

УДК 616.72-002.77-085.276 :612.017.1

К ВОПРОСУ О «ЗОЛОТОМ СТАНДАРТЕ» В БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.И. Дубиков, Ж.В. Бондарева, Л.А. Левашева, Е.А. Борисенко

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы фактора некроза опухоли, инфликсимаб, метотрексат.

PROBLEM OF THE 'GOLD STANDARD' IN BIOLOGICAL THERAPY OF RHEUMATIC DISEASES

A.I. Dubikov, Zh.V. Bondareva, L.A. Levasheva, E.A. Borisenko
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. The history of discovery, learning and contemporary data on the efficacy of genetically engineered drugs from the class of inhibitors of tumor necrosis factor are shown. Due to high efficacy these medicines are widely used in the treatment of such serious diseases as rheumatic arthritis, rheumatoid spondylitis, psoriasis, Crohn's disease, etc. The spectrum of adverse effects of inhibitors of tumor necrosis factor is less than that of other classes of drugs, and in a number of positions is not different from the population one. Some diseases, such as spondyloarthritis group, have no alternative effective treatment of tumor necrosis factor inhibitors. Can these drugs claim to be the 'gold standard' in the treatment of rheumatic diseases? The authors express their point of view on this issue.

Keywords: *rheumatic arthritis, inhibitors of tumor necrosis factor, infliximab, methotrexate.*

Pacific Medical Journal, 2015, No. 4, p. 17–20.

Революции в лечении хронических заболеваний случаются редко. Как правило, они связаны с внедрением в практику принципиально новых классов лекарственных препаратов, кардинально меняющих прогноз и качество жизни больных. Неудивительно, что подобного рода лекарства становятся «золотым стандартом» в терапевтических алгоритмах, разработанных для определенных болезней. Обращаясь к появлению в арсенале врача-ревматолога биологических противовоспалительных препаратов, разумно задать вопрос: являемся ли мы свидетелями революции в лечении ревматических заболеваний? Ни у кого не вызовет сомнения положительный ответ, и он не нуждается в доказательствах, которых за последнее десятилетие накоплено более чем достаточно. Между тем, группа биологических препаратов пополняется новыми поступлениями, и сейчас на очереди стоят более 500 молекул-кандидатов, что обещает геометрическую прогрессию прироста этой группы [1, 2, 4, 11, 12, 21, 23, 29].

Смена эпох настойчиво диктует необходимость определения «золотого стандарта» среди генно-инженерных агентов. Прежде чем дать ответ, логично было бы разобраться в критериях самого понятия «золотой стандарт». В толковых словарях русского языка искомый термин отсутствует. Лишь только в «Википедии» – свободной энциклопедии, «которую может редактировать каждый», дается определение золотого стандарта в монетарной системе и филателии.

Дубиков Александр Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ТГМУ; e-mail: aihavlad@online.vladivostok.ru

Таким образом, довольно устойчивое и часто употребляемое в медицине словосочетание, не имеет строго определения. В этой ситуации разумно было обратиться к отдельной трактовке слов «золотой» и «стандарт». «Золотой» в пятом пункте словарной статьи Большого толкового словаря русского языка под ред. С.А. Кузнецова определяется как «прекрасный, замечательный, очень хороший». Там же – толкование понятия «стандарт»: «Типовой образец, которому должны удовлетворять вещи, предметы, явления по размерам, форме, качеству. О том, что является общепринятым, на что равняется остальное». Поэтому строгих критериев лексемы «золотой стандарт» не существует. Очевидно, неслучайно, оценивая роль метотрексата, как «золотого стандарта» в лечении больных с ревматоидным артритом (РА), Jonathan Kay и Rene Westhovens назвали свою статью «Метотрексат: золотой стандарт без стандартизации» [20]. Так какие же критерии могут лечь в основу этого определения применительно к биологическим противовоспалительным препаратам? Нам представляется целесообразным деление всех критериев на теоретические, исторические, практические (эффективность, безопасность, стоимость).

К теоретическим критериям необходимо отнести и обоснование ведущей роли цитокинов в патогенезе РА и других ревматических заболеваний. Несомненно, роль фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) была обоснована на достаточно солидном научном фундаменте, что и привело к появлению первой группы биологических препаратов, направленных против этой молекулы [8, 16, 17]. Первым терапевтическим препаратом, блокирующим эффекты ФНО- α , оказался инфликсимаб («Ремикейд»), в настоящее время очень широко используемый не только в ревматологии, но и других областях медицины (гастроэнтерология, дерматология, офтальмология). Одобрение для его применения при РА было получено в 1999 г., почти одновременно с одобрением этанерцепта (растворимого рецептора р75 ФНО). Первые наблюдения эффективного применения инфликсимаба были проведены в Институте Кеннеди в Лондоне, где он вначале был известен как антитела сА2, позже – авакин и еще позднее – как инфликсимаб [15]. Следовательно, исторически пальма первенства использования в биологической терапии на широкой основе принадлежит, безусловно, группе антагонистов ФНО- α . Согласно ряду рекомендаций [7, 26], именно ингибиторы ФНО- α остались «первой линией» биологической терапии РА, особое место среди которых занял пионер научно-практического прорыва в ревматологии – инфликсимаб.

Широкий диапазон показаний к применению инфликсимаба (РА, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, псориаз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, рецидивирующие увеиты у больных анкилозирующим спондилитом) обеспечили надолго самый пристальный интерес ученых и практикующих ревматологов, дерматологов, гастроэнтерологов к этому препарату. Так, было показано, что помимо непосредственного связывания ФНО- α , он способен существенно снижать содержание интерлейкина-6 при РА [9]. Подавление инфликсимабом биологической активности интерлейкина-6 в организме сопровождается угнетением пролиферации активированных В-лимфоцитов и синтеза иммуноглобулинов, а также противовоспалительным действием за счет влияния на активацию молекул адгезии и хемотаксиса лейкоцитов одновременно со снижением активности синовиальных фибробластов и остеокластов, лежащей в основе дегенерации хряща и резорбции костной ткани. Кроме того, известно, что при РА инфликсимаб понижает содержание «наивных» В-лимфоцитов в циркулирующей крови [27]. Широкий спектр влияния в последующие годы нашел убедительные научные подтверждения эффективного лечебного применения инфликсимаба.

Наиболее крупным испытанием инфликсимаба было длительное многоцентровое двойное слепое исследование ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant therapy). Не углубляясь в подробности [19, 23, 24], отметим наиболее важные результаты. Впервые было показано, что у больных РА, резистентных к обычному базисному препарату (метотрексат), добавление антицитокинового средства приводило к увеличению частоты положительных результатов в три раза. Особенно важным, на наш взгляд, стал факт, что у больных, лечившихся инфликсимабом в сочетании с метотрексатом, прогрессирование суставной деструкции полностью отсутствовало независимо от клинического эффекта терапии [22]. Трудно переоценить подобный эффект лечения, особенно в рамках современной трактовки важности структурных изменений, определяющих качество жизни, функциональную способность и прогноз для больных РА. Что интересно, применение инфликсимаба в клинической практике оказалось таким же эффективным, как в специальных клинических испытаниях этого препарата со строгими критериями отбора пациентов. Отечественные исследователи подтвердили это [5].

В связи с вышеизложенным особое внимание привлекают возможности раннего назначения данного препарата с перспективой добиться ремиссии РА до развития необратимых последствий заболевания. Исследование ASPIRE (Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of RA of Early Onset) наглядно показало, что при раннем РА результаты комбинированного назначения инфликсимаба и метотрексата существенно превосходят результаты монотерапии метотрексатом – как по рентгенологическим, так и по клиническим показателям [28].

Детальный анализ различных стратегий терапии раннего (до 2 лет) РА был проведен в исследовании BEST (датский акроним для Behandeling-Strategieën), которое продолжается и до настоящего времени (идет 10-й год исследования). Схема лечения с использованием комбинации инфликсимаба и метотрексата показала наилучший клинический эффект, а половина пациентов этой группы смогли отменить инфликсимаб и сохранить низкий уровень активности болезни при продолжении лечения только метотрексатом [18]. По прошествии 6 лет с начала этого исследования представлялось интересным провести анализ эффективности и возможности наступления безлекарственной (!) ремиссии при различных стратегических подходах к лечению РА. Такой анализ был представлен N.B. Klarenbeek et al. [21] на очередной конференции Американского колледжа ревматологов в 2009 г. в Филадельфии. Максимальный процент больных, имевших показатель DAS<1,6 (ремиссия), оказался в группе лиц, получавших инфликсимаб с метотрексатом (55%). В этой же группе доля пациентов с безлекарственной ремиссией была наибольшей – 19%! Показатель функциональной способности HAQ у этих пациентов был наиболее низким из всех групп наблюдения (0,56). Скорость рентгенологической прогрессии при всех режимах лечения статистически не отличалась, но в абсолютном выражении была более низкой у лиц, получавших инфликсимаб с метотрексатом.

Свое первенство инфликсимаб вновь подтвердил, когда на основании данных ASPIRE была разработана модель оценки риска быстрого рентгенологического прогрессирования, согласно ей больные, которым лечение было начато традиционными препаратами, имели повышенный риск быстрого прогрессирования РА по сравнению с теми, кому сразу было назначено интенсивное лечение. С помощью такой модели можно выделить группу пациентов с низким прогнозируемым риском прогрессирования, у которых монотерапия метотрексатом достаточно эффективна, а также больных с развившимся в этих условиях патологическим процессом. Данная модель является инструментом для выявления пациентов с быстро прогрессирующим РА, дающим возможность раннего начала интенсивной терапии инфликсимабом и метотрексатом [13]. Особое значение оценка прогрессирования рентгенологических изменений приобретает именно в свете широкого применения генно-инженерных биологических препаратов (в частности ингибиторов ФНО- α) в России, к особенностям которых следует отнести способность подавлять эрозивный процесс при РА.

Безусловно, вопросы безопасности любого лекарства определяют возможность его включения в «золотой стандарт» терапии того или иного заболевания, и в силу своего первенства инфликсимаб снискал на этом поприще славу препарата сравнения. Лечение инфликсимабом у многих пациентов сопровождается побочными эффектами. Наиболее часты инфузионные реакции, возникающие во время введения или вскоре после него. Однако значительная часть этих побочных

реакций не требует отмены лечения. Среди побочных эффектов нередко встречается развитие инфекций – как правило, нетяжелых. Описывались также более серьезные бактериальные заболевания (пневмония, эндокардит, сепсис), но они были редкими. По данным регистра биологических препаратов Британского ревматологического общества, риск возникновения серьезных инфекций при применении инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба и небиологической базисной терапии не различается [10].

Особое внимание среди инфекций привлекает туберкулез. В эксперименте показана защитная роль ФНО- α по отношению к микобактерии. Вопросам безопасности лечения инфликсимабом, в том числе при эскалации дозы, было посвящено исследование START (A Randomized, Double-blind Trial of the Safety of Anti-TNF Chimeric Monoclonal Antibody [Infliximab] in Combination with Methotrexate Compared to Methotrexate Alone in Subjects with Rheumatoid Arthritis on Standard Disease-modifying Antirheumatic Drug Background Therapy). К 22-й неделе приема инфликсимаба в дозе 3 мг/кг массы тела частота серьезных инфекционных осложнений не отличалась от таковой у пациентов, получавших только метотрексат (соответственно, по 1,7%). К 54-й неделе количество больных, у которых было зарегистрировано хотя бы одно инфекционное осложнение, составило в группе лиц, получавших метотрексат, 11,8%, а в группе, принимавшей инфликсимаб в дозе 3 и 10 мг/кг массы тела – 16 и 16,3%, соответственно.

Пневмония, абсцесс и туберкулез доминировали здесь среди инфекционных осложнений [30]. Поскольку ФНО- α играет важную роль в опосредовании воспалительного ответа и модулирует клеточный иммунитет, вышеперечисленные факты становятся понятными и требуют грамотного подхода при определении степени риска назначения инфликсимаба. Необходимо строгое соблюдение правил скрининга на активный и латентный туберкулез у всех больных перед назначением и в процессе лечения инфликсимабом. Тем не менее эти побочные эффекты являются класс-специфическими для группы антагонистов ФНО- α и несколько не снижают их значимости в лечении пациентов, имеющих показания к применению этих препаратов. Здесь уместно привести высказывание выдающегося отечественного терапевта И.А. Кассирского: «Конечно, формула «noli posere» (не навреди) остается важнейшей гуманной идеей в деятельности врача, но, если врач хорошо знает, что, как и когда делать, – он не может повредить, а слепое, формальное прикрытие гуманной идеей перерастает на деле в антигуманизм, так как врач теряет больного, в то время, как его можно было спасти» [3]. Таким образом, наличие определенных побочных эффектов у лекарственных средств с огромным терапевтическим потенциалом не может препятствовать отнесению этих препаратов к категории «золотого стандарта».

Рассуждая об отнесении инфликсимаба, как и всей группы антагонистов ФНО- α , к «золотому стандарту» биологической терапии в ревматологии, целесообразно

привести данные о его преимуществах по сравнению с другими биологическими препаратами. Однако прямых исследований такого характера, насколько нам известно, до сих пор не проводилось. Последний Кохрановский обзор [25] приводит данные непрямого сравнения эффективности и безопасности инфликсимаба, адалимумаба, ритуксимаба, абатацепта, анакинры, этанерцепта. Авторы приходят к выводу об одинаковой эффективности биологических препаратов, за исключением анакинры (менее эффективен). Этанерцепт имел меньше побочных эффектов в сравнении с адалимумабом, анакинрой и инфликсимабом. Авторы предупреждают, что данные анализа должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку сравнение было приведено на основе опубликованных обзоров (мета-анализ), а популяции больных в анализируемых клинических исследованиях были гетерогенны и имели строгие ограничения. Таким образом, ингибиторы ФНО- α (инflixимаб, этанерцепт, адалимумаб), несмотря на солидный «жизненный стаж» не уступают по эффективности биологическим препаратам, созданным позже, в том числе с другим механизмом действия.

В соответствии с современными тенденциями, фармакоэкономический анализ является неотъемлемой частью сравнения лекарственных средств одной группы. С учетом высокой стоимости производства генно-инженерных биологических препаратов этот вопрос приобретает особую актуальность. Сравнительный фармакоэкономический анализ затрат на медикаментозную терапию РА и анкилозирующего спондилита с использованием биологических агентов показал, что с экономической точки зрения медикаментозная терапия РА с использованием ингибиторов ФНО- α является более целесообразной. При этом оказалось, что в сравнении с лечением одного больного инфликсимабом при использовании ритуксимаба затраты выше на 11,4%, при использовании адалимумаба – на 73,9%, при использовании тоцилизумаба – на 25,2%, а при использовании этанерцепта – на 110% [6]. Таким образом, при равных профилях эффективности и безопасности медикаментозная терапия с использованием инфликсимаба экономически целесообразна.

С тех пор, как в сентябре 1948 г. Hench положил начало лечебному применению кортикостероидных гормонов, сделав инъекцию кортизона больному ревматоидным артритом, прошло более 60 лет. За это время клиническая медицина, благодаря стероидам, продвинулась далеко вперед. Степень благотворного влияния надпочечниковых гормонов еще и до настоящего времени не оценена в полной мере. Несомненно, работа Hench, одна из наиболее плодотворных в медицине, по своей значимости может быть приравнена к открытию инсулина Banting и Best. Нам представляется, что синтез антител к ФНО- α и лечебное их применение [14, 15] представляет собой эпохальное событие, открывшее эру биологической противовоспалительной терапии. По праву исторического первенства, мультидисциплинарности в клиническом

применении, профилю эффективности, безопасности и экономической целесообразности место «золотого стандарта» в биологической терапии может принадлежать группе ингибиторов ФНО- α .

Литература

1. Дубиков А.И. Апоптоз клеток синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 20–23.
2. Дубиков А.И., Белоголовых Л.А., Медведь Е.Э. Новые возможности применения инфликсимаба при хронических воспалительных ревматических заболеваниях // Выпуск клинических разборов в ревматологической практике. М.: НИИ ревматологии РАМН, 2014. С. 9–14.
3. Дубиков А.И., Дорошевская А.Ю., Кондратовский П.М., Елисейкина М.Г. Белки-регуляторы апоптоза – основа разработки инновационных стратегий лечения ревматоидного артрита (РА) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, № 9. С. 355–358.
4. Кассирский И.А., Милевская Ю.Л. Очерки современной клинической терапии. Ташкент: Медицина, 1970. 432 с.
5. Кондратовский П.М., Дубиков А.И., Дорошевская А.Ю., Елисейкина М.Г. Белок PUMA в паттерне регуляторных молекул p53 определяет прогноз больных с лимфопролиферативными заболеваниями // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, № 12. С. 820–824.
6. Лукина Г.В. Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита // Вестник РАМН. 2003. № 7. С. 23–27.
7. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Крысанов И.С. [и др.] Фармакоэкономический анализ медикаментозной терапии ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита с применением генно-инженерных биологических препаратов. М.: НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики, 2010.
8. Adalimumab, Etanercept and Nfloximab for the treatment of rheumatoid arthritis // NICE Technology Appraisal Guidance 130. London: NICE, 2010.
9. Brennan F.M., Chantry D., Jackson A. [et al.] Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis // Lancet. 1989. Vol. 2. P. 244.
10. Charles P., Elliott M.J., Davis D. [et al.] Regulation of cytokines, cytokine in rheumatoid arthritis following anti-TNF- α therapy inhibitors, and acute-phase proteins // J. Immunol. 1999. Vol. 163. P. 1521–1528.
11. Dixon W.G., Watson K., Lunt M. [et al.] Serious infection rates, including site-specific and bacterial intracellular infection rates, in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. P. 2368–2376.
12. Doroshevskaya A.Yu., Kondratovskii P.M., Dubikov A.I., Eliseikina M.G. Apoptosis regulator proteins: basis for the development of innovation strategies for the treatment of rheumatoid arthritis in patients of different age // Bull. Exp. Biol. Med. 2014. Vol. 156, No. 3. P. 377–380.
13. Dubikov A.I. Key molecules regulating apoptosis in rheumatoid arthritis // Int. J. Rheum. Dis. 2014. Vol. 17, Suppl. 2. P. 14.
14. Elewaut D., Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice // Rheumatology. 2009. Vol. 48, No. 9. P. 1114–1121.
15. Elliot M.J., Maini R.N., Feldmann M. [et al.] Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // Lancet. 1994. Vol. 344. P. 1105–1110.
16. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. [et al.] Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis // Lancet. 1994. Vol. 344. P. 1125–1227.
17. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α // Arthritis Rheum. 1993. Vol. 36. P. 1681–1690.
18. Feldmann M., Brennan F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Annu. Rev. Immunol. 1996. Vol. 14. P. 397.
19. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., De Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. [et al.] Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt Study) // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. P. 3381–3390.
20. Kay J., Westhovens R. Methotrexate: the gold standard without standardization // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68, No. 7. P. 1081–1082.
21. Klarenbeek N.B., Dirven L., Güler-Yüksel M. [et al.] Clinical and radiological outcomes of Four DAS Driven Treatment Strategies: 6-year results for the BeSt Study // American College of Rheumatology. Philadelphia, PA, 2009. Abstract 1019.
22. Kondratovskii P.M., Dubikov A.I., Doroshevskaya A.Yu., Eliseikina M.G. PUMA protein in p53 regulatory molecule pattern determines the prognosis for patients with lymphoproliferative diseases // Bull. Exp. Biol. Med. 2014. Vol. 156, No. 6. P. 849–853.
23. Lipsky P., van der Heijde D., St.-Clair E.W. [et al.] Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. P. 1594–1602.
24. Maini R., St.-Clair E.W., Breedveld F. [et al.] Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 1932–1939.
25. Monaco C., Nanchahal J., Taylor P. Anti-TNF therapy: past, present and future // Int. Immunol. 2015. Vol. 27, No. 1. P. 55–62.
26. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. [et al.] Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane Reviews // The Cochrane Library. 2013. Issue 4.
27. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. [et al.] EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 73, No. 3. P. 492–509.
28. Souto-Carneiro M., Mahadevan V., Takada K. [et al.] Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor // Arthritis Research & Therapy. 2009. Vol. 11. P. R84.
29. St.-Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. [et al.] Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50, No. 11. P. 3432–3443.
30. Su L.F., Han A., McGuire H.M. [et al.] The promised land of human immunology. Cold Spring Harb. Symp. // Quant. Biol. 2014. Vol. 78. P. 203.

Поступила в редакцию 25.02.2015.

К вопросу о «золотом стандарте» в биологической терапии ревматических заболеваний

А.И. Дубиков, Ж.В. Бондарева, Л.А. Левашева, Е.А. Борисенко
Тихоокеанский государственный медицинский университет
(690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Резюме. Представлены история открытия, изучения и современные данные об эффективности генно-инженерных препаратов из класса ингибиторов фактора некроза опухоли. Благодаря высокой эффективности эти препараты нашли широкое применение в лечении ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориаза, болезни Крона и др. Спектр нежелательных явлений ингибиторов фактора некроза опухоли не превышает таковой препаратов других классов, а в ряде позиций не отличается от популяционного. Некоторые заболевания, например, группа спондилоартритов, не имеют альтернативы эффективному лечению ингибиторами фактора некроза опухоли. Могут ли эти препараты претендовать на роль «золотого стандарта» в терапии ревматических болезней? Авторы высказывают свою точку зрения на этот вопрос.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы фактора некроза опухоли, инфликсимаб, метотрексат.