

Информация для специалистов здравоохранения

Н.Ф. Сорока



# РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Минск 2012

---

## Содержание:

Ревматоидный артрит.....	2 стр.
Возможные причины развития ревматоидного артрита .....	3 стр.
Изменения в суставах при ревматоидном артрите.....	4 стр.
Клинические признаки ревматоидного артрита.....	5 стр.
Диагностика ревматоидного артрита.....	6 стр.
Ревматоидный фактор при ревматоидном артрите.....	8 стр.
Классификация ревматоидного артрита.....	9 стр.
Лечение.....	10 стр.
Новые лекарственные препараты: биологические агенты.....	15 стр.
Актемра (тоцилизумаб).....	16 стр.
Мабтера (ритуксимаб).....	20 стр.
Местная терапия при ревматоидном артрите.....	23 стр.
Методы реабилитационной терапии.....	24 стр.
Список использованной литературы.....	27 стр.
Краткая информация по практическому применению препарата Актемра.....	28 стр.

---

## РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

**Ревматоидный артрит (РА)** – хроническое системное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивного полиартрита. Ревматоидный артрит известен с глубокой древности. Его распространенность среди взрослого населения различных стран составляет 0,5–1,3% (в среднем около 1%). Женщины болеют РА в 3–4 раза чаще мужчин. Пик заболеваемости приходится на пятое десятилетие жизни.

Ревматоидный артрит имеет огромное медико-социальное значение. Это одно из самых инвалидизирующих заболеваний человека. К сожалению, уже через 5 лет от начала болезни примерно 50% пациентов становятся инвалидами. И связано это с объективными и субъективными причинами.

Во-первых, до настоящего времени неизвестна истинная причина РА, а не зная причину болезни, трудно эффективно бороться со страданием. РА относится к группе аутоиммунных заболеваний со способностью к постоянному самоподдерживающемуся течению воспалительного процесса. Эффективные методы борьбы с аутоиммунной патологией также до последнего времени разработаны не были.

Во-вторых, почти у каждого пациента есть ряд причин субъективного характера, что способствует прогрессированию артрита, постепенному нарастанию структурных повреждений все новых и новых суставов. К таким причинам могут быть отнесены: позднее обращение к ревматологу при появлении первых симптомов РА, неправильный прием противоревматических препаратов, несвоевременная замена неэффективных лекарственных средств, полное прекращение приема лекарств в период развития ремиссии заболевания, частое лечение без использования базисных противовоспалительных препаратов, несоблюдение элементарных рекомендаций по режиму и питанию, образу жизни.

И, тем не менее, при ранней диагностике РА, добросовестном, грамотном и эффективном лечении с использованием современных противоревматических препаратов пациенты в течение многих десятков лет сохраняют трудоспособность и социальную активность, а в некоторых случаях на фоне развития ремиссии болезни почти забывают о повседневной боли в суставах. В таких случаях «напоминанием» о болезни служит лишь необходимость регулярного приема лекарственных препаратов для предупреждения обострения РА.

**ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ  
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

До настоящего времени причина возникновения РА не установлена. Наиболее вероятна инфекционная природа заболевания при участии генетических и некоторых внешнесредовых факторов. Определенную роль в развитии РА играют половые гормоны, что подтверждается большей встречаемостью заболевания среди женщин, частым началом заболевания в период климактерических расстройств, а также положительным влиянием беременности на течение РА и его обострением после родоразрешения или прерывания беременности. Роль генетической предрасположенности к РА подтверждена нередким обнаружением антигенов гистосовместимости HLA DR4 и DRw, и более высокой частотой встречаемости артрита среди монозиготных близнецов (12–32%) по сравнению с dizиготными (3,5–9%).

Среди внешнесредовых факторов возникновения этого заболевания в первую очередь предполагается роль инфекции. Классических эпидемиологических доказательств инфекционной этиологии РА нет, но это не исключает ее участия в генетически предрасположенном организме, о чем свидетельствуют результаты исследований на животных. Конкретный инфекционный агент (триггер), способный вызвать РА, до настоящего времени не установлен. В список предполагаемых «агрессоров» занесены парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 6-го типа, вирус Эпштейна – Барр, хламидия, микоплазма.

Многие исследователи склоняются к мысли, что РА может вызывать не один возбудитель, а разные причинные факторы, но дальнейшее развитие болезни происходит по единым аутоиммунным механизмам с определенными особенностями течения артрита.

Предрасполагающими факторами к развитию РА могут быть слабость регуляторных систем организма (одной или нескольких), нарушения функции желез внутренней секреции, центральной нервной системы, обмена веществ. Предрасполагающие факторы как бы готовят почву для начала болезни. Непосредственным толчком к возникновению РА могут быть ангина, грипп, другие простудные заболевания, переохлаждение, роды, травмы, стрессовые ситуации и т.п. Если пациент связывает начало артрита, к примеру, с перенесенной ангиной, то это вовсе не означает, что не будь ангины, не было бы и РА. Артрит мог бы развиваться через некоторое время после другой стрессовой ситуации для организма или даже без видимой причины. Таким образом, для развития РА необходимо наличие комплекса внешних и внутренних факторов, их сочетание у одного пациента, их взаимодействие и взаимовлияние.

## ИЗМЕНЕНИЯ В СУСТАВАХ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Патологический процесс при РА в первую очередь развивается в синовиальных суставах и имеет свои особенности в зависимости от стадии заболевания. Синовит выявляется рано, даже в клинически неизменном суставе. Синовит – это избыточное накопление воспалительной синовиальной жидкости в полости сустава, что клинически проявляется припухлостью сустава, а следовательно, увеличением сустава в объеме, его дефигурацией.

Нарушения в синовиальной оболочке сустава обусловлены иммунологическими процессами. В начальных стадиях процесса строма скудно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, лаброцитами (тучными клетками) и макрофагами. В таком воспаленном суставе много Т-лимфоцитов, как антигензависимых клеток, и В-лимфоцитов, как предшественников плазматических клеток. В-лимфоциты и сами плазматические клетки синтезируют иммуноглобулины непосредственно в тканях суставов (*in situ*).

На ранней стадии имеет место пролиферация кроющих синовиоцитов, имеющих морфологическое сходство с фибробластами. Клетки формируют несколько слоев с очаговыми «частоколом». Встречаются капилляриты и продуктивные васкулиты. На этой стадии выявляется преобладание процессов активного воспаления, что проявляется отеком, полнокровием и очагами фибриноидных изменений в тканях суставов.

Для развернутой стадии артрита характерна картина хронического пролиферативного процесса. При этом отмечаются выраженная гиперплазия и гипертрофия ворсинок.

В процессе развития ревматоидного синовита важное место занимает поражение мелких сосудов (микроциркуляторное русло) – васкулиты и ангиоматоз. В стенках сосудов выявляются отложения иммуноглобулинов. На этой стадии в синовиальной мембране могут формироваться ревматоидные узелки, а в случае присоединения амилоидоза – амилоидные массы.

Особенность позднего периода РА – выраженный ангиоматоз (формирование новых сосудов в зонах хронического воспалительного процесса со скоплением множества разнообразных клеточных элементов), сочетающийся с продуктивными васкулитами и тромбозами. Подобная сосудистая и фиброзная ткань в суставе называется паннусом, и в процессе болезни именно он возрастает в хрящ, разрушая его.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Суставной синдром – ведущий в клинической картине РА. Начало заболевания чаще всего подострое (55–70%), как правило, спровоцированное перенесенной острой инфекцией или обострением хронической, охлаждением, травмой, стрессовой ситуацией.

Развитию артрита часто предшествует продромальный период. За несколько недель или месяцев до начала заболевания у пациента могут наблюдаться немотивированная слабость, усталость, похудание, периодически возникающая боль в суставах (нередко на изменение атмосферного давления), снижение аппетита, повышенная потливость, субфебрильная температура, небольшая анемия, увеличение СОЭ. Уже на этом этапе болезни возможно наличие утренней скованности, особенно в суставах конечностей, которая при активных движениях проходит.

Известны несколько вариантов дебюта РА. В начальном периоде болезни у 1/3 больных отмечают артралгии, усиливающиеся при движении, у 2/3 – симметричный артрит мелких суставов кистей и стоп. Боль и скованность наиболее выражены в утренние часы, постепенно убывая к вечеру. Интенсивность и длительность этих проявлений коррелирует с прогрессированием болезни, сохраняясь при выраженной активности до обеда, а у отдельных больных проходит только к вечеру.

У некоторых пациентов заболевание начинается остро в течение нескольких дней. Артралгии могут сопровождаться такой же резкой болью в мышцах, длительной утренней скованностью, что приводит больного к обездвиженности.

В других случаях РА начинается незаметно с медленного прогрессирования артрита без повышения температуры тела и ограничения движений.

В ранней стадии РА поражение суставов может быть нестойким и самопроизвольно исчезать на несколько месяцев и даже лет. Все же у большинства пациентов наблюдается стойкий полиартрит с прогрессированием воспалительного процесса.

Болезнь начинается, как правило, с поражения вторых-третьих пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставов и суставов запястья, реже – плюснефаланговых. Затем по частоте поражения следуют коленные, плечевые, голеностопные, локтевые. Позднее вовлечение крупных суставов некоторые авторы объясняют более высоким соотношением поверхности синовиальной мембраны к суставному хрящу.

По нашим данным, у 90% заболевших все началось с поражения мелких суставов кистей, у 10% – крупных суставов (коленные, плечевые). Стойкий прогрессирующий полиартрит имел место у 45%, у 60% из них он носил волнообразное течение с периодами ремиссии.

Некоторые суставы в дебюте болезни остаются интактными («суставы исключения» РА) – дистальные межфаланговые суставы, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, проксимальный межфаланговый сустав мизинца.

Ранняя фаза РА характеризуется преобладанием экссудативных явлений в симметрично пораженных суставах кистей с наличием выпота, определяемого по симптому флюктуации, воспалительному отеку периартикулярных тканей, резкой болезненности при пальпации, положительному симптому сжатия кисти.

Вследствие воспаления суставных тканей и рефлекторного спазма мышц резко ограничивается движение в пораженных суставах, что ведет к развитию мышечной атрофии. Артрит сопровождается воспалительным поражением влагалищ сухожилий, чаще разгибателей, реже – сгибателей кисти и стопы.

У 15–20% заболевших в первый год болезни может произойти спонтанное затухание симптомов артрита и развиваться ремиссия болезни. Но у большей части больных процесс принимает прогрессирующий характер с переходом в экссудативно-пролиферативную фазу.

Преобладание пролиферативных процессов в суставных тканях приводит к их утолщению, стойкой плотной или пружинящей припухлости периартикулярных тканей, что вызывает изменение конфигурации суставов, в первую очередь мелких – кистей и стоп, запястья, а также лучезапястных, коленных, локтевых.



## ДИАГНОСТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ранняя диагностика и активно начатая терапия способствуют замедлению разрушения суставов и развитию внесуставных проявлений болезни. Диагноз РА устанавливают по клиническим проявлениям болезни, результатам лабораторных исследований и данных рентгенографии суставов.

Сегодня в мире для скрининговой диагностики используют диагностические критерии, разработанные Американской ревматологической ассоциацией (АРА). В соответствии с этими критериями выделяют 7 признаков, и при наличии у пациента 4 из них ставится диагноз «ревматоидный артрит».

1. Утренняя скованность. Наличие ее в суставах и периартикулярно не менее чем в течение часа после пробуждения.
2. Артрит 3 и более суставов. Припухлость или наличие выпота в суставе продолжительностью не менее 6 недель. Это проксимальные межфаланговые, пястнофаланговые суставы, запястье, локтевые, коленные, голеностопные, плюснефаланговые суставы.
3. Артрит суставов кисти. Припухлость лучезапястных, проксимальных межфаланговых и пястнофаланговых суставов не менее 4 недель.
4. Симметричный артрит. Двустороннее вовлечение суставов (без абсолютной симметрии), указанных в п. 3, в течение 6 недель.
5. Ревматоидные узлы. Подкожные на разгибательной поверхности локтевых костей или околосуставной области, выявляемые врачом.
6. Наличие ревматоидного фактора.
7. Рентгенологические изменения, типичные для РА, в кистях и запястьях, включающие эрозии или костную декальцификацию.

В 2010 году Американским колледжем ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лигой (EULAR) были приняты классификационные критерии РА, где используется бальная оценка симптомов болезни и лабораторных признаков. Пациент, набравший определенное количество баллов может быть классифицирован как больной с ревматоидным артритом. Последнее дает возможность врачу максимально рано начинать активное лечение.

По критериям 1987 г. признаки артрита должны были иметь место не менее 6 недель.

Без клинических проявлений болезни диагноз «ревматоидный артрит» не может быть установлен.

Для РА не существует специфических лабораторных показателей. Однако при лабораторном обследовании выявляется ряд отклонений, которые при сопоставлении с клиническими данными могут оказать помощь в диагностике этого заболевания.

Возможно наличие умеренной анемии. Анемия при РА может быть как следствием хронического воспалительного процесса, так и приема лекарственных препаратов. При активном РА часто встречается тромбоцитоз, механизм которого не совсем ясен.



Формула крови обычно не изменяется, за исключением особых форм РА. Так, для синдрома Фелти характерны лейкопения и нейтропения, а для синдрома Стилла у взрослых – лейкоцитоз со сдвигом влево.

У 90% больных наблюдают повышение СОЭ, четко отражающее активность процесса. Ее кратковременная нормализация может наступить после внутрисуставного введения глюкокортикостероидов, а долговременная свидетельствует о ремиссии процесса. Наличие стойкого повышения СОЭ – неблагоприятный прогностический признак.

В большей степени, чем СОЭ, активность процесса отражает уровень белков острой фазы – С-реактивный белок. Постоянно повышенный уровень С-реактивного белка коррелирует с деструкцией суставов, указывая на неблагоприятное течение РА.

Для подтверждения диагноза и определения местной активности большое значение придается исследованию синовиальной жидкости, которая при РА изменяется, становясь более интенсивной по цвету, мутной, с пониженной вязкостью и рыхлым муциновым сгустком. Количество лейкоцитов в синовиальной жидкости обычно составляет  $5-15 \times 10^9/\text{л}$  в основном за счет нейтрофилов (25–90%). В цитоплазме лейкоцитов обнаруживают включения, похожие на гроздь винограда. Это фагоциты – клетки, содержащие фагоцитированный материал: липоидные или белковые компоненты, иммунные комплексы и др. При РА их достаточно много – 30–40%. Фагоциты встречаются и при других заболеваниях – псориазе, волчанке, инфекционных артритах, подагре, но не в таком количестве. В синовиальной жидкости часто выявляют ревматоидный фактор даже при его отсутствии в сыворотке крови.



### РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Высокое диагностическое значение при РА имеет определение ревматоидного фактора. Его обнаруживают у 85% больных в течение всего периода болезни. На ранних стадиях заболевания ревматоидный фактор может не выявляться или обнаруживаться в низких титрах. Титр ревматоидного фактора резко возрастает при развитии системности процесса и играет неблагоприятную роль в прогностическом отношении. Развитие эрозий в костной ткани также коррелирует с высокими титрами ревматоидного фактора.

У пожилых может быть спонтанная продукция ревматоидного фактора, не имеющего никакого отношения к РА. Ревматоидный фактор может выявляться также при наличии у пациента хронических заболеваний печени, щитовидной железы, при других аутоиммунных ревматических заболеваниях.

Для ранней диагностики РА в последние годы широко используют определение в сыворотке крови циклических антицитрулинированных антител (анти-ЦЦП или в английской транскрипции – анти-ССР). Эти антитела появляются в крови пациента раньше, чем ревматоидный фактор, подчас даже за несколько лет до возникновения клинических проявлений РА. Поэтому сегодня определение анти-ССР имеет особо важное значение на этапе установления диагноза в ранней стадии.

## КЛАССИФИКАЦИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

В зависимости от того, обнаружен или не обнаружен в крови ревматоидный фактор, выделяют 2 клинико-иммунологических варианта: серопозитивный и серонегативный РА. Серонегативный вариант РА имеет свои клинико-лабораторные особенности, к нему отнесен и синдром Стилла у взрослых. В диагнозе отражается также наличие у пациента внесуставных проявлений РА (ревматоидные узелки, васкулиты, поражения легких, сердца, почек и др.).

Характеризуя активность заболевания, выделяют 4 степени: 0 – ремиссия, 1 – низкая, 2 – умеренная, 3 – высокая. Активность заболевания определяют по выраженности боли в суставах и степени их припухлости, длительности утренней скованности, показателях СОЭ (общий анализ крови) и С-реактивного белка (биохимический анализ крови).

В диагнозе отражается и стадия болезни, которую определяют по данным рентгенографии наиболее пораженных суставов. Наиболее информативны рентгенограммы кистей и стоп, коленных суставов. У разных пациентов выраженность рентгенологических изменений в суставах разная: от отсутствия изменений в суставе до его полного разрушения (деструкции).

Принято разделять РА на функциональные классы, включающие способность больного обслуживать себя, заниматься непрофессиональной деятельностью (отдых, спорт, любимые занятия и др.), а также выполнять профессиональные обязанности, но с учетом возраста и пола (учеба, работа, домашнее хозяйство и др.). Выделены 4 функциональных класса:

I – сохранена способность обслуживать себя, заниматься непрофессиональной деятельностью и выполнять профессиональные обязанности;

II – может себя обслуживать и заниматься непрофессиональной деятельностью, но ограничен в своей профессии;

III – может только обслуживать себя;

IV – нуждается в посторонней помощи.

Классификация заболевания необходима врачу для уточнения у конкретного пациента характера течения, активности и стадии патологического процесса, что позволяет лучше определить индивидуальную лечебную тактику. Не бывает двух одинаковых пациентов с одинаковым течением ревматоидного артрита. У каждого своя болезнь: своя активность, стадия, течение, клинические проявления.

## ЛЕЧЕНИЕ

Цель терапии РА – подавление воспалительного процесса в суставах и достижение ремиссии заболевания. В результате устраняется болевой синдром, замедляется деструкция суставов, сохраняется функциональная способность, улучшается качество и продолжительность жизни пациентов.

Для достижения этой цели требуется комплексный подход, включающий как фармакотерапию, так и нефармакологические воздействия – чередование физических занятий и отдыха, физиотерапию, диету, консервативную и ортопедическую хирургию, образование больных и их родственников в отношении самого заболевания и применяемых лекарственных препаратов.

За последние годы произошли существенные изменения во взгляде на сроки начала терапии и выбор фармакологических средств для лечения РА. Это основано на обратимости процесса на ранних стадиях болезни, отсутствии эффекта при использовании паллиативной терапии и значительном успехе при агрессивном лечении на ранних сроках при первых проявлениях суставного синдрома.

Основу лечения РА составляют лекарственные средства. Фармакотерапия включает средства, купирующие симптомы болезни и модифицирующие течение этого заболевания. Это нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды, базисные медленно действующие противовоспалительные препараты и новые лекарственные средства – биологические агенты.

## НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Основной механизм действия НПВП состоит в подавлении активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего 2 изоформы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 – физиологический фермент, играющий роль в поддержании нормального гомеостаза: защите слизистой желудка, функции почек, агрегации тромбоцитов, дифференциации макрофагов. Экспрессия ЦОГ-2 индуцируется различными физиологическими и патологическими стимулами, обеспечивая синтез простагландинов.

НПВП уменьшают выраженность боли и воспаление, но не предупреждают деструктивные процессы в суставах, вызванные провоспалительными цитокинами. Прием этих препаратов может маскировать прогрессирование болезни, а также вызывать тяжелые побочные реакции, в первую очередь желудочно-кровотечение, нарушение функции почек и сердечно-сосудистой системы. К настоящему времени известно несколько десятков НПВП, но для лечения РА предпочтение отдают диклофенаку натрия, кетопрофену, ксефокаму, ибупрофену, напроксену, индометацину, пироксикаму, теноксикаму.

Новый класс НПВП – ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб) более безопасны и рекомендуются больным с наличием факторов риска со стороны желудочно-кишечного тракта. Для больных РА, входящих в группу риска (пожилой возраст, язвенный анамнез, курение, прием глюкокортикостероидов), препараты выбора – ингибиторы ЦОГ-2 или сберегающие ЦОГ-1.

Выбор лучшего НПВП обычно производят эмпирически с учетом индивидуальной чувствительности больного, эффективности препарата, возможности развития побочных эффектов, сочетания с другими средствами, принимаемыми больным. Убедившись в эффективности и хорошей переносимости препарата, его рекомендуют на многомесячный и даже многолетний срок. Доза считается адекватной, если препарат снижает выраженность боли, экссудативный компонент, сохраняет объем движений и качество жизни.

Многие НПВП имеют формы для внутримышечного введения (диклофенак, ксефокам, кетопрофен, мелоксикам и др.) или приема в виде свечей (диклофенак, индометацин, мелоксикам и др.). При внутримышечном введении НПВП или их применении в виде свечей уменьшается раздражающее действие на желудок, улучшается переносимость препаратов.

При длительном приеме НПВП обязателен контроль форменных элементов крови, состояния свертывающей системы, функции почек и особенно слизистых желудка, двенадцатиперстной кишки,

даже если принимающий не предъявляет жалоб, так как проведение эндоскопического исследования (фиброгастроуденоскопии) выявляет «немые» язвы, требующие соответствующей симптоматической терапии.

### **ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ**

К препаратам быстрого противовоспалительного действия относят глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон и метилпреднизолон). При РА назначают глюкокортикостероиды в низких дозах – не более 10 мг в сутки (в пересчете на преднизолон) в качестве длительной поддерживающей терапии или промежуточной терапии до наступления клинического эффекта базисных противовоспалительных препаратов.

Лишь в некоторых клинических ситуациях доза глюкокортикостероидов увеличивается до 20–40 мг/сут. В редких случаях и при РА назначается пульс-терапия сверхвысокими дозами глюкокортикостероидов. Высокие дозы глюкокортикостероидных гормонов требуются лишь для лечения ревматоидного васкулита, синдромов Фелти и Стилла у взрослых. Уже на следующий день после их приема проявляется противовоспалительное действие.

Резкое снижение дозы гормонального препарата или прекращение приема может спровоцировать «синдром отмены». Лишь отсутствие признаков обострения процесса позволяет врачу проводить медленное уменьшение суточной дозы глюкокортикостероидов.

У пациентов с РА часто проводится внутрисуставное введение глюкокортикостероидных гормонов с предварительной эвакуацией синовиальной жидкости. После пункции сустава и введения гормонального препарата быстро и значительно уменьшаются боль и местное воспаление, но данный способ лечения рекомендуется использовать только по показаниям, которые определяет не пациент, а врач.

В период лечения глюкокортикостероидными гормонами необходим периодический контроль уровня сахара в крови, калия, кальция. Желательно ежегодное проведение денситометрии для выявления остеопении/остеопороза. В случае подтверждения такого диагноза в комплексное лечение включают специальные лекарственные средства.

Относительное противопоказание для использования глюкокортикостероидов – язва желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, сахарный диабет, артериальная гипертензия, активные формы туберкулеза, стенокардия, ожирение, остеопороз.

Длительный прием глюкокортикостероидных гормонов, особенно в избыточной дозировке, может вызвать ожирение, повы

шение артериального давления, сахарный диабет, миопатию, остеопороз, недостаточность коры надпочечников. Глюкокортикоиды могут спровоцировать активацию хронического инфекционного процесса (пиелонефрита, туберкулеза, гайморита, холецистита, хронической герпетической инфекции).

### **БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Для снижения активности воспалительного процесса необходимо вмешательство с использованием базисных противовоспалительных препаратов, модифицирующих течение заболевания, в том числе и биологических препаратов. Лучше всего начинать применение таких средств на самых ранних стадиях артрита, постоянно контролировать течение заболевания и при необходимости своевременно менять лечебную тактику.

Только эти лекарственные средства способны существенно влиять на механизмы развития РА и замедлить или затормозить прогрессирование заболевания. По эффективности базисные противовоспалительные препараты сравнительно близки, но отличаются по частоте и характеру побочных действий. Клинический эффект на фоне применения препаратов базисной терапии развивается постепенно, обычно через 1,5–2 мес. от начала приема. Срок приема каждого из препаратов не установлен. Их рекомендуется принимать неопределенно долго: либо до появления неблагоприятных эффектов, требующих отмены препарата, либо при его неэффективности. В случае развития ремиссии РА препараты базисной терапии не отменяются. Их продолжают принимать, несмотря на отсутствие активности процесса. При стойкой ремиссии допускается лишь уменьшение ежедневной дозы.

Среди побочных действий базисных противовоспалительных препаратов зафиксированы диспептические расстройства, изменения сетчатки, миастения гравис, синдром Гудпасчера, гепатит, цитопения, панкреатит, цирроз печени, легочный фиброз, нефропатия, почечная недостаточность, гипертензия, диарея, повышение уровня трансаминаз в крови, инфекция и другие.

**Метотрексат** признан «золотым стандартом» базисной противовоспалительной терапии из-за широты спектра действий. Это наиболее часто используемый базисный препарат в лечении РА. Толерантность к метотрексату не развивается в течение 5 и более лет. Его назначение в дебюте РА позволяет предупредить или замедлить развитие эрозивного процесса.

Низкие дозы метотрексата, используемые в ревматологии, обладают противовоспалительным и иммунодепрессивным действи

ем. Препарат обычно принимают один день в неделю утром и вечером. Еженедельная доза метотрексата – 7,5–25 мг. Нередко врач назначает пациенту стартовую дозу препарата 7,5 мг/нед., и пациент остается длительное время на этой минимальной дозе, не достигая хорошего клинического эффекта. Стартовая доза необходима лишь для оценки переносимости метотрексата, а через 1–2 мес. она должна быть увеличена хотя бы до 10–15 мг/нед. Более высокие дозировки метотрексата применяются реже, т.к. чаще вызывают побочные действия.

Метотрексат может применяться и внутримышечно, в основном по 50 мг 1 раз в месяц с контролем клинических данных и лабораторных показателей.

Метотрексат эффективен при любых вариантах РА, но следует ограничивать его назначение страдающим сахарным диабетом, при наличии признаков почечной или печеночной недостаточности, при сопутствующем гепатите В или С, при низкой концентрации сывороточного альбумина, легочной патологии, пожилым и особенно злоупотребляющим алкоголем.

При приеме метотрексата необходимо следить за уровнем печеночных ферментов, составом периферической крови, анализами мочи (протеинурией) ежемесячно.

**Лефлуномид** является сравнительно новым лекарственным средством в лечении РА. К настоящему времени получены результаты многолетней терапии этим препаратом, свидетельствующие о способности лефлуномида не только купировать воспаление, но и тормозить деструкцию суставов, что сохраняет функциональную способность и позитивно сказывается на качестве жизни пациентов. Сочетание лефлуномида с метотрексатом дает лучший результат, чем метотрексата с сульфасалазином, что обусловлено некоторыми различиями их механизма действия, следовательно, более широким влиянием на патогенез РА.

Среди побочных эффектов, возникающих при лечении лефлуномидом, наиболее значимы боли в верхних отделах живота, отсутствие аппетита, тошнота, понос, повышение уровня печеночных ферментов. Эти явления, как правило, носят обратимый характер при кратковременной отмене препарата или снижении дозы. Отмечены также снижение уровня лейкоцитов в крови, случаи гнездного и полного выпадения волос (алопеция). Один из недостатков лефлуномида – сравнительно высокая цена препарата. Лефлуномид, как и метотрексат, может быть отнесен к препаратам первого ряда для лечения РА.

Лефлуномид назначают по 100 мг в сутки 3 дня подряд, а в последующие дни ежедневно принимают по 20 мг (1 табл.).

**Сульфасалазин** уже достаточно давно используется в лечении РА. Препарат наиболее эффективен на ранних стадиях артрита, при его серонегативном варианте, на фоне наличия в организме хронических очагов инфекции, когда другие базисные препараты либо противопоказаны, либо неэффективны.

Среди побочных действий сульфасалазина наиболее часто встречаются диспептические расстройства: тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боли в верхних отделах живота, поносы. Именно побочные действия ограничивают более частое использование сульфасалазина. Неудобством является и то, что препарат принимается ежедневно по 4 таблетки (2 таблетки утром и 2 таблетки вечером после еды). Для уменьшения побочных действий обычно назначают препарат в постепенно возрастающей дозировке, начиная с 1 таблетки в сутки.

**Аминохинолиновые препараты: гидроксихлорохин (плаквенил)**

Сегодня аминохинолиновые препараты назначают при РА достаточно редко в связи с их невысокой эффективностью. Гидроксихлорохин в основном используют в составе комбинированной базисной терапии, например, при одновременном приеме с метотрексатом или сульфасалазином. В изолированном виде гидроксихлорохин назначают только пациентам с непереносимостью или неэффективностью всех других средств базисной противовоспалительной терапии и при недостовверном диагнозе РА.

**Соли золота: тауредон, аллокрizin**

В настоящее время соли золота как препараты базисной терапии РА потеряли свое значение из-за большого числа побочных эффектов. Сегодня лишь единичные пациенты, получив препарат золота из-за рubeжа, продолжают его введение.

Препараты золота в случае хорошей переносимости способны вызвать длительную и полную клинико-лабораторную ремиссию РА.

### **НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ**

Несмотря на применение базисных противовоспалительных препаратов, даже в высоких дозах и в составе комбинированной базисной терапии, все еще остается немало пациентов с недостаточным ответом на такую терапию, с проявлением токсичности базисных препаратов или имеющих противопоказания для того или иного метода терапии. В связи с этим и возникла потребность в применении принци



пильно новых препаратов с иным механизмом действия и другим профилем потенциальной токсичности. В XXI веке в арсенале ревматологов появились новые перспективные препараты – биологические агенты, или антицитокиновые препараты. Действие этих препаратов очень целенаправленное, они блокируют отдельные цитокины или клетки, способные вызвать воспалительный процесс или разрушение хрящевой ткани. Эти лекарства создаются генно-инженерным путем с использованием современных высоких технологий.

Вследствие значительной эффективности биологические препараты получают все большее распространение в лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, болезни Крона и некоторых других заболеваний. Правда, применение биологических агентов требует одновременного проведения поддерживающей терапии базисными противовоспалительными препаратами.

В клинических испытаниях показана высокая эффективность блокатора альфа-фактора некроза опухоли (инфликсимаб), растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли (этанерсепт), рекомбинантных моноклональных антител к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб-Актэма), моноклональных антител против CD20 рецепторов В-лимфоцитов (ритуксимаб-МабТера).

На последних препаратах, зарегистрированных в Беларуси, остановимся подробнее.

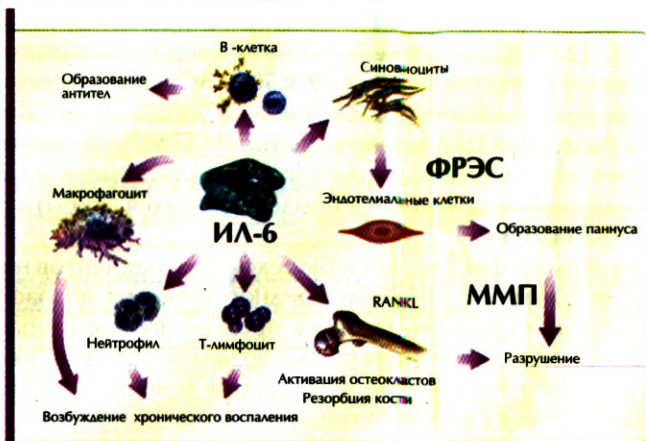
### АКТЭМА (ТОЦИЛИЗУМАБ)

**Актэма (тоцилизумаб):** рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG<sub>1</sub>.

Актэма ингибирует ИЛ-6 - провоспалительный цитокин, который в наибольших количествах содержится в ревматоидной синовиальной оболочке и является основным возбудителем хронического воспаления и аутоиммунной реакции.

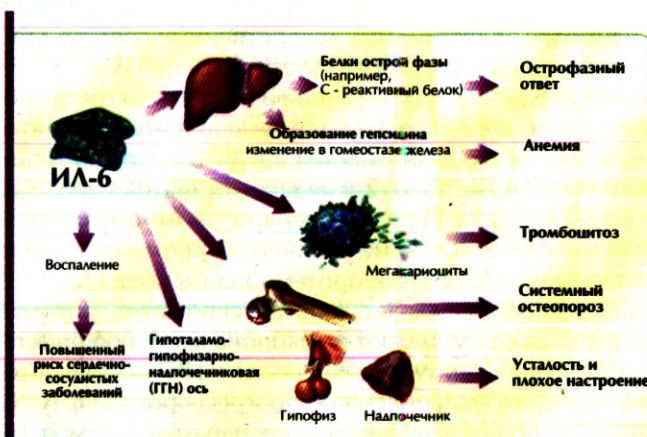
ИЛ-6 образуется различными типами клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, играет ключевую роль в развитии воспаления, сопровождающего РА, на местном (рис.1) и системном (рис.2) уровнях. ИЛ-6 вовлечен в разнообразные физиологические процессы, такие как активация Т-клеток, стимуляция секреции иммуноглобулинов, индукция синтеза белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 также играет роль в патогенезе некоторых заболеваний, в том числе воспалительных, остеопороза и новообразований.

Рис. 1. Действие ИЛ-6 в суставах



ММП = матриксная металлопротеиназа, RANKL = лиганд рецептора активатора ядерного фактора κВ, FcγR3 = фактор роста эндотелия сосудов. Источник: Дайер Дж. М., Чой Э. Rheumatology, 2010, 49:16.

Рис.2. Действие ИЛ-6 на организм



Источник: Дайер Дж. М., Чой Э., Rheumatology 2010; 49:19.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Эффективность препарата АКТЕМРА в отношении улучшения объективных и субъективных признаков РА была оценена в пяти рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых исследованиях III фазы. Во все исследования включали пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет, с активным РА, диагностированным в соответствии с критериями Американской Коллегии Ревматологов (ACR). Пациенты на момент включения в исследования

имели минимум 8 болезненных и 6 припухших суставов.

Во всех пяти исследованиях III фазы пациенты, получавшие препарат АКТЕМРА (в дозе 8 мг/кг), демонстрировали значимо более высокую частоту ответов ACR20, ACR50 и ACR 70 через 6 месяцев терапии по сравнению с контрольной группой. В исследовании AMBITION было показано превосходство АКТЕМРЫ (в дозе 8 мг/кг) над метотрексатом в режиме монотерапии. Длительный и выраженный ответ на лечение отмечен и в продолжающихся открытых расширенных исследованиях.

При этом эффект терапии был схожим у пациентов независимо от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, этнической принадлежности, а также предшествующей терапии или стадии заболевания. Ответ на терапию возникает быстро (уже на 2-й неделе), усиливается в течение всего курса лечения и сохраняется более 18 мес. Ремиссия ревматоидного артрита на фоне лечения Актемрой через 6 месяцев (24 недели) достигается более чем у 30% пациентов, через год терапии (52 недели) – у каждого второго пациента, а через 2 года (104 недели) терапии ремиссии по показателю DAS28 достигают 2 из 3 пациентов. Актемра сегодня является одним из лучших и наиболее эффективных лекарственных средств для лечения больных ревматоидным артритом.

Актемра приводит к увеличению показателя гемоглобина, его наибольшее увеличение отмечается у пациентов с хронической анемией, связанной с ревматоидным артритом. Средний показатель гемоглобина увеличивается ко 2-й неделе и остается в пределах нормы в течение всех 24 недель. Терапия препаратом Актемра обеспечивает быстрое и устойчивое снижение уровней острофазовых показателей: С-реактивного белка, СОЭ и сывороточного амилоида А.

Актемра останавливает прогрессирование патологических изменений в суставах и улучшает функциональный профиль пациента. При приеме препарата Актемра отмечалось на 81% более интенсивное подавление рентгенографического прогрессирования, у 8 из 10 пациентов (83%), прошедших лечение препаратом Актемра, не наблюдалось прогрессирования патологических изменений в суставах.

Актемра в настоящее время с успехом применяется и при системном ювенильном идиопатическом артрите (сЮИА) с 2-х летнего возраста. В 2012 г. Актемра для применения в детской клинической практике будет зарегистрирована и в РФ. Педиатры-ревматологи получат современное средство для лечения этого хронического прогрессирующего заболевания.

Результаты исследования III фазы TENDER показали, что по истечении 3-х месяцев лечения препаратом Актемра у 85 % пациентов сЮИА, по сравнению с 24% пациентов, получавших плацебо,

отмечалось уменьшение объективных и субъективных признаков заболевания на 30% (ответ ACR30 при ЮИА) и отсутствовала лихорадка, основная характерная особенность сЮИА. 70 % процентов детей достигли ответ ACR70 и 37 % ответ ACR90. Помимо значимого улучшения ответа ACR при ЮИА, после 3-х месяцев лечения почти у двух третей пациентов не было сыпи.

### **ДОЗЫ И СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ**

Лечение должны проводить специалисты, имеющие опыт в диагностике и лечении ревматоидного артрита.

Рекомендуемая доза препарата составляет 8 мг/кг массы тела (но не менее 480 мг) и вводится каждые 4 недели. После разведения Актемра вводится внутривенно капельно в течение 1 часа. Препарат следует разводить до конечного объема 100 мл стерильным апирогенным 0,9%-ным (9 мг/мл) раствором натрия хлорида для инъекций с соблюдением правил асептики.

В равновесном состоянии эффективный период полувыведения для Актемры при применении в дозе 8 мг/кг один раз в 4 недели уменьшается при снижении концентрации в интервалах между введением от 14 до 8 дней.

### **ИНСТРУКЦИЯ ПО РАЗВЕДЕНИЮ**

Перед использованием концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения необходимо убедиться в отсутствии в нем взвешенных частиц и изменении его цвета. Пригодны к использованию только прозрачные или опалесцирующие бесцветные или светло-желтого цвета растворы, не содержащие взвешенных частиц.

Из инфузионного пакета, содержащего 100 мл 0,9%-ного стерильного апирогенного раствора натрия хлорида (9 мг/мл), в асептических условиях удаляют объем раствора, эквивалентный объему концентрата Актемры, соответствующему рассчитанной для пациента дозе. Из флакона набирают необходимое количество концентрата Актемры (из расчета 0,4 мл концентрата на кг массы тела пациента) и вводят его в инфузионный пакет объемом 100 мл. В результате конечный объем раствора должен составлять 100 мл. Для перемешивания раствора необходимо осторожно перевернуть инфузионный пакет, избегая вспенивания. Флакон с препаратом Актемра предназначен только для однократного использования. Неиспользованный остаток препарата или загрязненные материалы утилизируют.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АКТЕМРА**

Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

## МАБТЕРА (РИТУКСИМАБ)

**Ритуксимаб** (торговое название препарата – Мабтера) – химерное моноклональное антитело к CD20 рецепторам В-лимфоцитов, которое избирательно подавляет клетки, экспрессирующие CD20 антиген.

**Мабтера** уже давно применяется для лечения неходжкинских лимфом. В мире препарат получили более 700000 больных [Cohen S. et al. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2739-2806]. Сегодня Мабтера зарегистрирована в США и Европе для лечения и ревматоидного артрита, особенно при неадекватном ответе пациентов на применение блокаторов альфа-фактора некроза опухоли. По этому показанию Мабтеру применяют внутривенно капельно двумя инфузиями по 1 г (с премедикацией внутривенными глюкокортикостероидами) с интервалом в 2 нед.

Мабтера замедляет прогрессирование деструкции суставов у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии ингибиторами альфа-фактора некроза опухоли (ремикеид). Мабтера замедляет прогрессирование структурных изменений в суставах независимо от выраженности клинического эффекта [Keystone E. et al. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 9Suppl. 9: S542 (Abstract 1307)].

Современный перевод пациентов на терапию Мабтерой после применения ремикеида позволяет достичь лучшего терапевтического эффекта [Kremer J.M. et al. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (Abstract Fr10133)].

### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ МАБТЕРЫ

Флаконы с Мабтерой следует хранить при температуре от 2°С до 8°С вдали от прямых солнечных лучей. Флаконы нельзя замораживать или встряхивать. Не использовать после истечения указанного на упаковке срока хранения.

Соблюдение необходимого температурного режима очень важно. Отдельные пациенты покупали Мабтеру за рубежом. Доставляли ее в Беларусь без холодильника, и после инфузии пациенты не получили никакого клинического эффекта. А деньги, и немалые, были уплачены. Мабтера должна храниться только в холодильнике.

### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ МАБТЕРЫ

Мабтеру назначают больным ревматоидным артритом в виде внутривенной инфузии в дозе 1000 мг. Каждый пациент должен получить 2 инфузии препарата по 1000 мг в 1-й и 15-й день. Продолжительность каждой инфузии составляет не менее 4 часов.

В странах, где пациенты самостоятельно оплачивают лечение Мабтерой, разработана схема применения препарата с целью индукции ремиссии заболевания по 500 мг дважды. Последующие инфузии

Мабтеры проводятся не через определенный промежуток времени, а при появлении первых симптомов клинического обострения болезни.

Перед каждой инфузией рекомендуется применение своеобразной премедикации – внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 125 или 250 мг за 30 минут до начала введения Мабтеры. Внутривенное введение глюкокортикостероидных гормонов позволяет значительно уменьшить количество инфузионных реакций. Дозу глюкокортикоидов выбирают с учетом массы тела пациента, активности патологического процесса, склонности пациента к аллергическим реакциям.

Мабтеру нельзя вводить струйно!

### **КРИТЕРИИ НАЧАЛА ТЕРАПИИ МАБТЕРОЙ**

До начала лечения врач должен определить конкретную цель терапии для каждого пациента. Врач должен иметь опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, в том числе и биологическими препаратами. Основная цель лечения пациентов с РА Мабтерой – снижение выраженности симптомов, в первую очередь боли, скованности и утомляемости, предупреждение инвалидизации, улучшение двигательной активности и качества жизни. Наилучшим образом этим целям соответствует достижение показателей минимальной активности или ремиссии заболевания.

Пациенты, которым показано лечение, должны иметь активное заболевание не менее умеренной степени активности.

К настоящему времени нет данных о значительном повышении риска инфекций или других серьезных осложнений у больных, которые начали получать Мабтеру.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МАБТЕРЫ**

1. Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши.

2. Острые инфекционные заболевания.

3. Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

С осторожностью Ритуксимаб применяют при:

- дыхательной недостаточности в анамнезе;

- хронических инфекциях.

Не следует применять Мабтеру при беременности и в период кормления грудью

### **ИНФУЗИЯ МАБТЕРЫ**

Перед инфузией пациент должен быть предупрежден о потенциальном риске инфузионных реакций. При появлении во время инфузии какой-либо нежелательной симптоматики следует немедленно сообщить об этом медицинскому персоналу. Обязательным является проведение внутривенного вливания метилпреднизолона в дозе 125 мг или 250 мг за полчаса до инфузии Мабтеры.

Инфузию Мабтеры проводят при тщательном наблюдении за состоянием пациента, наличии в кабинете комплекта для оказания неотложной помощи и реанимационного оборудования.

### **Первая инфузия Мабтеры (1-й день лечения)**

Первая инфузия мабтеры должна продолжаться не менее 4–6 ч.

### **Вторая инфузия Мабтеры (14–15-й день лечения)**

## **ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОСТРЫХ ИНФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ**

При применении Мабтеры у любого пациента возможно возникновение инфузионных реакций. Их появление объясняют высвобождением цитокинов или других химических медиаторов в ответ на введение в организм чужеродного вещества. Как препарат белковой природы Мабтера может вызывать реакции анафилактического типа.

Инфузионные реакции у пациента могут проявляться в виде кожного зуда, лихорадки, кожных высыпаний (обычно крапивницы), озноба, повышения температуры тела, дрожи, чихания, ангионевротического отека, першения в горле, кашля, бронхоспазма, падения (чаще) или повышения артериального давления. В большинстве случаев перечисленные инфузионные реакции выражены в легкой или умеренной степени. Инфузионные реакции тяжелой степени возникают редко (менее чем у 1% пациентов с РА).

При повторных инфузиях Мабтеры количество инфузионных реакций уменьшается.

В плацебоконтролируемых исследованиях после первой инфузии Мабтеры острые инфузионные реакции у пациентов возникали в 15% случаев (в группе плацебо – в 5%). После второго введения препарата инфузионные реакции отмечались у 2% пациентов и у 2% в группе плацебо.

## **СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАБТЕРЫ**

Назначение мабтеры более чем у 60 пациентов в дозе по 500 мг дважды свидетельствует, что легкий инфузионный синдром в период 1-й инфузии возникал у 16% пациентов и проявлялся в виде головокружений, головной боли, снижения артериального давления, одышки, сонливости, субфебрилитета.

Переносимость 2-й инфузии Мабтеры была гораздо лучшей. Инфузионный синдром, не требующий отмены препарата, наблюдался лишь у 6,5% пациентов.

При возникновении инфузионной реакции в период введения Мабтеры (в зависимости от характера, типа и выраженности реакции) необходимо уменьшить скорость введения препарата или прекратить инфузию, дать пациенту жаропонижающие, антигистаминные средства, в некоторых случаях – кислород, при необходимости ввести повторно

внутривенно капельно метилпреднизолон в дозе 125 мг или 250–500 мг.

В случае тяжелой инфузионной реакции введение Мабтеры прекращают и в соответствии с показаниями проводят симптоматическую терапию (глюкокортикоидные гормоны, адреналин, бронходилататоры, вазопрессорные препараты, кислород, растворы для внутривенных инфузий и др.).

В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию Мабтеры можно возобновить, уменьшив скорость введения препарата до 50–100 мг/час.

### **НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТОМ ПОСЛЕ ИНФУЗИИ МАБТЕРЫ**

После завершения инфузии Мабтеры за пациентом должно проводиться наблюдение. В первые двое суток ежедневно утром и вечером измеряют температуру тела. На следующий день после инфузии выполняют общие анализы крови и мочи. Пациента осматривает лечащий врач.

Пациент должен знать о возможных симптомах, которые могут возникнуть в первые дни после инфузии Мабтеры. Клинический эффект от введения Мабтеры обычно развивается через 16 недель после первой инфузии.

Если через 4 мес. после введения Мабтеры улучшения состояния пациента не произошло, то надеяться на улучшение в последующие недели не приходится.

### **МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Особое значение при наличии явных противопоказаний к системному применению НПВП приобретает местная терапия, к которой относят внутрисуставное введение глюкокортикостероидов и местное применение НПВП в виде мазей, гелей и кремов. Помимо большей безопасности этого метода, необходимо отметить возможность уменьшить на этом фоне дозу НПВП, принимаемых внутрь или парентерально.

При местном накожном назначении НПВП в мягких тканях непосредственно под местом нанесения создаются терапевтические концентрации препарата, а в общий кровоток поступает незначительное его количество, что позволяет практически избежать системных неблагоприятных эффектов.

Среди препаратов для местной наружной терапии при РА известны почти все НПВП: гели или мази, кремы, содержащие диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, индометацин и др. Достаточно



популярными среди пациентов с РА в амбулаторных условиях являются компрессы 50%-ного раствора димексида с противовоспалительными гелями (мазями). Димексид оказывает небольшое обезболивающее и противовоспалительное действие, к тому же он значительно увеличивает проницаемость кожи для лекарств, применяемых в составе компрессов.

При наличии припухлости суставов может использоваться метод внутрисуставного введения глюкокортикостероидов длительного действия – препаратов бетаметазона, метилпреднизолона и триамцинолона (дипроспан, депо-медрол, кеналог). Эффективность такого вида терапии во многом зависит от квалификации врача, выполняющего процедуру. При чрезмерно частом введении глюкокортикоидов в полость сустава возможно негативное влияние последних на метаболизм хряща.

## МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

При РА широко используют физиотерапевтические методы, лечебную физкультуру, массаж, рефлекс- и психотерапию, назначение которых должно быть индивидуальным с учетом активности процесса, выраженности функциональной недостаточности, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний. Чем ниже активность патологического процесса, тем более широко могут назначаться методы реабилитационной терапии.

При выраженном обострении артрита показаны изометрические (статические) упражнения в положении лежа или сидя. Для четырехглавой мышцы бедра необходимо делать не менее трех максимальных сокращений в день продолжительностью 5–6 секунд и паузой 20–21 секунда. Помимо изометрических упражнений в пораженном суставе следует использовать кинезотерапию (лечение движением) для здоровых суставов с целью сохранения в них максимального объема движений. Вытяжение и упражнения с грузом в этой стадии противопоказаны.

Больным с выраженным болевым синдромом или синовитом может быть назначено ультрафиолетовое облучение (эритемные дозы), инфракрасная лазеромагнитотерапия, ультрафонофорез гидрокортизона, криотерапия (лечение холодом). Воздействие проводят на 2–3 наиболее пораженных суставах по 6–10 процедур на каждый.

При снижении активности процесса рекомендуют изометрические упражнения и для улучшения координации движений. Прежде чем приступить к увеличению амплитуды движения в суставе необхо

димо подготовить к этому мышечный аппарат, для чего проводят активные упражнения на растяжение мышц сгибателей и укрепление разгибателей. Рекомендуется также кинезотерапия, которую следует делать на полу или кушетке. В этой стадии обязательна трудотерапия.

Помимо физических факторов, используемых при обострении РА, назначают и другие физиотерапевтические процедуры: низкочастотные импульсные токи, диадинамические токи Бернара, интерференционные токи. При назначении ультразвука следует учитывать тепловой эффект, который может усилить жалобы и уменьшить результат лечения.

При снижении воспалительной активности или ее отсутствии, наличии у больных артралгий, пролиферативных изменений в суставах, мышечных контрактур в комплекс восстановительного лечения включают ультрафонофорез анальгина или индуктотермию (слаботепловые дозы), теплолечение с применением аппликаций озокерита, парафина, грязей (37–40°C). При мышечной атрофии используют электростимуляцию мышц с применением импульсных токов низкой частоты (синусоидальные, модулированные, диадинамические и др.), криолечение. Возможно проведение электрофореза с анальгетиками, медью, йодом, литием.

Для шейного отдела позвоночника предпочтительнее изометрические упражнения. До кинезотерапии следует проводить электро- и термопроцедуры с целью достижения обезболивающего эффекта путем расслабления мышц и улучшения циркуляции.

Физические упражнения являются средством лечения ревматоидного артрита. Если выполнять их регулярно, они могут помочь преодолеть боль и тугоподвижность, поддерживать силу и гибкость суставов. Они также улучшают кровообращение.

Упражнения для больного ревматоидным артритом должны стать привычкой. Каждое упражнение повторяют 5–10 раз и выполняют их 1–2 раза в день.

Выполняя упражнения, дыхание не задерживают. Медленно делают вдох и выдох.

Поддерживающая терапия заключается в полноценном ночном сне (8–10 ч), частых перерывах на отдых в дневное время и покое для пораженных суставов. Рекомендуется делать специальные упражнения на сохранение размаха движений и для предотвращения потери функции мышц. Физиотерапевты подбирают комплекс упражнений строго индивидуально. Кроме того, прикладывание тепла расслабляет мышцы и снимает боль.

В начальном периоде заболевания, когда не отмечается значительных нарушений функций суставов, роль ревмоортопеда может состоять в обучении больного основам профилактики типичных суставных деформаций. Важное место при этом занимает лечение положением. Для коррекции сгибательных контрактур, подвывихов пальцев в пястнофаланговых суставах необходимо выработать у пациента постоянный самоконтроль за правильной коррекцией кисти в выгодном физиологическом положении. Во время сна рекомендуется надевать на кисти и предплечья ортезы – особые приспособления, изготовленные из полимерных материалов, которые удерживают суставы в правильной физиологической позиции. Такие приспособления сегодня можно приобрести в специальных магазинах без особых проблем. И любой врач-ревматолог подскажет пациенту, какой ортез предпочтительнее в конкретной ситуации.

С целью первичной профилактики сгибательной контрактуры коленного сустава больного ориентируют на то, чтобы он спал или отдыхал на достаточно жесткой постели, не пользовался валиками, подушками, подкладываемыми в подколенную область для облегчения боли. Длительное согнутое положение коленного сустава ведет к сгибательной деформации.

Необходимо проводить лечебную физкультуру, направленную на укрепление четырехглавой мышцы бедра. В первую очередь это подъемы выпрямленной ноги в положении лежа. Можно также использовать ортезы для коленных суставов, удерживающие их в выпрямленном положении. Временная иммобилизация с помощью ортезов уменьшает боль.

В далеко зашедшей стадии РА, при наличии выраженного болевого синдрома или значительном нарушении функции крупных суставов возможно протезирование тазобедренных, коленных суставов и межфаланговых суставов кистей.

Таким образом, сегодня комплексная терапия РА с применением современных лекарственных препаратов, методов реабилитационной терапии позволяет у многих пациентов достичь главной цели – вызвать полную клиническую ремиссию заболевания. И к этой цели должны стремиться каждый ревматолог и каждый пациент.

**Список использованной литературы:**

1. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39:723–731.
2. Saag KG, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762–784.
3. 3. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;
4. 46:328–346.1. RoACTEMRA Summary of Product Characteristics. F. Hoffmann-La Roche, 2010.
5. Dayer J-M, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology*. 2010;49:15-24.
6. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:473-488.
7. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:88-96.
8. Bergman GJD, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:425-441.
9. Kremer J, Fleischmann R, Brzezicki J, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improves physical function, and increases DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: the LITHE study [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 3):122.

## Определите массу тела пациента и рассчитайте дозу препарата АКТЕМРА®

Доза препарата АКТЕМРА® рассчитывается с учетом массы тела каждого пациента. Найдите массу тела пациента в таблице, чтобы определить соответствующую дозу препарата.

Если доза препарата уже была рассчитана до дня проведения инфузии, измерьте массу тела больного еще раз, чтобы убедиться в том, что она не изменилась со времени первоначального расчета. В случае если масса тела пациента изменилась, рассчитайте дозу еще раз.

### Доза 8 мг/кг

Масса тела (кг)	Доза (мг)	Доза (мл)	Комбинации флаконов
≤60	480	24.0	1 + 1
62	496	24.8	1 + 1 + 1 + 1 + 1
64	512	25.6	1 + 1 + 1 + 1 + 1
66	528	26.4	1 + 1 + 1
68	544	27.2	1 + 1 + 1
70	560	28.0	1 + 1 + 1
72	576	28.8	1 + 1
74	592	29.6	1 + 1
76	608	30.4	1 + 1 + 1 + 1 + 1
78	624	31.2	1 + 1 + 1 + 1
80	640	32.0	1 + 1 + 1 + 1
82	656	32.8	1 + 1 + 1
84	672	33.6	1 + 1 + 1
86	688	34.4	1 + 1 + 1 + 1 + 1
88	704	35.2	1 + 1 + 1 + 1 + 1
90	720	36.0	1 + 1 + 1 + 1 + 1
92	736	36.8	1 + 1 + 1 + 1
94	752	37.6	1 + 1 + 1 + 1
96	768	38.4	1 + 1
98	784	39.2	1 + 1
100	800	40.0	1 + 1
102	816	40.8	1 + 1 + 1 + 1 + 1
104	832	41.6	1 + 1 + 1 + 1 + 1
106	848	42.4	1 + 1 + 1
108	864	43.2	1 + 1 + 1
110	880	44.0	1 + 1 + 1
112	896	44.8	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1

**Доза препарата АКТЕМРА® составляет 8 мг/кг (что соответствует 0,4 мл концентрата для приготовления инфузионного раствора на 1 кг массы тела)**

Для расчета дозы препарата в мг:

**масса тела пациента (кг) x 8 (мг/кг) = доза препарата АКТЕМРА® (мг)**

Для расчета объема необходимого количества препарата в мл:

**масса тела пациента (кг) x 0,4 (мл/кг) = доза препарата АКТЕМРА® (мл)**











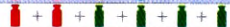










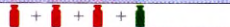




Для пациентов с массой тела менее 60 кг расчет по массе тела не производится.

Поэтому минимальная рекомендованная доза составляет 480 мг.

После расчета дозы выберите комбинацию флаконов препарата АКТЕМРА®, которая наиболее соответствует потребностям Вашего пациента. Препарат АКТЕМРА® доступен во флаконах с 3 различными дозировками:

 флаконы 400 мг (20 мл)     флаконы 200 мг (10 мл)     флаконы 80 мг (4 мл)

## Доза 8 мг/кг

Масса тела (кг)	Доза (мг)	Доза (мл)	Комбинации флаконов
114	912	45.6	
116	928	46.4	
118	944	47.2	
120	960	48.0	
122	976	48.8	
124	992	49.6	
126	1008	50.4	
128	1024	51.2	
130	1040	52.0	
132	1056	52.8	
134	1072	53.6	
136	1088	54.4	
138	1104	55.2	
140	1120	56.0	
142	1136	56.8	
144	1152	57.6	
146	1168	58.4	
148	1184	59.2	
150	1200	60.0	
152	1216	60.8	
154	1232	61.6	
156	1248	62.4	
158	1264	63.2	
160	1280	64.0	
162	1296	64.8	
164	1312	65.6	

## Приготовьте все необходимые материалы

### Вам потребуются:

- Препарат АКТЕМРА® комнатной температуры
- Шприцы и иглы
- Инфузионная система
- Два инфузионных пакета 0,9% раствора натрия хлорида по 100 мл
- Внутривенный катетер
- Марля
- Жгут
- Перчатки
- Спирт/салфетки для протирания

## Выполните исходные оценки

Проведите исходное обследование пациента, чтобы убедиться в том, что он достаточно здоров для проведения инфузии. Показатели жизненно важных функций включают:

- Артериальное давление
- Температуру
- Пульс
- **Выясните у пациента следующие вопросы:**
- Принимает ли он другие лекарственные препараты? К ним относятся лекарства, отпускаемые по рецепту и без рецепта, витамины и препараты из трав
- Принимает ли он другие препараты для лечения ревматоидного артрита, такие, как метотрексат, этанерсепт, адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, абатасепт и анакинра?
- Является ли пациентка беременной, может быть беременна, планирует беременность или кормит грудью?
- Есть ли у пациента инфекция и получает ли он лечение по поводу этой инфекции? Пациент перенес в прошлом или страдает в настоящее время гепатитом или любым заболеванием печени? Есть ли в анамнезе язва желудка или дивертикулит?
- Планирует ли пациент хирургическое вмешательство или операция уже назначена? Проводилась ли накануне вакцинация (например, против гриппа) или, возможно, она запланирована? Получает ли пациент лечение по поводу высокого уровня холестерина?
- Имеются ли у пациента злокачественное новообразование, сердечно-сосудистые факторы риска, такие как повышенное артериальное давление, повышенные уровни холестерина или нарушение функции почек умеренной или тяжелой степени?

## Подготовьтесь к инфузии

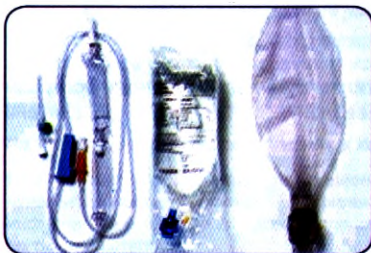
Препарат АКТЕМПА® не следует вводить через одну и ту же инфузионную систему вместе с другими препаратами. Исследования физической или биохимической совместимости для оценки совместного введения препарата АКТЕМПА® с другими лекарственными средствами не проводились.

Инфузионный раствор готовится медицинским работником с соблюдением правил асептики. Объем инфузионного раствора составляет 100 мл. Правила приготовления инфузионного раствора:

- Из инфузионного пакета, содержащего 100 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида, удалите объем раствора, эквивалентный объему препарата АКТЕМПА®, который необходим для введения дозы, назначенной пациенту
- Медленно добавляйте концентрат препарата АКТЕМПА® из каждого флакона в инфузионную емкость. Чтобы перемешать раствор, необходимо аккуратно перевернуть инфузионный пакет, избегая вспенивания раствора
- Перед использованием инфузионного раствора необходимо убедиться в отсутствии в нем видимых частиц и изменении цвета. Использовать для разведения следует только флаконы, содержащие прозрачную или слегка опалесцирующую, бесцветную либо светло-желтую и не содержащую видимых частиц жидкость
- При хранении препарат АКТЕМПА® следует держать в холодильнике при температуре 2-8°C. Полностью разбавленный раствор перед введением должен иметь комнатную температуру. Инфузионный раствор может храниться при температуре 2-8°C (если разбавлен под контролем в надлежащих асептических условиях) в течение периода до 24 часов и должен быть защищен от воздействия света. Концентрат препарата не содержит консервантов, поэтому не следует использовать его остаток во флаконах
- После окончания работы шприц и иглу следует утилизировать в контейнер для острых отходов

## Подготовьте пациента к инфузии

- Ответьте на любые вопросы, которые могут возникнуть у пациента
- Соедините инфузионную систему с инфузионным пакетом
- Подготовьте инфузионную систему и вставьте катетер
- Введение препарата АКТЕМПА® не требует премедикации





## **Начало проведения инфузии препарата АКТЕМРА**

**Инфузию следует проводить в течение 1 часа с использованием инфузионной системы. Никогда не следует вводить препарат в/в струйно или болюсно.**

Перед инфузией проинформируйте пациента о возможных реакциях гиперчувствительности. Большинство реакций возникают в ходе инфузии или в течение 24 часов после инфузии. Тяжесть реакций может варьировать от легкой до тяжелой степени.

- Легкие и умеренные реакции включают:
  - гипертензию
  - головную боль
  - кожные реакции, такие как сыпь, зуд и крапивница
- Тяжелые реакции включают:
  - анафилаксию
- В ходе инфузии внимательно наблюдайте за пациентом для выявления каких-либо реакций гиперчувствительности. Если Вы считаете, что у пациента развилась инфузионная реакция, немедленно прекратите инфузию
- После окончания инфузии в инфузионную систему следует добавить 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида для дополнительного контроля того, что весь препарат введен пациенту



После завершения инфузии удалите катетер и утилизируйте все материалы должным образом, обработайте и перевяжите место введения и проверьте показатели жизненно важных функций пациента.

## ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

### **Как следует хранить флаконы с препаратом АКТЕМРА®?**

Препарат АКТЕМРА® следует хранить в холодильнике при температуре 2–8°C. Не замораживать. Защищайте флаконы от воздействия света путем хранения в оригинальной упаковке до момента использования.

### **Какие флаконы препарата АКТЕМРА® доступны?**

Препарат АКТЕМРА® производится во флаконах с 3 различными дозировками: 400 мг (20 мл), 200 мг (10 мл) и 80 мг (4 мл). Поскольку доза препарата АКТЕМРА® рассчитывается с учетом массы тела пациента, для подбора правильной комбинации флаконов для каждого пациента Вам могут потребоваться все 3 вида флаконов с разными дозами.

### **Нужна ли премедикация?**

Перед введением препарата АКТЕМРА® премедикация не требуется. Лучше начинать инфузию с 0,9% раствора натрия хлорида (1-2 минуты), чтобы избежать возможных нежелательных реакций на введение иглы, а так же для профилактики вазовагальных реакций.

### **Как подготовить препарат АКТЕМРА® для инфузии? Какие растворители можно использовать?**

Концентрат препарата АКТЕМРА® для приготовления раствора для в/в инфузии должен быть разбавлен до объема 100 мл с соблюдением правил асептики следующим образом:

- Из инфузионного пакета, содержащего 100 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида, удалите объем раствора, эквивалентный объему препарата АКТЕМРА®, который необходим для введения дозы, назначенной пациенту
- Медленно добавьте концентрат препарата АКТЕМРА® из каждого флакона в инфузионную емкость. Чтобы перемешать раствор, необходимо аккуратно перевернуть инфузионный пакет, избегая вспенивания раствора
- Хотя при хранении препарат АКТЕМРА® следует держать в холодильнике, полностью разбавленный раствор перед введением должен быть доведен до комнатной температуры
- Перед использованием инфузионного раствора необходимо убедиться в отсутствии в нем видимых частиц и изменении цвета. Использовать для разведения следует только флаконы, содержащие прозрачную или слегка опалесцирующую, бесцветную либо светло-желтую и не содержащую видимых частиц жидкость
- После окончания работы шприц и иглу следует утилизировать в контейнер для острых отходов

### **Какова должна быть продолжительность инфузии?**

Препарат АКТЕМРА® вводится в течение 1 часа. Инфузию следует проводить с использованием инфузионной системы, никогда не следует вводить препарат в/в струйно или болюсно.

### **Как следует хранить разбавленный раствор? Какова стабильность препарата АКТЕМРА®?**

Полностью разбавленный раствор препарата АКТЕМРА® может храниться при температуре 2-8°C (если приготовлен под контролем в надлежащих асептических условиях) в течение периода до 24 часов и должен быть защищен от воздействия света. Концентрат препарата АКТЕМРА® не содержит консервантов, поэтому не следует использовать его остаток во флаконах.

### **На что следует обращать внимание в ходе инфузии?**

Внимательно наблюдайте за пациентом для выявления каких-либо реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию. Большинство реакций возникают в ходе инфузии или в течение 24 часов после инфузии. Тяжесть реакций может варьировать от легкой до тяжелой степени.

- Легкие и умеренные реакции включают:
  - гипертензию
  - головную боль
  - кожные реакции, такие как сыпь, зуд и крапивница
- Тяжелые реакции включают:
  - анафилаксию

**Какие типы побочных эффектов и реакций могут возникать в ходе инфузии или после нее, и как часто они возникают?**

К наиболее частым побочным эффектам при использовании препарата АКТЕМРА® относятся инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, преходящее повышение артериального давления, сыпь и головокружение.

Нежелательные явления, связанные с инфузией (явления, возникающие в ходе инфузии или в течение 24 часов после нее) отмечались у 6,9% пациентов, получавших препарат АКТЕМРА® в дозе 8 мг/кг в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), и у 5,1% пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПВП. Явления, отмеченные в ходе инфузии, преимущественно включали эпизоды гипертензии. Явления, отмеченные в течение 24 часов после инфузии, включали головную боль и кожные реакции (сыпь, крапивница). Эти явления не ограничивали возможности лечения.

**Как часто следует контролировать показатели жизненно важных функций пациента?**

Определяйте показатели жизненно важных функций перед и после каждой инфузии.

**Что делать в случае, если пациенты не могут запланировать инфузию точно через 4 недели?**

Препарат АКТЕМРА® следует вводить один раз каждые 4 недели.

## **АКТЕМРА®**

### **Информация по безопасности**

#### **Показания**

Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами

#### **Противопоказания**

Гиперчувствительность

Активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез)

Беременность и период кормления грудью

#### **Инфекции**

Не следует начинать лечение препаратом АКТЕМРА® пациентам с активными инфекционными заболеваниями. При развитии серьезных инфекций терапия должна быть прервана до устранения инфекции. Следует соблюдать осторожность при использовании препарата АКТЕМРА® у пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (например, при дивертикулите, сахарном диабете).

Следует проявлять особую осторожность с целью раннего выявления серьезных инфекционных заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом, получающих биологические препараты, поскольку признаки или симптомы острого воспаления могут быть стерты, в связи с подавлением реакций острой фазы. Пациентов необходимо проинструктировать о немедленном обращении к врачу при любых симптомах, свидетельствующих о появлении инфекции, с целью своевременной диагностики и назначения необходимого лечения.

#### **Реакции гиперчувствительности**

Приблизительно у 0,3% пациентов отмечались серьезные реакции гиперчувствительности, связанные с инфузией препарата АКТЕМРА®. В случае развития анафилактической реакции при введении препарата АКТЕМРА®, следует иметь все необходимое для неотложной терапии.

#### **Активные заболевания печени и печеночная недостаточность**

Следует проявлять осторожность у пациентов с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью, поскольку терапия препаратом АКТЕМРА®, особенно одновременно с метотрексатом, может быть ассоциирована с повышением активности печеночных трансаминаз.

#### **Повышение уровней печеночных трансаминаз**

В ходе клинических исследований препарата АКТЕМРА® часто отмечалось транзиторное повышение уровней печеночных трансаминаз легкой и умеренной степени без прогрессирования до поражения печени. Добавление потенциально гепатотоксичных препаратов (например, метотрексат) к тоцилизумабу приводило к увеличению частоты повышения активности ферментов.

При рассмотрении вопроса о начале лечения препаратом АКТЕМРА® у пациентов с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 1,5 x верхняя граница нормы (ВГН) следует соблюдать осторожность. У пациентов с начальным уровнем АЛТ или АСТ > 5 x ВГН проводить лечение не рекомендуется.

Уровни АЛТ и АСТ следует контролировать каждые 4-8 недель в первые 6 месяцев лечения, и каждые 12 недель в последующем. При повышении уровней АЛТ или АСТ > 3-5 x ВГН, подтвержденном повторными тестами, лечение препаратом АКТЕМРА® следует прекратить. Когда печеночные трансаминазы у пациента снизятся до уровней менее 3 x ВГН, лечение препаратом АКТЕМРА® можно возобновить в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг.

#### **Гематологические отклонения**

При лечении препаратом АКТЕМРА® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП отмечалось снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов. У пациентов, которые до этого получали лечение ингибиторами ФНО, риск нейтропении может быть повышен.

При рассмотрении вопроса о начале лечения препаратом АКТЕМРА® у пациентов с низким уровнем нейтрофилов или тромбоцитов (абсолютное число нейтрофилов < 2 x 10<sup>9</sup>/л или количество тромбоцитов менее 100 x 10<sup>3</sup>/ккл) следует соблюдать осторожность. У пациентов с абсолютным

числом нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  или количеством тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{мкл}$  проводить лечение не рекомендуется.

Мониторинг количества нейтрофилов и тромбоцитов следует проводить в течение 4-8 недель после начала терапии, а в последующем - согласно стандартной клинической практике.

#### **Липидные показатели**

У пациентов, получавших препарат АКТЕМРА®, отмечалось повышение липидных показателей, включая повышение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов. У большинства пациентов индекс атерогенности не повышался, а повышение уровня общего холестерина эффективно контролировалось гиполипидемическими препаратами.

Определение уровня липидов следует проводить в течение 4-8 недель после начала терапии препаратом АКТЕМРА®. Лечение пациентов следует проводить согласно стандартам коррекции гиперлипидемии.

#### **Иммунизация**

Не следует проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией препаратом Актемра®, поскольку безопасность подобного сочетания не установлена.

#### **Комбинированное лечение с ингибиторами ФНО**

Опыт применения препарата АКТЕМРА® вместе с ингибиторами ФНО и другими биологическими препаратами для лечения ревматоидного артрита отсутствует. Применять препарат АКТЕМРА® вместе с другими биологическими препаратами не рекомендуется.

#### **Нежелательные явления**

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (возникшими у  $\geq 5\%$  пациентов, получавших препарат АКТЕМРА® в виде монотерапии или в комбинации с БПВП) были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, гипертензия и повышение уровня АЛТ.

**Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®**