

Современные направления фармакотерапии ревматических заболеваний

18-19 марта в Киеве состоялась Украинская ревматологическая школа «Современные направления фармакотерапии в ревматологии согласно современным рекомендациям», в ходе которой ведущие украинские ревматологи обсудили основные вопросы и проблемы диагностики и лечения ревматических заболеваний.

Доклад директора ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, главного внештатного специалиста по кардиологии, ревматологии, терапии МЗ Украины, члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Владимира Николаевича Коваленко был посвящен роли биологической терапии в лечении ревматологических заболеваний.



— За период 2001-2008 гг. наблюдается тенденция к неуклонному росту распространенности и заболеваемости ревматической патологией, такой как ревматоидный артрит (РА), артрозы, артропатии. В 2008 г. заболевания костно-мышечной системы стали причиной госпитализации около 50 тыс. пациентов, что составило почти 6% от общего количества госпитализированных среди взрослых и подростков. Наблюдающаяся в нашей стране в последние годы тенденция к уменьшению абсолютного числа пациентов с некоторыми ревматическими заболеваниями (все формы ревматизма, системная красная волчанка) свидетельствует, скорее всего, не об уменьшении распространенности этой патологии среди населения страны, а о снижении уровня их выявления и диагностики. Проблемы снижения заболеваемости ревматической патологией, повлиять на которую крайне трудно с точки зрения популяционных стратегий профилактики, не могут решаться спонтанно. Поэтому основной задачей ревматологов и особенно врачей первичного звена здравоохранения является улучшение выявляемости и повышение уровня диагностики ревматических заболеваний.

Следует отметить, что в лечении ревматических заболеваний, а именно в сфере разработки противовоспалительных препаратов, в течение многих лет наблюдается существенный прогресс. Сегодня происходит внедрение в клиническую практику иммунобиологических средств, применение которых является принципиально новым направлением в лечении ревматической патологии. Безусловно, это направление в ближайшие годы будет развиваться во всем мире в связи с накоплением достаточного количества данных доказательной медицины, свидетельствующих об эффективности и целесообразности применения иммунобиологических препаратов.

Определенные сложности в использовании иммунобиологических препаратов, а также их высокая цена обуславливают высокую ответственность врачей при отборе пациентов для этого вида терапии и принятии решения о ее целесообразности у конкретного пациента. В связи с этим изучению эффективности, переносимости и профиля безопасности иммунобиологических средств уделяется особое внимание на международном уровне, в частности Европейской противоревматической Лигой (EULAR). Результатом сотрудничества международных экспертов в области ревматических заболеваний являются консенсусы об использовании иммунобиологических лекарственных средств. В октябре 2009 г. в связи с появлением новых данных международной группой по согласованию использования иммунобиологических лекарственных средств в лечении ревматических болезней, был подготовлен обновленный консенсус, содержащий согласованные положения о применении их в лечении ревматических

заболеваний. Этот консенсус основан на данных высокого уровня доказательности и имеет практическую направленность.

В отличие от базисных лекарственных средств, использующихся в лечении ревматических заболеваний, иммунобиологические препараты селективно воздействуют на отдельные, наиболее важные звенья аутоиммунного процесса (продукция интерлейкинов, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и другие), которые лежат в основе патогенеза РА, системных заболеваний соединительной ткани и другой ревматической патологии. Согласно статистическим данным разных стран потребность пациентов с таким распространенным ревматическим заболеванием, как РА, в иммунобиологической терапии составляет не менее 20-30%; по данным российских исследователей эта потребность среди госпитализированных пациентов с РА составляет около 50%, что свидетельствует о важности внедрения этого вида лечения в клиническую практику на протяжении ближайших лет.

Существующие на сегодня иммунобиологические препараты в целом систематизированы на четыре группы: антицитокиновые препараты, препараты В-клеточной, Т-клеточной терапии и оказывающие влияние на систему комплемента. Данная классификация, безусловно, будет совершенствоваться по мере разработки и внедрения в клиническую практику новых направлений биологической терапии, однако уже сегодня клиницисты имеют реальные возможности влияния на течение ревматических заболеваний при условии своевременного использования существующих иммунобиологических лекарственных средств.

Действие антицитокиновых препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт) заключается в подавлении продукции ФНО α , играющего важную роль в патогенезе ревматических заболеваний. Ингибиторы ФНО α чаще всего используют в комбинации с базисными препаратами. Особенно эффективной является комбинация ингибиторов ФНО α с метотрексатом. Реже используется сочетание ингибиторов ФНО α с сульфасалазином и лефлуномидом. Адалимумаб и этанерсепт могут применяться в монотерапии ревматических заболеваний. Ингибиторы ФНО α доказали эффективность по достижению стойкой ремиссии при РА в исследованиях PREMIER и ARMADA.

Согласно современным международным рекомендациям ингибиторы ФНО α целесообразно применять в первую очередь у пациентов с тяжелым течением РА с целью предотвращения деструктивных изменений в суставах; при высокой активности заболевания на фоне неэффективности или плохой переносимости адекватной терапии двумя базисными препаратами, включая метотрексат, назначенный в максимально эффективной дозе, а также при необходимости снижения дозы глюкокортикоидов.

Для идентификации больных РА, нуждающихся в проведении биологической терапии, на сегодня определены клинические и лабораторные критерии, к которым относятся дебют заболевания в молодом возрасте, отсутствие эффекта от двух препаратов базисной терапии на протяжении 6 месяцев, наличие отеков и припухлости в области 4 и более суставов, выявление эрозий на рентгенограммах, повышенный уровень С-реактивного белка ($\geq 0,6$ мг/дл), повышенная СОЭ (≥ 28 мм/ч).

На сегодня установлено, что ранняя терапия ингибиторами ФНО α (до развития повреждения суставов и нарушения трудоспо-

собности) у пациентов с прогрессирующим, агрессивным течением РА обеспечивает наилучшие результаты лечения. Кроме того, раннее назначение комбинации этих препаратов с метотрексатом предупреждает прогрессирование заболевания.

При решении вопроса о назначении ингибиторов ФНО α следует помнить о наличии существенных противопоказаний к этому виду терапии, таких как беременность и лактация, тяжелые инфекционные заболевания, злокачественные опухоли (в том числе и в анамнезе), тяжелая сердечная недостаточность. Одной из проблем является повышение риска развития туберкулеза на фоне применения этих препаратов. Однако, как показывают результаты исследований, риск развития туберкулеза при применении ингибиторов ФНО α может быть минимизирован при условии тщательного предварительного обследования пациентов, их правильного отбора, а также соблюдении алгоритма ведения больных, предусматривающего выполнение мероприятий по выявлению и профилактике туберкулеза в ходе проведения биологической терапии.

В последние годы показана еще одна особенность ингибиторов ФНО α , а именно их положительное влияние на состояние костной ткани у больных ревматическими заболеваниями. Эти данные являются крайне важными, учитывая, что принципиальная стратегия терапии остеопении у пациентов данной категории с точки зрения системности этого процесса на сегодня не определена.

В Украине на сегодня также зарегистрированы блокаторы ИЛ-6, в частности тоцилизумаб, эффективность которого в лечении пациентов с РА, резистентных к стандартной терапии, была доказана в исследовании III фазы SAMURAI. При этом профиль безопасности препарата не отличался от такового препаратов базисной терапии. В настоящее время также доказано, что представители этой группы могут использоваться в качестве препаратов второй линии терапии РА при развитии резистентности к ингибиторам ФНО α .

К препаратам В-клеточной терапии ревматических заболеваний (анти-CD20-анти-телам) относится ритуксимаб, также эффективный в лечении онкозаболеваний. Показано, что ритуксимаб, влияя на патогенез аутоиммунных нарушений, а именно на В-клеточную гиперактивность, может обеспечивать длительную ремиссию РА при низкой токсичности (EULAR, 2009). Сегодня этот препарат рекомендован для использования в лечении РА средней и тяжелой степени тяжести при отсутствии эффекта от использования ингибиторов ФНО α как в комбинации с метотрексатом, так и в монотерапии.

Препараты Т-клеточной терапии в настоящее время не зарегистрированы в Украине. Таким образом, уже сегодня можно сказать, что благодаря иммунобиологической терапии, являющейся новым направлением в лечении ревматических заболеваний, достижение ремиссии тяжелой патологии, приводящей к инвалидности, стало реальностью. Приемлемый профиль безопасности, положительное или нейтральное влияние на сопутствующие заболевания, возможность достижения репаративных изменений при лечении иммунобиологическими препаратами — все эти преимущества свидетельствуют о том, что будущее за этим видом лечения ревматической патологии.

В связи с этим успешное внедрение государственной программы по обеспечению украинских пациентов с ревматическими

заболеваниями иммунобиологическими препаратами является важной задачей на современном этапе.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Олег Борисович Яременко осветил современные аспекты ранней диагностики и лечения анкилозирующего спондилоартрита (АСА).



Согласно данным, имеющимся на сегодняшний день, самый высокий уровень доказательности в плане эффективности в лечении АСА имеют ингибиторы ФНО α , нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),

сульфасалазин (при периферических формах АСА), а также физиотерапевтические процедуры и физические упражнения.

Хорошая эффективность НПВП характерна для пациентов с АСА, которые отвечают на лечение препаратами этой группы в 4 раза чаще, чем пациенты с болью в спине после травм. Кроме того, имеются данные, что постоянный прием НПВП при АСА обеспечивает болезнью-модифицирующий эффект, то есть замедление прогрессирования по рентгенологическим критериям за 2 года (Wanders et al., 2005).

Традиционные базисные препараты, в том числе сульфасалазин и метотрексат неэффективны при центральной форме АСА. В настоящее время сульфасалазин показан только при периферической форме заболевания. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению АСА (ASAS) и EULAR по медикаментозному лечению АСА (2006, 2009) НПВП рекомендованы всем больным АСА с болью и скованностью в суставах как препараты первой линии терапии. Анальгетики (парацетамол и опиоиды) могут применяться у больных с недостаточным эффектом, противопоказаниями или плохой переносимостью НПВП. Глюкокортикоиды (ГК) у пациентов с АСА используются локально, поскольку доказательства целесообразности системного применения этих препаратов при данном заболевании отсутствуют.

Согласно Международному консенсусу ASAS по лечению АСА ингибиторами ФНО α (2006, 2009) показаниями к применению препаратов этой группы являются:

- достоверный диагноз АСА (нынешний диагностический консенсус позволяет поставить диагноз в более короткие сроки);
- повышенная активность заболевания ≥ 4 недель, индекс BASDAI ≥ 4 или мнение ревматолога;
- неэффективность лечения НПВП в течение 3 месяцев в максимальных дозах;
- недостаточный ответ на терапию ГК при периферическом артрите (неэффективность хотя бы одной инъекции ГК);
- недостаточный ответ на сульфасалазин при периферическом артрите на протяжении 4 месяцев;
- недостаточный ответ на местное лечение ГК при энтезитах.

Оценка эффективности лечения ингибиторами ФНО α с помощью наблюдения за динамикой индекса BASDAI осуществляется через 6-12 недель терапии. Лечение оценивается как эффективное при снижении индекса на 50% и положительной оценке лечащего врача.

Следует отметить, что в клинических исследованиях ответ на терапию ингибиторами ФНО α оказался даже более выраженным, чем при лечении РА.

Новым стандартам диагностики и лечения подагры был посвящен доклад **доктора медицинских наук, профессора Светланы Ивановны Смирян** (Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского).

— Руководство по лечению подагры EULAR включает рекомендации по применению

противоподагрических препаратов, проведению симптоматической терапии, а также рекомендации по модификации образа жизни, обучению пациентов и мониторингу коморбидных состояний.



Выбор схемы лечения подагры определяется прежде всего тяжестью течения заболевания и типом секреции мочевой кислоты (МК). Так, при легком течении подагры рекомендована диета № 6, употребление щелочных минеральных вод, курсовое применение противовоспалительных средств невысокой активности (оротовой кислоты, этамида). Среднетяжелое и тяжелое течение заболевания требует постоянного использования антиподагрических препаратов. При метаболическом типе с высоким уровнем МК, нормальным ее выведением и при нормальном клиренсе креатина используются урикодепрессанты; при почечном типе с недостаточным выведением МК у пациентов без хронической болезни почек, нефролитиаза, заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта показаны урикозурические препараты. При смешанном типе гиперурикемии используют комбинацию препаратов обеих групп, в каждом конкретном случае дозировка подбирается индивидуально.

Антиподагрические препараты применяют длительно с перерывами при нормализации уровня МК в крови. В соответствии с современными представлениями целевым уровнем МК является значение ≤ 360 мкмоль/л. Наиболее адекватным гипоурикемическим средством для длительного использования у пациентов с подагрой является аллопуринол, начальная доза которого должна быть небольшой (например, 100 мг/сут) и повышаться на 100 мг каждые 2-4 недели. Что касается пациентов с бессимптомной гиперурикемией, то они требуют специфического лечения только в тех случаях, когда уровень МК в крови превышает 540 мкмоль/л или при высоком риске развития острого приступа артрита, а также образования уратных камней.

Сегодня надежды ревматологов связаны с новым антиподагрическим препаратом — фебуксостатом, результаты изучения которого в рандомизированных исследованиях были сообщены в 2006 г. на ежегодном Европейском конгрессе ревматологов. Фебуксостат — новый непуринный селективный ингибитор ксантиноксидазы, который, по данным двух рандомизированных контролируемых исследований, позволяет достигать более значительного снижения уровня МК в крови по сравнению с аллопуринолом у пожилых пациентов с подагрой или гиперурикемией.

Важным аспектом лечения подагры является проведение симптоматической терапии, направленной на купирование приступов острого артрита. Эффективное обезболивание в значительной степени влияет на качество жизни пациентов с подагрой, которым приходится переносить боль высокой интенсивности, послужившую причиной возникновения многочисленных метафор.

Современные европейские рекомендации по купированию острого приступа подагры в качестве первой линии терапии называют колхицин и НПВП. Эффективным в лечении острого приступа артрита является также внутрисуставное введение ГК (данные о внутривенном введении ГК, использовавшемся ранее, в современных руководствах отсутствуют).

Следует отметить, что перечень проблем, которые необходимо решать при ведении пациента с подагрой, не исчерпывается снижением уровня гиперурикемии и борьбой с болью в период рецидива заболевания. Существенное значение при лечении этой патологии имеют коморбидные состояния: у пациентов с подагрой медикаментозная терапия ишемической болезни сердца, артериальной

гипертензии и метаболического синдрома сопряжена с определенными трудностями ввиду противопоказаний к назначению ацетилсалициловой кислоты, статинов, диуретиков. Таким пациентам для проведения гипотензивной терапии сегодня рекомендуется использовать лозартан; а с целью достижения гиполипидемического эффекта — фенофибрат, поскольку эти препараты обладают гипоурикемическими свойствами.

В настоящее время особую актуальность приобрели также вопросы, связанные с профилактикой и лечением остеоартрита и переломов у больных с подагрой. Данные недавних исследований свидетельствуют о способности МК снижать активность остеобластов и ускорять активность остеокластов, что обуславливает повышенную частоту переломов у пациентов с подагрой. Таким образом, наличие подагрических тофусов и рентгенологических признаков лизиса костной ткани может рассматриваться как непосредственный фактор риска возникновения спонтанных переломов (С. Nguyen, Н.К. Ea, F. Liote, 2010). В связи с этим возникает вопрос о целесообразности

применения хондропротекторов у пациентов с подагрическим артритом.

В ходе заседаний были рассмотрены вопросы применения хондропротекторов в лечении остеоартроза, а также представлены данные доказательной медицины и опыт применения препаратов этой группы в Украине и зарубежом.

Доцент Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Алексей Юрьевич Бельгов



обратил внимание слушателей на важность применения в терапии остеоартрозов пероральных хондропротекторов, при длительном приеме замедляющих структурные изменения хряща и снижающих риск эндопротезирования опорных суставов.

— На сегодня получено достаточно большое количество данных об эффективности

при лечении остеоартрозов глюкозамина сульфата. Глюкозамина сульфат в высокой концентрации присутствует в тканях здоровых суставов. Снижение способности организма к продукции глюкозамина является одним из факторов развития остеоартроза.

Доказано, что длительный прием оригинального глюкозамина сульфата способствует восстановлению хрящевой ткани, тормозит процессы деструкции.

Эффективность оригинального глюкозамина сульфата в лечении остеоартроза была подтверждена в ходе клинических исследований и систематических обзоров, результаты которых продемонстрировали наличие у препарата не только симптоматического (обезболивающего) действия, но и структурно-модифицирующего эффекта, который выражался в способности тормозить дегенерацию суставного хряща и прогрессирование остеоартроза. На сегодня глюкозамина сульфат включен в американские, европейские и российские рекомендации по лечению остеоартроза.

Подготовила Наталья Очеретяная



ДОНА

Действующее вещество — оригинальный глюкозамина сульфат

Улучшает качество жизни людей с остеоартритом

Уменьшает затраты на лечение

Применяется при первичном и вторичном остеоартрите различной локализации, остеохондрозе

Снижает риск эндопротезирования, и предупреждает развитие инвалидности

В форме порошков для приема внутрь

Уменьшает суставную боль

Тормозит развитие дегенеративных процессов в суставах

Широко используется в ревматологической, травматологической, неврологической и спортивной практике

Обладает противовоспалительным действием

В форме раствора для внутримышечного введения

ROTTAPHARM | MADAUS

02660, Киев, ул. Магнитогорская, д. 1, офис 308, тел.: +380-44-239-14-73 | <http://dona.rotta.ru/>

Отпускается по рецепту врача. | Регистрационные удостоверения №ЛС-002635 от 29.12.2006 г. и №ЛС-002635 от 29.12.2006 г.