

В.М. Коваленко
Н.М. Шуба
О.П. Борткевич
Ю.В. Білявська

ННЦ «Інститут кардіології
 ім. М.Д. Стражеска»
 НАМН України

ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ ЗГІДНО З ОСТАННІМИ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АНТИРЕВМАТИЧНОЇ ЛІГИ (2010)*

Ключові слова: ревматоїдний артрит, хворобомодифікуючі антиревматичні препарати, діагноз, класифікаційні критерії, серцево-судинний ризик.

Резюме. У статті викладені основні положення рекомендацій Європейської антиревматичної ліги, розроблених та опублікованих у 2010 р., присвячених особливостям призначення синтетичних та біологічних хворобомодифікуючих препаратів хворим на ревматоїдний артрит; основним підходам до визначення і корекції ризику розвитку хвороб серцево-судинної системи у пацієнтів із запальним артритом. Крім того, представлені останні класифікаційні критерії ревматоїдного артриту, розроблені спільно з експертами Європейської антиревматичної ліги та Американської колегії ревматологів.

Ревматоїдний артрит (РА) — найбільш розповсюджене запальне аутоімунне захворювання, на яке у світі страждає близько 63 млн осіб. Високі показники поширення (0,5–1%) і захворюваності (приблизно 30 на 100 тис. населення), схильність до неухильного прогресування, рівні непрацездатності зумовлюють високу медико-соціальну значимість цієї патології (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2009).

Останні досягнення у розумінні патофізіології та патогенезу РА привели до деяких ключових змін у підходах до лікування і висунули нові вимоги до його діагностики.

НОВІ КЛАСИФІКАЦІЙНІ КРИТЕРІЇ РА

Протягом останніх 30 років при встановленні діагнозу РА використовували класифікаційні критерії, розроблені Американською колегією ревматологів (ACR), переглянуті у 1987 р. (Arnett F.C. et al., 1988; Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2004). Однак першочергово зазначені критерії розроблялися саме як класифікаційні критерії, з метою визначення найбільш гомогенних ознак підбору пацієнтів для проведення клінічних досліджень або тривалих проспективних спостережень (Braun J., Sieper J., 2009). Відповідно вони були сформульовані та валідизова-

ні на групі хворих із встановленим РА і не є інформативними як діагностичний засіб для виявлення пацієнтів із дебютом, ранніми стадіями чи у разі атипового варіанта перебігу хвороби.

З метою розробки нових класифікаційних критеріїв РА було створено робочу групу, в яку увійшли провідні фахівці ACR та Європейської антиревматичної ліги (EULAR). За мету було поставлено розробити такі класифікаційні критерії, які б надали можливість ідентифікувати пацієнтів із дебютом або на ранніх стадіях РА, оскільки саме в цього контингенту доведеною є перевага раннього інтенсивного терапевтичного втручання.

У результаті групою експертів ACR/EULAR створено діагностичний алгоритм і нові класифікаційні критерії для ідентифікації хворих із загрозою розвитку ерозивного артриту, які виглядають таким чином (рис. 1):

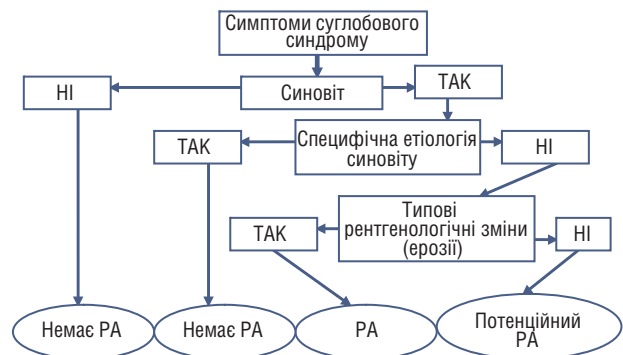


Рис. 1. Алгоритм обстеження хворого із синовітом і симптомами суглобового синдрому щодо ідентифікації РА (I) (Aletaha D. et al., 2010)

У разі синовіту, що не має специфічного етіологічного фактора чи за умови відсутності типового ерозивного процесу (лише за потенційної можливості розвитку ерозивного артриту) подальша оцінка ризику розвитку РА проводиться в балах за параметрами, наведеними в табл. 1.

*Стаття підготовлена за матеріалами:
 Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis., 69: 1580–1588.
 Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann. Rheum. Dis. published online. doi: 10.1136/ard2009.126532.
 Peters M.J.L., Symmons D.P.M., McCarey D. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann. Rheum. Dis., 69: 325–331.

Таблиця 1

Алгоритм обстеження хворого із неспецифічним синовітом та відсутністю типових ерозивних змін щодо ідентифікації РА (II) (Aletaha D. et al., 2010)	
Суглоби (0–5)	
1 великий суглоб	0
2–10 великих суглобів	1
1–3 дрібних суглоби (великі суглоби не рахуються)	2
4–10 дрібних суглобів (великі суглоби не рахуються)	3
>10 суглобів (і як мінімум – 1 дрібний)	5
Серологія (0–3)	
Негативний за ревматоїдним фактором (РФ) та негативний за рівнем антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП)	0
Позитивний у низькому титрі за РФ та позитивний у низькому титрі за АЦЦП	2
Позитивний у високому титрі за РФ та позитивний у високому титрі за АЦЦП	3
Тривалість симптомів (0–1)	
<6 тиж	0
≥6 тиж	1
Гострофазові реактанти (0–1)	
Нормальний рівень С-реактивного протеїну (СРП) та нормальний рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ)	0
Ненормальний рівень СРП та ненормальний рівень ШОЕ	1

**Оцінка: <6 балів – відсутній РА
≥6 – РА**

Представлена класифікаційна схема розроблена з метою стандартизації підходів до виявлення тієї категорії осіб, із симптомами запального артриту невідомого генезу із залученням периферичних суглобів, для яких характерний високий ризик персистування симптоматики або розвитку ерозивних змін, у зв'язку з чим вони потребують ініціації терапії «базисними» препаратами. Важливо також відмітити, що зазначені критерії є саме «класифікаційними», а не «діагностичними», оскільки за мету було поставлено розпізнавати з популяції пацієнтів із недиференційованим синовітом таку підгрупу, яка має високі ризики розвитку персистувального чи ерозивного РА, і які можуть бути включені у клінічні чи будь-які інші дослідження за уніфікованими параметрами.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ТЕРАПІЇ РА СИНТЕТИЧНИМИ ТА БІОЛОГІЧНИМИ БАЗИСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

На сьогодні підходи до лікування РА зводяться до декількох основних принципів. При цьому в основі досягнення максимального терапевтичного успіху є належне поєднання медикаментозної терапії, зокрема хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів (ХМАРП), нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та глюкокортикоїдів (ГК), з нефармакологічними засобами, зокрема фізіо-, праце- і психотерапією. Незмінною основою лікування хворих на РА залишається призначення одного із препаратів групи ХМАРП, принципи застосування яких протягом останніх десятиріч зазнали виражених змін не лише внаслідок появи нових, високоефективних лікарських засобів (біологічних агентів), а також завдяки зміні загальної стратегії — максимально раннє призначення (у період «вікна можливості») і часто доволі агресивна тактика, навіть у дебюті хвороби (Bukhari M.A. et al., 2003; van Dongen H. et al., 2007).

Варто також відзначити і той факт, що досі підходи до терапії хворих на РА не були чітко регламентованими і узгодженими, при цьому могли суттєво відрізнятись між окремими ревматологами і часто залежати від доволі суб'єктивних факторів: академічних підходів до лікування хворих в окремих центрах чи у приватних клініках; преференцій окремих засобів хворими; особливостей відшкодування витрат пацієнтам. Враховуючи цей факт, експертами EULAR у 2010 р. розроблено рекомендації щодо лікування хворих на РА з використанням синтетичних та біологічних ХМАРП та ГК. До складу комітету увійшли 25 провідних фахівців-ревматологів із 12 країн Європи, а також зі Сполучених Штатів Америки, якими були опрацьовані дані 5 систематизованих літературних оглядів, присвячених питанням:

- 1) застосування синтетичних ХМАРП у моно-чи комбінованій терапії в поєднанні з ГК чи без ГК;
- 2) застосування ГК окремо чи в поєднанні із синтетичними ХМАРП;
- 3) особливостей призначення біологічних ХМАРП;
- 4) основним терапевтичним стратегіям лікування хворих на РА;
- 5) фармако-економічним питанням.

Ці рекомендації мали висвітлювати питання балансу ефективності та безпеки застосування, без деталізації щодо профілю токсичності окремих засобів.

У результаті було напрацьовано, сформовано і затверджено 3 базові принципи ведення хворих на РА і 15 остаточних рекомендацій, що стосуються питань призначення синтетичних і біологічних ХМАРП (табл. 2):

Таблиця 2

Рекомендації по веденню хворих на РА із застосуванням синтетичних та біологічних хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів (Smolen J.S. et al., 2010)

Базові принципи	
A	Основними спеціалістами, які первинно опікуються хворими на РА, є ревматологи
B	Мета терапії хворих на РА – визначення найбільш оптимального підходу, який має базуватися на стратегії, виробленій спільно пацієнтом та лікарем
C	З позиції медичних витрат РА є високоефективним захворюванням, тому зазначені витрати мають враховуватися ревматологом, який проводить лікування
Основні рекомендації	
1	Лікування з використанням синтетичних ХМАРП необхідно розпочинати одразу з моменту встановлення діагнозу РА
2	Мета лікування кожного конкретного хворого – досягнення ремісії чи мінімальної активності захворювання настільки швидко, наскільки можливо. Як тільки мети терапії досягнуто, лікування має супроводжуватися частим (кожні 1–3 міс) мониторингом
3	У пацієнтів з активним РА метотрексат (MTX) має бути частиною первинної терапевтичної стратегії
4	У випадках, коли MTX протипоказаний (або у разі його непереносимості), як частина первинної терапевтичної стратегії мають розглядатися такі ХМАРП: лефлуномід, сульфасалазин або препарати золота парентерально
5	У пацієнтів, які раніше не застосовували ХМАРП, незалежно від прийому ГК, монотерапія синтетичними ХМАРП більш прийнятна порівняно з комбінованою терапією синтетичними ХМАРП

- 6 Додатковий прийом ГК у низьких і середньовисоких дозах на фоні монотерапії синтетичними ХМАРП (комбінації синтетичних ХМАРП) є ефективним доповненням у короткому курсі, з подальшим поступовим зниженням дози якомога раніше і наскільки це клінічно можливо
- 7 У разі коли з первинною хворобомодифікуючою стратегією терапевтична мета не досягнута та при наявності негативних прогностичних факторів, необхідно вирішувати питання про призначення біологічних ХМАРП; при відсутності негативних прогностичних факторів доцільним є переключення пацієнта на іншу стратегію із синтетичними ХМАРП
- 8 Якщо пацієнт недостатньою мірою відповідає на МТХ та/чи інші синтетичні ХМАРП (на фоні або без ГК), то слід розпочати застосування біологічних ХМАРП, у клінічній практиці частіше починають з інгібітора фактора некрозу пухлини (ФНП) (адалімумаб, цертолізумаб, етанерсепт, голімумаб, інфліксимаб), які мають комбінуватися з МТХ
- 9 Хворим, у яких один із інгібіторів ФНП був неефективним, має призначатись інший інгібітор ФНП, абатасепт, ритуксимаб чи тоцилізумаб
- 10 У разі рефрактерного РА з тяжким перебігом або при наявності протипоказань для біологічних агентів чи раніше зазначених ХМАРП, наступні синтетичні ХМАРП можуть розглядатись у складі як моно-, так і комбінованої терапії, а саме: азатіоприн, циклоспорин А (або у виняткових випадках — циклофосфамід)
- 11 Принципу інтенсивної медикаментозної стратегії необхідно дотримуватись у кожного пацієнта, особливо при наявності несприятливих прогностичних факторів
- 12 Якщо після зниження дози ГК пацієнт перебуває у стані персистуючої ремісії, можливий розгляд питання про зниження дози біологічних ХМАРП, особливо у разі їх комбінації з синтетичними ХМАРП
- 13 У разі тривалої ремісії можливим є обережне титрування дози синтетичного ХМАРП — як спільне рішення лікаря та пацієнта
- 14 Пацієнтам, які раніше не приймали ХМАРП, з наявністю несприятливих прогностичних факторів рекомендується комбінована терапія МТХ + біологічні агенти
- 15 При корекції терапії, окрім активності захворювання слід враховувати ступінь прогресування структурних змін, супутні захворювання а також профіль безпеки

А. Основними спеціалістами, які первинно опікуються хворими на РА, є ревматологи

Цей принцип був сформульований на базі узагальнень результатів досліджень, в яких доведено, що хворим, які первинно спостерігались у ревматологів, порівняно з іншими спеціалістами, діагноз РА встановлювався раніше, вони частіше отримували ХМАРП і мали кращі віддалені наслідки за основними характеристиками РА, особливо за ступенем деструктивних змін у суглобах та їх функціональною здатністю (Rat A.C. et al., 2004; Lacaille D. et al., 2005). Згідно з сучасними вимогами до терапії лише ревматологи здатні правильно визначити ступінь активності запального процесу та, враховуючи основні показання, протипоказання і побічні явища ХМАРП, оцінити можливість їх призначення у кожного конкретного пацієнта.

В. Метою терапії хворих на РА є визначення найбільш оптимального підходу, який має базуватися на стратегії, виробленій спільно пацієнтом та лікарем

Найбільш «оптимальний підхід» — термін, який найкраще виражає мету створення цих рекомендацій; термін «спільно вироблена стратегія» відображає потребу в обговоренні з пацієнтом основних цілей лікування, причин, за якими той чи інший напрямок терапії був вибраний.

С. З позиції медичних витрат РА є високовартісним захворюванням, тому зазначені витрати мають враховуватися ревматологом, який проводить лікування

Комітет експертів мав на меті особливо підкреслити високі рівні прямих та непрямих витрат у разі РА; високу вартість сучасних методів терапії, зокрема біологічних агентів (Rat A.C., Boisser M.C., 2004; Kobelt G., Jonsson B., 2008), а також потребу у оцінці фармакоекономічних питань при терапії хворих на РА.

1. Призначати синтетичні ХМАРП якомога раніше

Абсолютно одноставно визначено, що для всіх хворих на РА терапія першої лінії має включати синтетичні ХМАРП, оскільки достовірно більша кількість пацієнтів на фоні застосування зазначених лікарських засобів здатна досягти стану клінічної ремісії або низької активності захворювання (Emery P. et al., 2008; Nandi P. et al., 2008). Більше того, доведено, що у разі несвоєчасного чи пізнього призначення ХМАРП віддалений прогноз захворювання гірший порівняно з початком хворобомодифікуючої терапії у самому дебюті захворювання (van der Heide A. et al., 1996; Lard L.R. et al., 2001; Nell V.P. et al., 2004). Таким чином, терапія ХМАРП має розпочинатись одразу після встановлення діагнозу РА.

2. Мета лікування — ремісія чи низька активність хвороби

Безумовно, що досягнення стану ремісії чи низької клінічної активності приводить до кращих структурних та функціональних наслідків захворювання і чим раніше зазначених станів вдається досягти, тим краще (Aletaha D. et al., 2009; Smolen J.S. et al., 2009). Таким чином, ремісія є терапевтичною метою, особливо при ранньому РА, водночас низька активність захворювання може бути досить прийнятною альтернативою у разі тривалого перебігу процесу. При цьому досягати встановленої мети необхідно протягом 3–6 міс, оскільки результатами клінічних досліджень встановлено, що саме активність хвороби через 3–6 міс після початку терапії є доволі інформативним предиктором віддалених наслідків РА (Aletaha D. et al., 2007). Після досягнення клінічної мети пацієнт має перебувати під ретельним спостереженням. Моніторинг має супроводжуватись визначенням активності захворювання згідно з валідизованими шкалами, серед яких пропонується використовувати — Disease Activity Score (DAS) у модифікації DAS28, Simplified Disease Activity Index, Clinical Disease Activity Index (Aletaha D., Smolen J.S., 2006).

3. Метотрексат (МТХ) — початковий препарат вибору

МТХ — високоефективний хворобомодифікуючий препарат при РА (Weinblatt M.E., 1995), до того ж застосування його у високих (20–30 мг/тиж) дозах значно ефективніше порівняно із таким у низьких (7,5–15 мг/тиж) дозах (Aletaha D., Smole J.S., 2002; Visser K., van der Heijde D., 2009). МТХ має цілий ряд переваг, перш за все завдяки його ефек-

тивності в монотерапії, по-друге, внаслідок здатності підвищувати ефективність біологічних ХМАРП при їх комбінації; по-третє, завдяки сприятливому профілю токсичності, навіть у разі тривалого застосування. На думку експертів, при використанні МТХ необхідно враховувати: 1) МТХ використовується як частина первинної терапевтичної стратегії, тобто МТХ, за необхідності, може також комбінуватися з іншими препаратами; 2) МТХ призначається при активному РА, тобто у разі низької активності хвороби його застосування не обов'язкове; 3) МТХ має призначатися пацієнтам, які раніше отримували не МТХ, а застосовували інші синтетичні ХМАРП. Безумовно, ця рекомендація не поширюється на тих хворих, яким МТХ протипоказаний.

4. Лефлуномід, сульфасалазин чи препарати золота парентерально

На сьогодні відомо недостатньо даних, що застосування вищезазначених препаратів менш ефективно порівняно з МТХ (Weinblatt M.E. et al., 1999; Rau R. et al., 2002; Plosker G.L., Croom K.F., 2005; Donahue K.E. et al., 2008; Nandi P. et al., 2008). Проте, зважаючи на колосальну доказову базу стосовно ефективності МТХ, три вищезазначені препарати можуть застосовуватись замість МТХ лише у разі наявності протипоказань (чи непереносимості) до призначення останнього. На додаток до вищезазначених лікарських засобів застосування антималярійних засобів (гідроксихлорокіну чи хлорокіну) можливе, але лише як компонент комбінованої терапії. При цьому доцільність його використання як складової такої терапії (у плані впливу на структурні зміни), особливо у разі поєднання із сульфасалазином, остаточно не визначена. Проте (із врахуванням ступеня клінічної ефективності антималярійних засобів у монотерапії) розглядається можливість їх призначення у разі дуже помірного перебігу хвороби, при наявності протипоказань до призначення інших сполук.

5. Монотерапія чи комбінована терапія синтетичними ХМАРП

На основі аналізу ряду клінічних досліджень, незважаючи на порівняно значну підтримку на користь застосування комбінованої терапії, було визначено, що у хворих, які раніше не застосовували ХМАРП, баланс ефективність/токсичність є більш прийнятним у разі застосування монотерапії порівняно з комбінацією декількох засобів. До того ж слід пам'ятати і те, що при поєднанні декількох синтетичних ХМАРП та при недосягненні терапевтичної мети абсолютно неможливо встановити, який із комбінованих препаратів був недостатньо ефективним. Необхідно звернути також увагу на те, що був використаний термін «незважаючи на прийом ГК». Комітетом експертів було одноставно визнано, що застосування ГК на додаток до моночи комбінованої терапії покращує віддалений прогноз захворювання.

6. Глюкокортикоїди (ГК)

ГК мають не лише виражений протизапальний вплив, але й одночасно виявляють хворобомодифікуючі властивості (Kirwan J.R., 1995;

van Everdingen A.A. et al., 2002; Kirwan J.R. et al., 2007). Визнано, що досить успішною є стратегія поєднання ХМАРП із ГК у низьких (<10 мг до еквівалента преднізолону) дозах (Mottonen T. et al., 1999; Svensson B. et al., 2005; Wassenberg S. et al., 2005). Водночас доведено, що досягти більш швидкого покращання стану можна при застосуванні ГК у вищих дозах протягом порівняно короткого терміну (Boers M. et al., 1997). Проте клінічних досліджень, в яких би проводилося порівняння різних режимів дозувань ГК, їх переваг та недоліків, небагато, тому доказова база була розцінена як недостатня. Із врахуванням побічних явищ, які виникають при тривалому застосуванні ГК, визначено, що їх використання має бути нетривалим, а зниження дози — настільки швидким, наскільки це дозволяє клінічна ситуація.

7. Додавання біологічного ХМАРП або перехід на інший синтетичний ХМАРП

Це положення визначило важливість прогностичних маркерів у виборі терапевтичної стратегії. До переліку факторів, які, ймовірно, можуть визначати наслідок, внесено: а) наявність аутоантитіл, зокрема РФ та/чи АЦЦП, особливо у високих титрах; б) висока активність захворювання визначена на основі індексів (DAS, DAS28, Simplified Disease Activity Index, Clinical Disease Activity Index), кількості припухлих суглобів або гострофазових реактивів (СРП, ШОЕ); с) ранній розвиток ерозивних змін. На основі цього експертами визначено, що якщо у пацієнтів не вдалося досягти терапевтичної мети на фоні використання початкової схеми із синтетичними ХМАРП та при відсутності факторів ризику, описаних раніше; вони можуть бути переведені на 3–6 міс на інший синтетичний ХМАРП, один із зазначених у рекомендації 4 з подальшим вирішенням питання щодо доцільності та можливості призначення біологічного ХМАРП. Якщо ж на фоні недостатньої ефективності початкової терапії у пацієнта наявні несприятливі прогностичні фактори, він має розглядатись як кандидат на додаткове отримання біологічного агента в комбінації з синтетичними ХМАРП.

8. Призначення інгібітора ФНП

Це положення впливає із попередньої рекомендації, відображаючи те, що біологічні ХМАРП призначаються при недостатній ефективності початкової терапії синтетичними ХМАРП і мають комбінуватися з МТХ, оскільки саме в цій комбінації доведено є вища ефективність порівняно з монотерапією. Останній факт встановлений результатами порівняльних клінічних досліджень III фази при застосуванні інгібіторів ФНП (Klareskog L. et al., 2004; Breedveld F.C. et al., 2006) та даними II фази клінічних досліджень у разі ритуксимабу та тоцилізумабу (Edwards J.C. et al., 2004; Maini R.N. et al., 2006). У країнах Європи з метою лікування хворих на активний РА схваленими є інгібітори ФНП і тоцилізумаб; а застосування ритуксимабу й абатасепту можливе лише при недостатній ефективності блокувальних ФНП. Хоча це положення може зазнати змін найближчим часом. Варто також відзначити, що засто-

сування анакінри, антагоніста рецептора інтерлейкіну-1, незважаючи на описану клінічну ефективність у окремих хворих на РА, у великих клінічних дослідженнях не продемонструвало високого ступеня ефективності (Cohen S. et al., 2002; Gartlehner G. et al., 2006) і тому не рекомендується її призначення як основного лікарського засобу при РА.

9. Абатасепт, ритуксимаб або тоцилізумаб

Дані одного із рандомізованих клінічних досліджень стали основою для досить вагомої доказової бази, що абатасепт, голімумаб, ритуксимаб або тоцилізумаб ефективні у пацієнтів, в яких недостатньою була ефективність терапії інгібітором ФНП (Genovese M.C. et al., 2005; Cohen S.B. et al., 2006; Emery P. et al., 2008; Smolen J.S. et al., 2009). Ці результати частково підтверджуються даними спостережень, на основі створених реєстрів, що переведення пацієнта з одного інгібітора ФНП на інший є так само ефективним, як і переведення його з інгібітора ФНП на ритуксимаб (Gomez-Reino J.J. Carmona L., 2006; Hürich K.L., 2007; Finckh A. et al., 2010). Комітетом не виявлено рандомізованих клінічних досліджень, в яких би проводилось порівняння між переведенням на різні біологічні агенти, тому переваг будь-якого окремого біологічного засобу не встановлено (Smolen J.S., Weinblatt M.E., 2008).

10. Азатиоприн, циклоспорин А або циклофосфамід

РА може бути рефрактерним до декількох ХМАРП та біологічних агентів, при цьому призводячи до виражених деструктивних змін та непрацездатності (Moreland L.W. et al., 1995; Cohen S.B. et al., 2006; Teng Y.K. et al., 2007; Emery P., et al., 2008). Незважаючи на те що в попередніх рекомендаціях зазначено 4 синтетичних ХМАРП та 9 біологічних агентів, які створюють широкий вибір для терапевтичних рішень, проте все одно відомі випадки розвитку рефрактерності. Саме тому для такої категорії пацієнтів були виділені засоби, які, за даними літератури, мають достатню доказову базу щодо їх клінічної ефективності. Однак слід постійно пам'ятати про ступінь токсичності зазначених засобів, особливо це стосується циклоспорину А та циклофосфаміду, останній препарат має призначатися лише у виняткових ситуаціях. Цілий ряд препаратів не включений до цього переліку, оскільки доказову базу їх ефективності розцінено експертами як недостатню. Це стосується D-пеніциламіну, міноцикліну, такролімусу та хлорамбуцилу.

11. Інтенсивна медикаментозна стратегія

Це твердження підтримує декілька раніше зазначених положень, зокрема доцільності призначення комбінованої терапії, що включає МТХ + ГК або МТХ + біологічний агент, а також ретельний моніторинг і швидку зміну лікування у разі, якщо терапевтичні цілі не досягнуті (Goekoop-Ruiterman Y.P. et al., 2007; Smolen J.S. et al., 2007).

12. Поступове зниження дози біологічного ХМАРП

На сьогодні доволі незрозумілим залишається те, яким чином продовжувати чи припиняти лікування у хворих, які досягли стану ремісії. Даніми ран-

домізованого клінічного дослідження щодо припинення терапії синтетичними ХМАРП у пацієнтів, які досягли ремісії, продемонстровано, що лише 1/3 хворих, які продовжували приймати ХМАРП, мали загострення процесу, на відміну від 2/3, які припинили прийом цих засобів. Варто зазначити, що після припинення прийому ХМАРП досягти стану ремісії було значно важче (ten Wolde S. et al., 1997). Ці дані підтвердилися результатами проведеного метааналізу (O'Mahony R. et al., 2009). У контексті цього питання необхідно розставити декілька важливих акцентів. По-перше, це тривалість ремісії — вона має бути персистуючою, тобто тривати декілька місяців, перед тим, як розпочинати зниження дози синтетичного та/чи біологічного ХМАРП. Більше того, перед зниженням ХМАРП необхідно знизити дозу ГК, як зазначено в рекомендації 6, і при цьому ремісія має залишатися персистуючою. На думку експертів, зниження дози біологічних агентів необхідно проводити повільно, шляхом збільшення інтервалів між введеннями або зниженням дози, водночас прийом синтетичних ХМАРП має продовжуватися. Чіткі часові рамки не визначені у зв'язку із відсутністю достатніх даних, але на думку експертів, персистуючою можна назвати ремісію, яка триває понад 12 міс (O'Mahony R. et al., 2009).

13. Зниження дози синтетичних ХМАРП

Це твердження є продовженням попереднього і описує зокрема те, що зниження дози синтетичних ХМАРП має відбуватися у разі довготривалої ремісії після того, як було припинено прийом ГК та біологічних агентів. Доказова база на підтримку цього твердження відсутня — так само, як і деталі часових рамок, режимів дозування та тривалість інтервалів протягом цього процесу. Таким чином, особливості цієї процедури мають визначатися спільно лікарем і хворим. Існуючі дані досліджень свідчать про збільшення кількості загострень хвороби на фоні зниження чи відміни ХМАРП (ten Wolde S. et al., 1998; O'Mahony R. et al., 2009), тому експертами рекомендується проводити цю процедуру обережно і вкрай виважено, з подальшим ретельним спостереженням.

14. Лікування біологічними агентами у хворих, які раніше не застосовували ХМАРП

Незважаючи на те що в попередніх рекомендаціях біологічні ХМАРП мають призначатися хворим з недостатньою ефективністю терапії синтетичними ХМАРП, на думку експертів, існує реальна потреба у виділенні категорії пацієнтів, у яких біологічні агенти мають розглядатись як терапія першої лінії. Ці пацієнти мають несприятливі прогностичні фактори, включаючи високу активність захворювання чи ранні кістково-деструктивні зміни в суглобах. На сьогодні лише інгібітори ФНП є схваленими для цього контингенту пацієнтів, хоча найближчим часом може бути дозволений прийом і інших біологічних агентів. Варто відзначити, що це твердження мало найнижчий рівень узгодженості (8,0/10) і це стало єдиною рекомендацією, яку відзначили багато ревматологів як таку, що не відповідає їх рутинній практиці та може принципово її змінити.

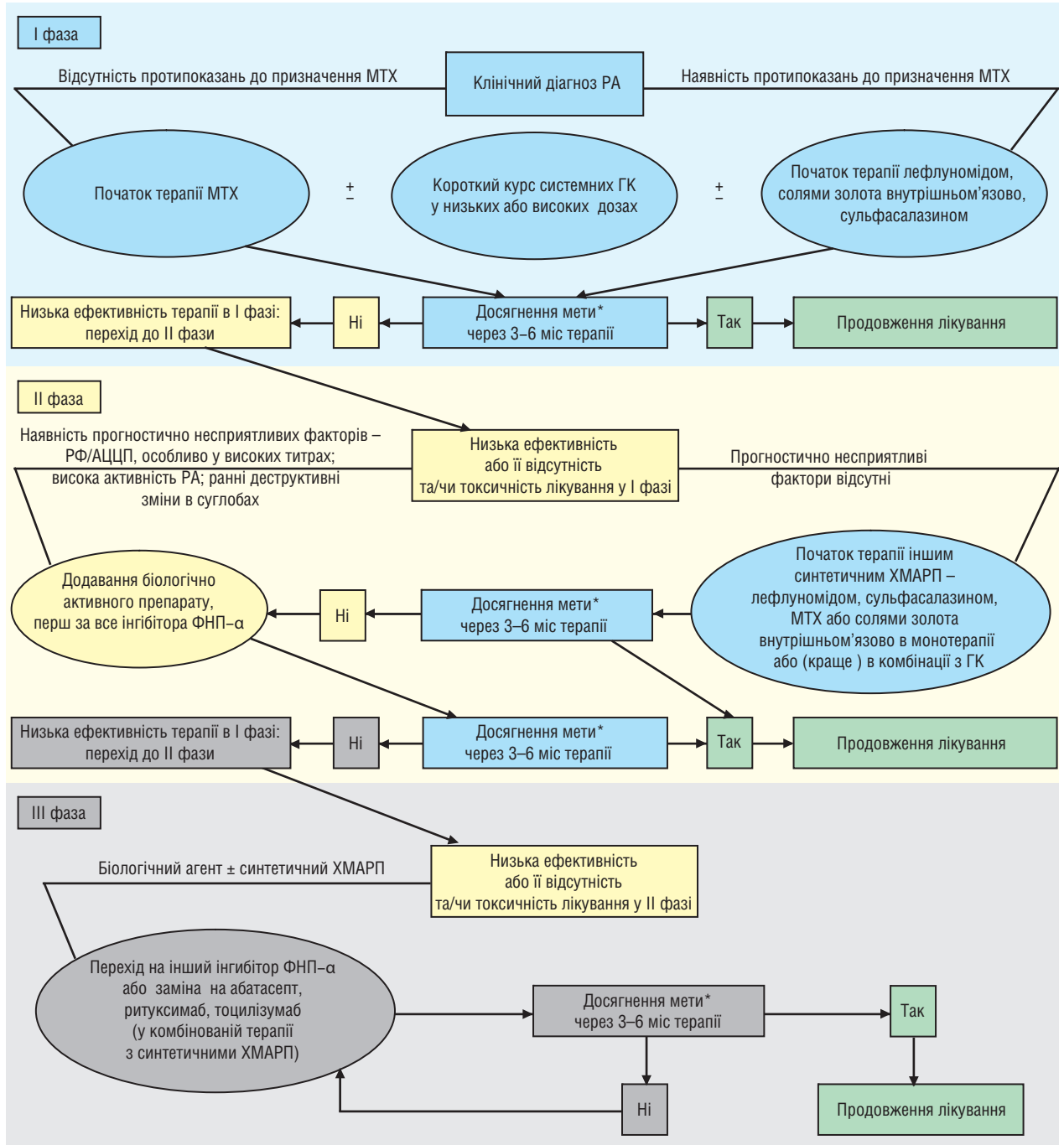
15. Корекція лікування

При призначенні лікарських засобів хворим на РА необхідно враховувати їх профіль токсичності, а також наявність супутньої патології індивідуально у кожного пацієнта. Факторами, які допомагають прийняти правильне рішення щодо початку та корекції терапії, є швидкість прогресування кістково-деструктивних змін або інші прогностичні фактори, особливо якщо кістково-деструктивні зміни наростають, незважаючи на досягнення терапевтичної мети.

Коротко суть викладених рекомендацій та алгоритм терапевтичної тактики у хворих на РА наведено на рис. 2.

ОЦІНКА ТА КОРЕКЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ АРТРИТАМИ

Інша група питань, на які була спрямована увага експертів EULAR — оцінка і корекція кардіоваскулярного ризику у хворих на РА та інші запальні артрити. Цілою низкою досліджень встановлено, що пацієнти із запальним ураженням суглобів характеризуються високим рівнем захворюваності на хвороби серцево-судинної системи, мають високі показники поширення всіх стадій атерогенезу (від ендотеліальної дисфункції до утворення атеросклеротичних бляшок в артеріях), а також підвищений



*Мета терапії – клінічна ремісія, або якщо ремісію неможливо досягти, то низька активність хвороби.

Рис. 2. Алгоритм, оснований на рекомендаціях EULAR, по веденню хворих на РА (адаптовано з: Smolen J.S. et al., 2010)

ризик розвитку інфаркту міокарда і гострого порушення мозкового кровообігу. Таким чином, спираючись на аналіз даних літератури, присвячених вибраному питанню, робочою групою EULAR розроблено і сформовано 10 рекомендацій щодо оцінки серцево-судинного ризику у хворих на РА та інші запальні артрити (анкілозивний спондиліт, псоріатичний артрит) (табл. 3).

Таблиця 3

Рекомендації EULAR щодо контролю серцево-судинного ризику у пацієнтів із запальними артритами (РА, псоріатичний артрит, анкілозивний спондиліт) (Peters M.J.L. et al., 2010)

1	РА має розглядатись як стан, асоційований з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Підвищення ризику пов'язане як із традиційними факторами ризику, так і з наявністю запального стану (категорія B)
2	Для зниження серцево-судинного ризику необхідний адекватний контроль активності захворювання (категорія B)
3	Для всіх пацієнтів з РА оцінка серцево-судинного ризику має проводитися згідно з національними стандартами і виконуватися повторно у разі зміни антиревматичного лікування (категорія C)
4	Моделі оціночних шкал повинні бути адаптовані для пацієнтів з РА шляхом підвищення ризику у 1,5 раза. Це підвищення має проводитися за умови, якщо пацієнт відповідає хоча б одному з нижчезазначених критеріїв (категорія C): <ul style="list-style-type: none"> • тривалість захворювання понад 10 років; • серопозитивність за РФ або АЦЦП; • наявність виражених позасуглобових проявів
5	При використанні шкали SCORE необхідно застосовувати співвідношення загальний холестерин (ХС)/ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)
6	Корекція ризику має проводитися згідно з прийнятими національними настановами (категорія C)
7	Перевага надається призначенню у ролі терапевтичних засобів статинів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокаторів ангіотензину II (категорія C–D)
8	Роль коксибів та більшості НПЗП як факторів серцево-судинного ризику досі остаточно не встановлена і потребує подальшого вивчення. Отже, слід бути досить обережним у призначенні цих препаратів пацієнтам, особливо за наявності вже задокументованого серцево-судинного захворювання або за наявності серцево-судинних факторів ризику (категорія C)
9	ГК мають застосовуватись у можливих максимально низьких дозах (категорія C)
10	Рекомендується припинення тютюнопаління (категорія C)

1. РА має розглядатись як стан, асоційований з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Це також стосується анкілозивного спондиліту та псоріатичного артриту, але доказова база нижча. Підвищення ризику пов'язане як із традиційними факторами ризику, так і з наявністю запального стану

Варто відмітити, що абсолютний ризик смерті від серцево-судинного захворювання вищий у осіб старшого віку і чоловіків, хворих на РА, тоді як відносний ризик — вищий у пацієнтів молодого віку і жіночої статі, які страждають на РА (Kvalvik A.G. et al., 2000; Solomon D.H. et al., 2006). Захворюваність на серцево-судинну патологію у пацієнтів із запальними артритами є також підвищеною, а загальний серцево-судинний ризик є аналогічним, як при цукровому діабеті II типу (van Halm V.P. et al., 2009). Зазначимо, що традиційні фактори ризику лише частка, окрема складова загального серцево-судинного ризику, ключову роль у підвищенні якого відіграє запалення, яке, з одно-

го боку, має важливе значення на всіх стадіях атерогенезу, а з іншого — посилює існуючі традиційні фактори ризику (Ross R. et al., 1999; Sattar N. et al., 2003; Maradit-Kremers H. et al., 2005; Aubry M.C. et al., 2007). Результати цілого ряду досліджень свідчать, що маркери хронічного запалення незалежно асоціюються з рівнями захворюваності та смертності від серцево-судинної патології при РА. Дані щодо анкілозивного спондиліту і псоріатичного артриту порівняно із загальною популяцією є обмеженими, але є аналогічними з такими при РА та асоціюються з підвищенням смертності переважно від хвороб серцево-судинної системи (Peters M.J. et al., 2004).

2. Для зниження серцево-судинного ризику необхідний адекватний контроль активності захворювання (найкраще доведеною є ефективність інгібіторів ФНП та МТХ)

Результатами низки досліджень доведена важливість ролі запалення в посиленні та прискоренні атерогенезу (Nagata-Sakurai M. et al., 2003; Wong M. et al., 2003; Hannawi S. et al., 2007). Ці дані максимально відображають ступінь взаємовідношень між запаленням та атеросклерозом у разі запальних артритів і обґрунтовують важливість їх більш агресивного лікування. Виявлено, що рання та ефективна антиревматична терапія, зокрема із застосуванням інгібіторів ФНП та МТХ, приводить до незалежного зниження серцево-судинного ризику (Symmons D.P. et al., 1998; Choi H.K. et al., 2002; Jacobsson L.T. et al., 2005; van Halm V.P. et al., 2006; Carmona L. et al., 2007; Dixon W.G. et al., 2007; Naranjo A. et al., 2008). Ефективність терапевтичних заходів також сприяє поліпшенню фізичного стану, що, у свою чергу, зумовлює зниження ризику гіпертензії, ожиріння та діабету — визначальних факторів серцево-судинних хвороб.

Лікування МТХ викликає стан гіпергомоцистеїнемії за рахунок зниження рівня фолієвої кислоти (Haagsma C.J. et al., 1999). Гіпергомоцистеїнемія має токсичний вплив на ендотелії, виявляє прокоагулянтні властивості, тому є фактором ризику серцево-судинних захворювань (Clarke R. et al., 1991; van Ede A.E. et al., 2002; Woolf K., Manore M.M. et al., 2008). Саме через загрозу розвитку такого стану абсолютно аргументованою є рекомендація призначати фолієву кислоту хворим на РА, які отримують МТХ, для профілактики зазначеного стану. Проте вплив такого втручання на серцево-судинний ризик остаточно невідомий (Morgan S.L. et al., 1998; Whittle S.L., Hughes R.A., 2004).

3. Для всіх пацієнтів з РА оцінка серцево-судинного ризику має проводитися згідно з національними стандартами і виконуватися щорічно для хворих з анкілозивним спондилітом та псоріатичним артритом. Оцінка ризику має виконуватися повторно у разі зміни антиревматичного лікування (за відсутності затверджених національних настанов рекомендується використання шкали SCORE)

Відповідно до цього твердження і рекомендацій, викладених раніше, всім пацієнтам необхідно що-

річно проводити оцінку серцево-судинного ризику. Водночас у пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком або низькою активністю захворювання ця оцінка може проводитись 1 раз на 2–3 роки. Оцінку серцево-судинного ризику можна легко впровадити як додатковий спосіб обстеження в ході регулярного моніторингу хворих на РА, за рахунок лише додаткового визначення рівня ліпідів (переважно ХС та ЛПВЩ) і вимірювання артеріального тиску.

4. Моделі оціночних шкал повинні бути адаптовані для пацієнтів з РА шляхом підвищення ризику у 1,5 раза. Це підвищення має проводитись за умови, якщо пацієнт відповідає хоча б одному з нижчезазначених критеріїв (категорія С):

- тривалість захворювання понад 10 років;
- серопозитивність за РФ або АЦЦП;
- наявність виражених позасуглобових проявів.

Оскільки всі традиційні фактори ризику вже включені в існуючі моделі оцінки серцево-судинного ризику, важливо ідентифікувати інші фактори, які асоціюються з підвищенням серцево-судинного ризику при РА. Одним із важливих предикторів є тривалість захворювання (цілим рядом досліджень підтверджене підвищення смертності при довшій тривалості процесу) (Gabriel S.E. et al., 2003; Naz S.M. et al., 2008). Серед інших прогностичних маркерів варто виділити серопозитивність за РФ та АЦЦП (Jacobsson L.T. et al., 1993; Goodson N.J. et al., 2005; Farragher T.M. et al., 2008). Також пацієнти з більш тяжким перебігом процесу мають підвищений ризик розвитку серцево-судинного захворювання (Gabriel S.E. et al., 2003; Nicola P.J. et al., 2005; Turesson C. et al., 2007; Farragher T.M. et al., 2008). Таким чином, експертами рекомендовано підвищувати визначений серцево-судинний ризик у 1,5 раза при виявленні 2 із 3 вищеописаних ознак.

5. При використанні шкали SCORE необхідно використовувати співвідношення загальний ХС/ЛПВЩ

Для пацієнтів з активним перебігом запального артриту характерний низький вміст ЛПВЩ, що спричиняє більше за допустиме значення співвідношення загальний ХС/ЛПВЩ, а також високий рівень тригліцеридів (Park Y.B. et al., 1999; Yoo W.H., 2004; Choi H.K. et al., 2005). Відзначимо, що такі несприятливі зміни ліпідного профілю можуть бути наявні навіть за 10 років до дебюту захворювання (van Halm V.P. et al., 2007), спричинюючи підвищення ризику розвитку серцево-судинної хвороби у разі запальних артритів. Застосування хворобомодифікуючого антиревматичного лікування (включаючи ГК та інгібітори ФНП) зумовлює сприятливий вплив на ліпідний профіль за рахунок одночасного підвищення рівня загального ХС, а також ЛПВЩ, знижуючи при цьому їх співвідношення (Munro R et al., 1997; Park Y.B. et al., 2002; Boesr M. et al., 2003; Pora C. et al., 2005; Vis M. et al., 2005; Spanakis E. et al., 2006). На сьогодні саме співвідношення загальний ХС/ЛПВЩ є найбільш стабільним маркером ліпідасоційованого ризику при РА.

6. Коррекція ризику має проводитись згідно з прийнятими національними настановами

Слід зазначити, що доказова база, яка стосується ефектів кардіопротекторних засобів на серцево-судинні кінцеві точки при РА є недостатньою, тому для того щоб скерувати клініцистів у їх вирішенні доцільності застосування того чи іншого засобу, можна лише екстраполювати дані із загальної популяції. Це означає, що модифікація та специфічні втручання, зокрема призначення антигіпертензивних засобів або статинів, мають бути скеровані принципами, прийнятими в загальній популяції. Таке твердження підтримується результатами більшості спостережень та думкою експертів.

7. Перевага надається призначенню у ролі терапевтичних засобів статинів, інгібіторів АПФ та блокаторів ангіотензину II

На сьогодні не опубліковано жодного рандомізованого клінічного дослідження по досягненню серцево-судинних кінцевих точок при використанні статинів або антигіпертензивних агентів у пацієнтів із запальними артритями. Навіть теоретично позитивний вплив може бути припущений на основі наявності у статинів та інгібіторів АПФ потенційних протизапальних властивостей, які можуть здійснювати достовірний клінічний вплив у цілому ряді порушень запальної природи. У рандомізованому клінічному дослідженні щодо ефективності аторвастатину при РА встановлено, що, окрім помірного зниження активності хвороби, вдалося досягти достовірного зниження рівня загального ХС та ЛПНЩ у хворих на РА, які приймали аторвастатин (Baigent C. et al., 2005). Інгібітори АПФ та блокатори ангіотензину II можуть також здійснювати сприятливий вплив на маркери запалення та ендотеліальну функцію у хворих на РА (Martin M.F. et al., 1984; Dagenais N.J., Jamali F. et al., 2005; Tikiz C. et al., 2005; Flammer A.J. et al., 2008).

8. Роль коксибів та більшості НПЗП як факторів серцево-судинного ризику досі остаточно не встановлена і потребує подальшого вивчення. Отже, слід бути досить обережним у призначенні цих препаратів пацієнтам, особливо за наявності вже задокументованого серцево-судинного захворювання або за наявності серцево-судинних факторів ризику

Відомо, що застосування НПЗП та інгібіторів циклооксигенази-2 (коксибів) асоціюється з підвищенням серцево-судинного ризику (Garner S.E., 2005; Volten W.W., 2006). Загальний вплив НПЗП та коксибів на серцево-судинний ризик оцінити досить важко. Оскільки, з одного боку, більшість з них виявляє протромботичні ефекти за рахунок пригнічення активності циклооксигенази-2, а з іншого боку, ці препарати покращують мобільність хворих на РА, яка може здійснювати адекватну противагу протромботичним ефектам (Scheinman J.M., Fendrick A.M., 2005; Goodson N.J. et al., 2009). Отже, оскільки вплив зазначених засобів остаточно не встановлений, потенційний атеротромботичний ризик будь-якого НПЗП чи коксибу має враховуватися при їх призначенні, особливо у пацієнтів з на-

явністю хвороб серцево-судинної системи в анамнезі або за умови наявності серцево-судинних факторів ризику.

9. ГК мають застосовуватись у можливих максимально низьких дозах

ГК можуть впливати на серцево-судинний ризик у двох взаємоконкуруючих напрямках. З одного боку, ГК здатні підвищувати серцево-судинний ризик за рахунок їх небезпечних впливів на рівень ліпідів, зміну толерантності до глюкози, продукцію інсуліну та інсулінорезистентність, рівень артеріального тиску та дисліпідемію (Hallgren R., Verne C., 1983; Boers M. et al., 2003). З іншого боку, ГК можуть знижувати ризик розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань за рахунок пригнічення запалення та парадоксально покращувати толерантність до глюкози і здійснювати позитивний вплив на дисліпідемію. У зв'язку з такими протилежними впливами ГК на ризик серцево-судинних захворювань важливо враховувати основні риси ревматичного захворювання, традиційні фактори ризику перед їх призначенням. Більше того, серцево-судинний ризик вищий у того контингенту хворих, які протягом тривалого часу отримують ГК у високих дозах порівняно з їх тривалим прийомом у низьких дозах (Wei L. et al., 2004).

10. Рекомендується припинення тютюнопаління

На сьогодні відсутня дозаква база на користь того, що тютюнопаління має ключове значення у підвищенні серцево-судинного ризику при РА, але воно однозначно спричинює зростання абсолютно ризику у окремих хворих. Таким чином, експерти рекомендують радити і максимально допомагати пацієнтам припинити курити.

Удосконалення та оптимізація діагностики й терапевтичної тактики РА є надзвичайно актуальним питанням. Широке впровадження наведених рекомендацій дасть можливість своєчасно і в максимально короткий термін встановлювати діагноз РА; вже у дебюті захворювання призначати адекватну, обґрунтовану (з точки зору патофізіології захворювання) терапію, здатну суттєво змінювати перебіг захворювання, викликати тривалу клінічну ремісію та поліпшувати віддалений прогноз захворювання. Незважаючи на своєрідну стандартизацію процедури лікування хворих на РА, рекомендації розроблені так, що дають можливість максимально індивідуалізувати їх залежно від ефективності терапії, а також наявності несприятливих факторів ризику у кожного конкретного хворого. Рекомендації щодо оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів із запальними артритами дають можливість створити стратегічний план шляхів зниження та своєчасної корекції ризику розвитку хвороб серцево-судинної системи.

ЛІТЕРАТУРА

- Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) (2009) Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз (аналітично-статистичний посібник). Київ, 108–121.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, Зовнішторгвидав України, 95–99.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. (2010) 2010 Rheuma-

toid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 1580–1588.

Aletaha D., Funovits J., Breedveld F.C. et al. (2009) Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum.*, 60: 1242–1249.

Aletaha D., Funovits J., Keystone E.C. et al. (2007) Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.*, 56: 3226–3235.

Aletaha D., Smolen J.S. (2006) The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 32: 9–44, vii.

Aletaha D., Smolen J.S. (2002) Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J. Rheumatol.*, 29: 1631–1638.

Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31: 315–324.

Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S. et al. (2007) Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 34: 937–942.

Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366: 1267–1278.

Boers M., Nurmohamed M.T., Doelman C.J.A. et al. (2003) Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 842–845.

Boers M., Verhoeven A.C., Markuse H.M. et al. (1997) Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 350: 309–318.

Bolten W.W. (2006) Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 7–13.

Braun J., Sieper J. (2009) Classification criteria for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatology*, 27(55): S68–S73.

Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. (2006) The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.*, 54: 26–37.

Bukhari M.A., Wiles N.J., Lunt M. et al. (2003) Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum.*, 48: 46–53.

Carmona L., Descalzo M.A., Perez-Pampin E. et al. (2007) All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 880–885.

Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. (2002) Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 359: 1173–1177.

Choi H.K., Seeger J.D. (2005) Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Rheumatol.*, 32: 2311–2316.

Clarke R., Daly L., Robinson K. et al. (1991) Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 324: 1149–1155.

Cohen S., Hurd E., Cush J. et al. (2002) Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 46: 614–624.

- Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al.** (2006) Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.*, 54: 2793–2806.
- Dagenais N.J., Jamali F.** (2005) Protective effects of angiotensin II interruption: evidence for antiinflammatory actions. *Pharmacotherapy*, 25: 1213–1229.
- Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. et al.** (2007) Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.*, 56: 2905–2912.
- Donahue K.E., Gartlehner G., Jonas D.E. et al.** (2008) Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 148: 124–134.
- Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al.** (2004) Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 350: 2572–2581.
- Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al.** (2008) Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*, 372: 375–382.
- Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al.** (2008) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 67(11): 1516–1523.
- Farragher T.M., Goodson N.J., Naseem H. et al.** (2008) Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.*, 58: 359–369.
- Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al.** (2010) Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 387–393.
- Flammer A.J., Sudano I., Hermann F. et al.** (2008) Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 117: 2262–2269.
- Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al.** (2003) Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.*, 48: 54–58.
- Garner S.E., Fidan D.D., Frankish R.R. et al.** (2005) Rofecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (1): CD003685.
- Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al.** (2006) The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J. Rheumatol.*, 33: 2398–2408.
- Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al.** (2005) Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N. Engl. J. Med.*, 353: 1114–1123.
- Gomez-Reino J.J., Carmona L.** (2006) Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res. Ther.*, 8: R29.
- Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al.** (2007) Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 146: 406–415.
- Goodson N.J., Brookhart A.M., Symmons D.P. et al.** (2009) Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 367–372.
- Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.G. et al.** (2005) Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum.*, 52: 2293–2299.
- Haagsma C.J., Blom H.J., van Riel P.L. et al.** (1999) Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 58: 79–84.
- Hallgren R., Berne C.** (1983) Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med. Scand.*, 213: 351–355.
- Hannawi S., Haluska B., Marwick T.H. et al.** (2007) Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res. Ther.*, 9: R116.
- Hyrich K.L., Lunt M., Watson K.D. et al.** (2007) Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.*, 56: 13–20.
- Jacobsson L.T., Knowler W.C., Pillemer S. et al.** (1993) Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum.*, 36: 1045–1053.
- Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al.** (2005) Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 32: 1213–1218.
- Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P. et al.** (2004) Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 363: 675–681.
- Kirwan J.R.** (1995) The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 333: 142–146.
- Kirwan J.R., Bijlsma J.W., Boers M. et al.** (2007) Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD006356.
- Kobelt G., Jönsson B.** (2008) The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: outcome and cost-utility of treatments. *Eur. J. Health Econ.*, 8(Suppl. 2): S95–106.
- Kvalvik A.G., Jones M.A., Symmons D.P.** (2000) Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand. J. Rheumatol.*, 29: 29–37.
- Lacaille D., Anis A.H., Guh D.P. et al.** (2005) Gaps in care for rheumatoid arthritis: a population study. *Arthritis Rheum.*, 53: 241–248.
- Lard L.R., Visser H., Speyer I. et al.** (2001) Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am. J. Med.*, 111: 446–451.
- Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J. et al.** (2006) Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.*, 54: 2817–2829.
- Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al.** (2005) Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.*, 52: 722–732.
- Martin M.F., Surrall K.E., McKenna F. et al.** (1984) Captopril: a new treatment for rheumatoid arthritis? *Lancet*, 1: 1325–1328.
- Morgan S.L., Baggott J.E., Lee J.Y. et al.** (1998) Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J. Rheumatol.*, 25: 441–446.
- Moreland L.W., Sewell K.L., Trentham D.E. et al.** (1995) Interleukin-2 diphtheria fusion protein (DAB486IL-2) in refractory rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. *Arthritis Rheum.*, 38: 1177–1186.
- Möttönen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M. et al.** (1999) Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACO trial group. *Lancet*, 353: 1568–1573.
- Nagata-Sakurai M., Inaba M., Goto H. et al.** (2003) Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial

wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 48: 3061–3067.

Nandi P., Kingsley G.H., Scott D.L. (2008) Disease-modifying antirheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 20: 251–256.

Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. (2008) Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res. Ther.*, 10: R30.

Naz S.M., Farragher T.M., Bunn D.K. et al. (2008) The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.*, 58: 985–989.

Nell V.P., Machold K.P., Eberl G. et al. (2004) Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 43: 906–914.

Nicola P.J., Maradit-Kremers H., Roger V.L. et al. (2005) The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.*, 52: 412–420.

O'Mahony R., Richards A., Deighton C. et al. (2009) Withdrawal of DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* Published Online First: 17 February 2009 doi: 10.1136/ard.2008.10557.

Park Y.B., Lee S.K., Lee W.K. et al. (1999) Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 26: 1701–1704.

Park Y.B., Choi H.K., Kim M.Y. et al. (2002) Effects of anti-rheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am. J. Med.*, 113: 188–193.

Peters M.J.L., Symmons D.P.M., McCarey D. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 325–331.

Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkman B.A. et al. (2004) Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 34: 585–592.

Plosker G.L., Croom K.F. (2005) Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 65: 1825–1849.

Popa C., Netea M.G., Radstake T. et al. (2005) Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 303–305.

Rau R., Herborn G., Menninger H. et al. (2002) Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 41: 196–204.

Rat A.C., Boissier M.C. (2004) Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine*, 71: 518–524.

Rat A.C., Henegariu V., Boissier M.C. (2004) Do primary care physicians have a place in the management of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*, 71: 190–7.

Ross R. (1999) Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 340: 115–126.

Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. (2003) Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 108: 2957–2963.

Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* published online. doi: 10.1136/ard2009.126532.

Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M. et al. (2009) Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 823–827.

Smolen J.S., Weinblatt M.E. (2008) When patients with rheumatoid arthritis fail tumour necrosis factor inhibitors: what is the next step? *Ann. Rheum. Dis.*, 67: 1497–1498.

Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. (2009) Golimumab in pa-

tients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*, 374: 210–221.

Smolen J.S., Sokka T., Pincus T. et al. (2003) A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21(5 Suppl. 31): S209–S210.

Solomon D.H., Goodson N.J., Katz J.N. et al. (2006) Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1608–1612.

Spanakis E., Sidiropoulos P., Papadakis J. et al. (2006) Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J. Rheumatol.*, 33: 2440–2446.

Svensson B., Boonen A., Albertsson K. et al. (2005) Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.*, 52: 3360–3370.

Symmons D.P., Jones M.A., Scott D.L. et al. (1998) Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J. Rheumatol.*, 25: 1072–1077.

ten Wolde S., Breedveld F.C., Hermans J. et al. (1996) Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 347: 347–352.

ten Wolde S., Hermans J., Breedveld F.C. et al. (1997) Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann. Rheum. Dis.*, 56: 235–239.

Teng Y.K., Verburg R.J., Verpoort K.N. et al. (2007) Differential responsiveness to immunosuppressive therapy in refractory rheumatoid arthritis is associated with level and avidity of anti-cyclic citrullinated protein autoantibodies: a case study. *Arthritis Res. Ther.*, 9: R106.

Tikiz C., Utuk O., Pirildar T. et al. (2005) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 32: 2095–2101.

Turesson C., McClelland R.L., Christianson T.J.H. et al. (2007) Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 70–75.

van Dongen H., van Aken J., Lard L.R. et al. (2007) Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 56: 1424–1432.

van der Heide A., Jacobs J.W., Bijlsma J.W. et al. (1996) The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 124: 699–707.

van Ede A.E., Laan R.F.J.M., Blom H.J. et al. (2002) Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 41: 658–665.

van Everdingen A.A., Jacobs J.W., Siewertsz van Reesema D.R. et al. (2002) Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 136: 1–12.

van Halm V.P., Nielen M.M.J., Nurmohamed M.T. et al. (2007) Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 184–188.

van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W. et al. (2006) Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res. Ther.*, 8: R151.

van Halm V.P., Peters M.J., Voskuyl M.J. et al. (2009) Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 1395–1400.

Vis M., Nurmohamed M.T., Wolbink G. et al. (2005) Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 32: 252–255.

Visser K., van der Heijde D. (2009) Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 1094–1099.

Wassenberg S., Rau R., Steinfeld P. et al. (2005) Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 52: 3371–3380.

Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. (2004) Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.*, 141: 764–770.

Weinblatt M.E. (1995) Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 34(Suppl. 2): 43–48.

Weinblatt M.E., Reda D., Henderson W. et al. (1999) Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J. Rheumatol.*, 26: 2123–2130.

Whittle S.L., Hughes R.A. (2004) Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)*, 43: 267–271.

Wong M., Toh L., Wilson A. et al. (2003) Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum.*, 48: 81–89.

Woolf K., Manore M.M. (2008) Elevated plasma homocysteine and low vitamin B-6 status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. *J. Am. Diet. Assoc.*, 108: 443–453.

Yoo W.H. (2004) Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J. Rheumatol.*, 31: 1746–1753.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ СОГЛАСНО ПОСЛЕДНИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕВРОПЕЙСКОЙ АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ (2010)

**В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба,
О.П. Борткевич, Ю.В. Белявская**

Резюме. В статье изложены основные положения рекомендаций Европейской антиревматической лиги, разработанных и опубликованных в 2010 г., посвященных особенностям назначения синтетических и биологических болезньмодифицирующих препаратов больным с ревматоидным артритом; основным подходам к определению и коррекции риска развития болезней

сердечно-сосудистой системы у пациентов с воспалительным артритом. Кроме того, представлены последние классификационные критерии ревматоидного артрита, разработанные совместно экспертами Европейской антиревматической лиги и Американской коллегии ревматологов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, болезньмодифицирующие антиревматические препараты, диагноз, классификационные критерии, сердечно-сосудистый риск.

THE BASIC PRINCIPLES OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS MANAGEMENT ACCORDING TO RECENT EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM RECOMMENDATIONS (2010)

**V.M. Kovalenko, N.M. Shuba,
O.P. Bortkevych, Yu.V. Biliavska**

Summary. The basic principles of European League against Rheumatism recommendations developed and published in 2010, devoted to peculiarities of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs application in patients with rheumatoid arthritis; to main approaches of cardiovascular risk definition and correction in patients with inflammatory arthritis, are presented in the article. In addition, the recent classification criteria of rheumatoid arthritis developed as collaborative initiative of European League against Rheumatism and American College of Rheumatology are described.

Key words: rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, diagnosis, classification criteria, cardiovascular risk.

Адреса для листування:

Коваленко Володимир Миколайович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Тазоцитиниб — многообещающее будущее в лечении псориаза

По материалам pfizer.mediaroom.com;
www.msn.com

Компания «Pfizer Inc.» объявила о том, что ее препарат-кандидат тазоцитиниб (ранее известный под кодом CP-690,550), являющийся пероральным ингибитором белка JAK-киназы, который играет ключевую роль во многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, продемонстрировал эффективность в ходе II фазы клинического исследования с участием пациентов с псориазом.

Всего в исследование были вовлечены 197 пациентов с бляшковидным псориазом, степень которого варьировала от умеренной до тяжелой. Пациенты были рандомизированы на четыре группы: участники трех получали тазоцитиниб в различной дозировке, и одной — плацебо. После 12 нед лечения у 66,7%

пациентов, получавших тазоцитиниб в самой высокой дозе, отмечали не менее чем 75% сокращение остроты и тяжести симптомов этого заболевания. В группах пациентов, получавших препарат в средней и низкой дозе, этот показатель составлял 40,8% и 25% соответственно. В группе плацебо лишь у 2% пациентов отмечали 75% сокращение остроты и тяжести симптомов. Более того, улучшение показателей наблюдали уже на 4-й неделе у пациентов, получавших тазоцитиниб в самых высоких дозах.

В настоящее время стартовала III фаза клинического исследования OPT (Oral Psoriasis Treatment), в котором изучается эффективность тазоцитиниба при хроническом умеренном и тяжелом бляшковидном псориазе. Кроме того, изучается эффективность данного препарата в терапии пациентов с ревматоидным артритом (исследование ORAL), синдромом сухого глаза, болезнью Крона, язвенным колитом и при трансплантации органов.