовиальной оболочки коленного сустава, подтверждающая отсутствие активного синовита. В течение первых 3 мес проводили снижение дозы ГИБП путем увеличения промежутков между введениями (АДА 40 мг 1 раз в 4 нед, ЭТЦ 50 мг 1 раз в 2 нед). После снижения дозы ГИБП активизация РА наблюдалась у 53,8% больных, получавших АДА, и у 46,2% — ЭТЦ (различия недостоверны, $p=0,79$). По данным УЗИ больные, у которых развилось обострение после снижения дозы ГИБП, имели более выраженное утолщение синовиальной оболочки, чем те, у кого сохранилась ремиссия. У пациентов, у которых отсутствовал активный синовит, определяемый по наличию энергетического доплеровского сигнала, ГИБП отменяли полностью, и больные оставались на монотерапии МТ. После полной отмены ГИБП в течение 6 мес наблюдения из 29 больных только у 3 (10,3%) возникло обострение. У больных, у которых отсутствие активного синовита было подтверждено гистологически, обострений не было. Авторы делают вывод, что УЗИ суставов в динамике может быть полезным инструментом для отбора больных, у которых возможно длительное сохранение ремиссии после отмены ГИБП.

В рамках уже упомянутого исследования RETRO [23] показана возможность использования мультиплексного анализа биомаркеров [34] для прогнозирования рецидивов активности РА после снижения дозы и отмены ГИБП.

Заключение

На основе полученных к настоящему времени результатов в литературе формируется мнение, что у пациентов с большей глубиной ремиссии более вероятно успешное снижение дозы, а в некоторых случаях — и полная отмена ГИБП [35]. Это справедливо для пациентов как с ранним, так и с длительно текущим РА. Наиболее оптимистичными выглядят результаты исследований ЭТЦ. Авторы кохрэнского метаанализа [36] сделали вывод, что снижение дозы ЭТЦ с 50 до 25 мг/нед после периода низкой активности заболевания, длительностью от 3 до 12 мес, представляется столь же эффективным, как и продолжение лечения в стандартной дозе в отношении активности заболевания и функциональных результатов, при этом снижение дозы не имеет клинически значимого влияния на рентге-

нологическое прогрессирование. Полное прекращение терапии АДА и ЭТЦ уступает продолжению лечения этими препаратами в отношении активности заболевания, рентгенологических исходов и функции. Из-за ограниченности результатов в отношении ГИБП с иными, чем ингибирование ФНО, механизмами действия неясно, есть ли различия по такому параметру, как достижение безбиологической ремиссии, между различными ГИБП, что может быть определенным преимуществом при выборе терапии. Также создается впечатление [35], что у пациентов с рецидивом активности болезни повторное назначение биологической терапии, как правило, приводит к быстрому улучшению. Австрийскими учеными [37] предложен алгоритм ведения больных с ремиссией, основанный на принципах тщатель-

ного контроля активности болезни и подразумевающий первоначально снижение дозы ГИБП после достижения ремиссии/НАЗ, затем при отсутствии рецидива — полную отмену ГИБП и возобновление лечения при активизации РА. Алгоритм выглядит достаточно обоснованным, однако реальность его применения на практике требует доказательств.

Представляется необходимым расширенное обсуждение в ревматологическом сообществе актуальной проблемы оптимизации ведения больных РА и другими ревматическими заболеваниями, достигших ремиссии на фоне терапии ГИБП, особенно ввиду современной экономической ситуации. Следует ожидать публикаций, посвященных российскому опыту оптимизации ведения больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): Результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>
- Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(1):84-92. [Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):84-92. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>
- Hirata S, Tanaka Y. Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Jan;8(1):115-22. doi: 10.1586/17512433.2015.984689. Epub 2014 Nov 25.
- Fautrel B, den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Aug-Dec;29(4-5):550-65. doi: 10.1016/j.berh.2015.09.006
- Navarro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1850-61.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381-90.
- van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity scoresteered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1389-94. doi: 10.1136/ard.2010.147751. Epub 2011 Apr 24.
- Allaart CF, Lems WF, Huizinga TW. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S14-8. Epub 2013 Oct 3.
- Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1.
- Detert J, Bastian H, Listing I, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
- Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016 Jan 14;2(1):e000133. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000133.
- Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, et al.; ENCOURAGE study group. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity—results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol*. 2015 Dec 23;1-11. [Epub ahead of print]
- Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, et al. Low rates of biologic-free clinical disease activity index remission maintenance after biologic disease-modifying anti-rheumatic drug discontinuation while in remission in a Japanese multicentre rheumatoid arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):286-90. doi: 10.1093/rheumatology/kev329.
- Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1150-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206435.
- Yoshida K, Radner H, Mjaavatten MD, et al. Incidence and Predictors of Biological Antirheumatic Drug Discontinuation Attempts among Patients with Rheumatoid Arthritis in Remission: A CORRONA and

- NinJa Collaborative Cohort Study. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2238-46. doi: 10.3899/jrheum.150240.
19. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752.
20. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):683-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu338.
21. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106.
22. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X.
23. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):45-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439
24. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1781-92. doi: 10.1056/NEJMoa1316133.
25. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015 Apr 9;350:h1389. doi: 10.1136/bmj.h1389.
26. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One*. 2012;7(4):e33486. doi: 10.1371/journal.pone.0033486.
27. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr;56(4):598-603.
28. Moreno-Ramirez D, Ojeda-Vila T, Ferrandiz L. Disease control for patients with psoriasis receiving continuous versus interrupted therapy with adalimumab or etanercept: a clinical practice study. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Dec;15(6):543-9. doi: 10.1007/s40257-014-0095-3.
29. Abuchar A, Vitiello M, Ricotti C, et al. Open label study to evaluate the efficacy of re-treatment with etanercept in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2012 Aug;11(8):950-4.
30. Puig L, Camacho Martinez FM, Gimeno Carpio E, et al. Efficacy and safety of clinical use of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Spain: results of a multicentric prospective study at 12 months follow-up. *Dermatology*. 2012;225(3):220-30. doi: 10.1159/000343605.
31. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMD Open*. 2016 Feb 18;2(1):e000189. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000189.
32. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):389-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016.
33. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, et al. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Res Ther*. 2016 Feb 3;18(1):39. doi: 10.1186/s13075-016-0927-z.
34. Rech J, Hueber AJ, Finzel S, et al. Prediction of disease relapses by multibio-marker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct 19. pii: annrheumdis-2015-207900. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207900.
35. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future. *RMD Open*. 2015 Aug 5; 1(1):e000127. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000127
36. van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 29;9:CD010455. doi: 10.1002/14651858.CD010455.pub2.
37. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.