

Т.В. Марушко, д.м.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Фармакотерапія ювенільного ревматоїдного артриту на сучасному етапі

Центральне місце у проблемі ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) посідають питання лікування, від своєчасності й адекватності якого залежать прогноз захворювання і подальша доля дитини. Терапевтична доктрина, спрямована на боротьбу із цим захворюванням, базується на широкому арсеналі протиревматичних засобів, що містить нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди (ГК), базисні препарати. Накопичені в останні роки відомості про молекулярні механізми ревматичного запалення, особливості й роль цитокінової регуляції системи імунітету й аутоімунітету сприяли вдосконаленню методів лікування ЮРА.

Головним орієнтиром для вибору адекватної схеми лікування є нозологічна форма ЮРА, прогноз перебігу й оцінка ймовірності інвалідизації внаслідок захворювання. Терапія обов'язково має бути випереджаючою, агресивною, давати максимальний позитивний лікувальний ефект, але попереджуючою щодо виникнення побічних дій медикаментозних препаратів. Лікування кожного пацієнта з ЮРА має бути індивідуальним, його призначає, контролює, коригує дитячий кардіоревматолог.

Лікувальна тактика при ЮРА така:

- терапію починають відразу після встановлення діагнозу ЮРА;

- агресивність перебігу захворювання має визначати агресивність імуносупресивної терапії.

Основні завдання, які потрібно враховувати під час призначення лікування ЮРА, це:

- ліквідація або значне зменшення клінічних проявів суглобового синдрому, відновлення функціонального стану опорно-рухового апарату;
- попередження прогресування хвороби (залучення до патологічного процесу внутрішніх органів, розвитку амліодозу);
- попередження розвитку ускладнень унаслідок призначеного лікування.

Немедикаментозна терапія

- Режим:

- у період загострення обмежується руховий режим, але повна іммобілізація протипоказана, оскільки сприяє розвитку контрактур, остеопорозу, анкілозу. Індивідуально підібрані фізичні вправи сприяють збереженню функціональної активності суглобів;

- виключають психоемоційні перевантаження. Навіть за адекватної терапії у дитини має бути полегшений режим, домашнє навчання;

- виключають перебування на сонці, перегрівання, переохолодження.

- Дієта має бути з підвищеним вмістом кальцію, доцільно призначати вітамін D₃ для профілактики остеопорозу. Щоденний раціон має містити менше вуглеводів, жирів і більше вітамінів.

- Лікувальна фізкультура – найважливіший компонент лікування ЮРА:

- необхідно щодня виконувати вправи для збільшення обсягу рухів у суглобах, усунення згинальних контрактур, відновлення м'язової маси;

- лікувальну фізкультуру потрібно проводити відповідно до індивідуальних можливостей хворого, обсягу ураження суглобів, його загального стану.

- Ортопедичну корекцію із застосуванням ортопедичних пристроїв призначає лікар-ортопед.

Нові рекомендації для проведення і моніторингу лікування дітей з ювенільним

ідіопатичним артритом (ЮІА) розробила Американська колегія ревматологів (2011) для широкого впровадження у практичну медицину. Ця стратегія зберігається під час призначення лікування дітям з ЮРА.

Пропонується призначення:

- НПЗП;
- внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК;
- імуномодуючих препаратів;
- біологічних імуномодуючих препаратів;
- системних ГК.

Для прийняття стратегічного рішення з лікування ЮРА пропонується стратифікувати хворих на терапевтичні групи з визначенням прогностичних факторів і ступеня активності захворювання, що в подальшому забезпечить оптимізацію стартового лікування.

Під час обстеження виділяють пацієнтів з наявністю:

- артриту чотирьох і менше суглобів;
- артриту п'яти і більше суглобів;
- системного артриту з активними системними проявами (але без активного артриту);
- системного артриту з активним артритом (але без активних системних проявів).

Вибір алгоритму лікування залежить від того, до якої категорії лікування відноситься хворий. Для користування алгоритмами разом із визначенням категорії лікування необхідно встановити рівень активності захворювання і стратифікувати пацієнта залежно від наявності у нього несприятливих прогностичних факторів.

Ступінь активності захворювання і стратифікацію щодо наявності несприятливих прогностичних факторів залежно від груп лікування наведено в таблицях 1-4.

Для проведення оцінки активності захворювання можна використовувати психометричну шкалу Лікерта (Likert scale).



Т.В. Марушко

Рекомендації з лікування хворих на ЮРА

Принцип призначення НПЗП. НПЗП в монотерапії призначаються при низькому ступені активності патологічного процесу, відсутності факторів несприятливого прогнозу.

Під час вибору НПЗП треба керуватися переліком дозволених до застосування в педіатричній практиці препаратів, а також раціональним балансом ефективності й безпеки.

Дози і кратність застосування НПЗП, рекомендовані дітям і підліткам з ЮРА, такі:

- німесулід (пацієнтам віком понад 12 років) усередину по 2-3 мг/кг/добу за 2 приймання;
- мелоксикам (пацієнтам віком понад 12 років) усередину по 0,15-0,2 мг/кг 1 раз на добу;
- диклофенак натрію по 2-3 мг/кг/добу за 2-3 приймання;
- ібупрофен 20-30 мг/кг/добу за 3 приймання.

Стосовно тривалості застосування НПЗП при ЮРА рекомендують орієнтуватися на збереження ознак активності захворювання (у першу чергу суглобового синдрому). Вибір НПЗП для призначення хворий на ЮРА дитині базується перш за все на індивідуальній ефективності, тривалості дії і, на жаль, вартості препарату. Для зниження токсичності пацієнт має приймати НПЗП під час або після їди, можна запивати молоком, відваром насіння льону. Необхідно систематично проводити опитування щодо наявності побічної дії – болю в животі, нудоти, гіркоти і присмаку в роті та ін. У разі появи симптомів побічної дії, болю в ділянці шлунково-кишкового тракту пацієнт має припинити застосування ліків і звернутися до лікаря.

Побічні ефекти під час застосування НПЗП такі:

Таблиця 1. Несприятливі прогностичні фактори й активність захворювання у групі лікування «Пацієнти з анамнезом артриту чотирьох і менше суглобів»

| |
|---|
| Несприятливі прогностичні фактори (хоча б один) Артрит кульшового суглоба або суглобів шийного відділу хребта Артрит над'яково-гомількового суглоба або суглобів кисті у поєднанні зі значним або пролонгованим підвищенням маркерів запалення Радіографічні ознаки пошкодження (ерозії або звуження суглобових щілин на рентгенограмі) |
| Ступені активності захворювання |
| Низький (необхідно відповідати всім пунктам) Один або менше активних* суглобів Нормальний рівень ШОЕ й СРБ Загальна оцінка активності захворювання лікарем <3 з 10 Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками <2 з 10 |
| Середній (пацієнт не відповідає критеріям низької й високої активності) Один або більше критеріїв вище ніж для низької активності й менше 3 критеріїв високої активності |
| Високий (необхідно відповідати хоча б 3 критеріям) • Два і більше активних* суглоби • ШОЕ або СРБ більш ніж у 2 рази перевищують верхню межу норми • Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥7 з 10 • Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками ≥4 з 10 |
| *Під активним суглобом розуміють суглоб із припухлістю (не пов'язаною з деформацією) або суглоб з обмеженою рухомістю і болію. |

Таблиця 2. Несприятливі прогностичні фактори й активність захворювання у групі лікування «Пацієнти з анамнезом артриту п'яти і більше суглобів»

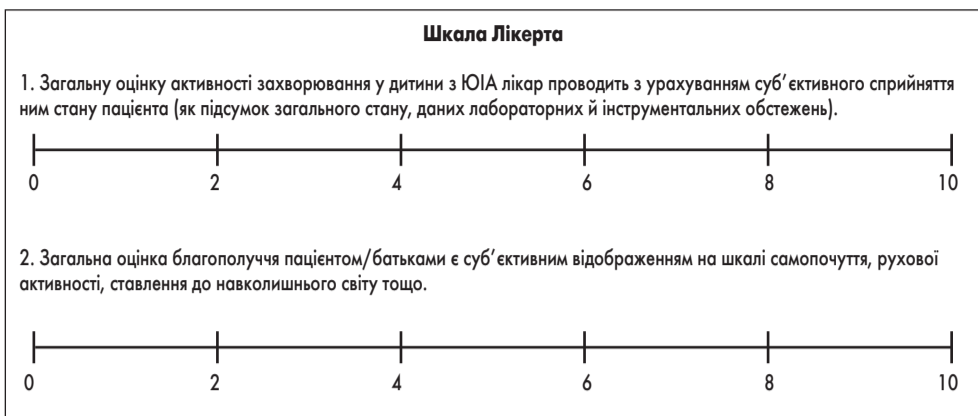
| |
|---|
| Несприятливі прогностичні фактори (хоча б один) – Артрит кульшового суглоба або суглобів шийного відділу хребта – Позитивний ревматоїдний фактор (РФ) або наявність антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) – Радіографічні ознаки пошкодження (ерозії або звуження суглобових щілин на рентгенограмі) |
| Ступені активності захворювання |
| Низький (необхідно відповідати всім пунктам) • Чотири або менше активних суглоби • Нормальний рівень ШОЕ й СРБ • Загальна оцінка активності захворювання лікарем <4 з 10 • Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками <2 з 10 |
| Середній (пацієнт не відповідає критеріям низької й високої активності) Один або більше критеріїв вище ніж для низької активності й менше 3 критеріїв високої активності |
| Високий (необхідно відповідати хоча б 3 критеріям) • Вісім і більше активних суглобів • ШОЕ або СРБ більш ніж у 2 рази перевищують верхню межу норми • Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥7 з 10 • Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками ≥5 з 10 |

Таблиця 3. Несприятливі прогностичні фактори й активність захворювання у групі лікування «Системний артрит з активними системними проявами (але без активного артриту)»

| |
|---|
| Несприятливі прогностичні фактори – Значні активні системні прояви протягом 6 місяців, а саме: підвищена температура тіла, підвищення запальних маркерів або необхідність застосування системних ГК |
| Ступені активності захворювання (2 ступені) |
| – Активна лихоманка* і загальна оцінка активності захворювання лікарем <7 з 10 |
| – Активна лихоманка* і системні прояви високої активності захворювання (наприклад, значний серозит), які призводять до загальної оцінки активності захворювання лікарем ≥7 з 10 |
| *Під активною лихоманкою розуміють підвищення температури тіла, викликане системною активністю ЮІА. |

Таблиця 4. Несприятливі прогностичні фактори й активність захворювання у групі лікування «Системний артрит з активним артритом (але без активних системних проявів)»

| |
|---|
| Несприятливі прогностичні фактори (хоча б один) – Артрит кульшового суглоба – Радіографічні ознаки пошкодження (ерозії або звуження суглобових щілин на рентгенограмі) |
| Ступені активності захворювання |
| Низький (необхідно відповідати всім пунктам) • Чотири або менше активних суглоби • Нормальний рівень ШОЕ й СРБ • Загальна оцінка активності захворювання лікарем <4 з 10 • Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками <2 з 10 |
| Середній (пацієнт не відповідає критеріям низької й високої активності) Один або більше критеріїв вище ніж для низької активності й менше 3 критеріїв високої активності |
| Високий (необхідно відповідати хоча б 3 критеріям) • Вісім і більше активних суглобів • ШОЕ або СРБ більш ніж у 2 рази перевищують верхню межу норми • Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥7 з 10 • Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками ≥5 з 10 |



• ураження травного тракту: диспепсичні розлади, ерозії, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки;
 • ураження нирок (розвиток інтерстиціального нефриту);
 • гематотоксичність: апластична анемія й агранулоцитоз;
 • коагулопатія: гальмують агрегацію тромбоцитів (кровотеча з органів шлунково-кишкового тракту);
 • гепатотоксичність: підвищення активності трансаміназ, поява жовтяниці й розвиток гепатиту;

введення цього препарату (рис. 2).

Алгоритм призначення метотрексату:

- початкова доза 10 мг/м², один раз на тиждень;
- за відсутності ефекту – 15-20 мг/м², один раз на тиждень;
- підшкірне введення у разі збільшення дози >15 мг/м², один раз на тиждень;
- супровідна терапія фолієвою кислотою через добу після призначення метотрексату в дозі 5 мг на тиждень;
- пріоритет має підшкірне введення препарату.

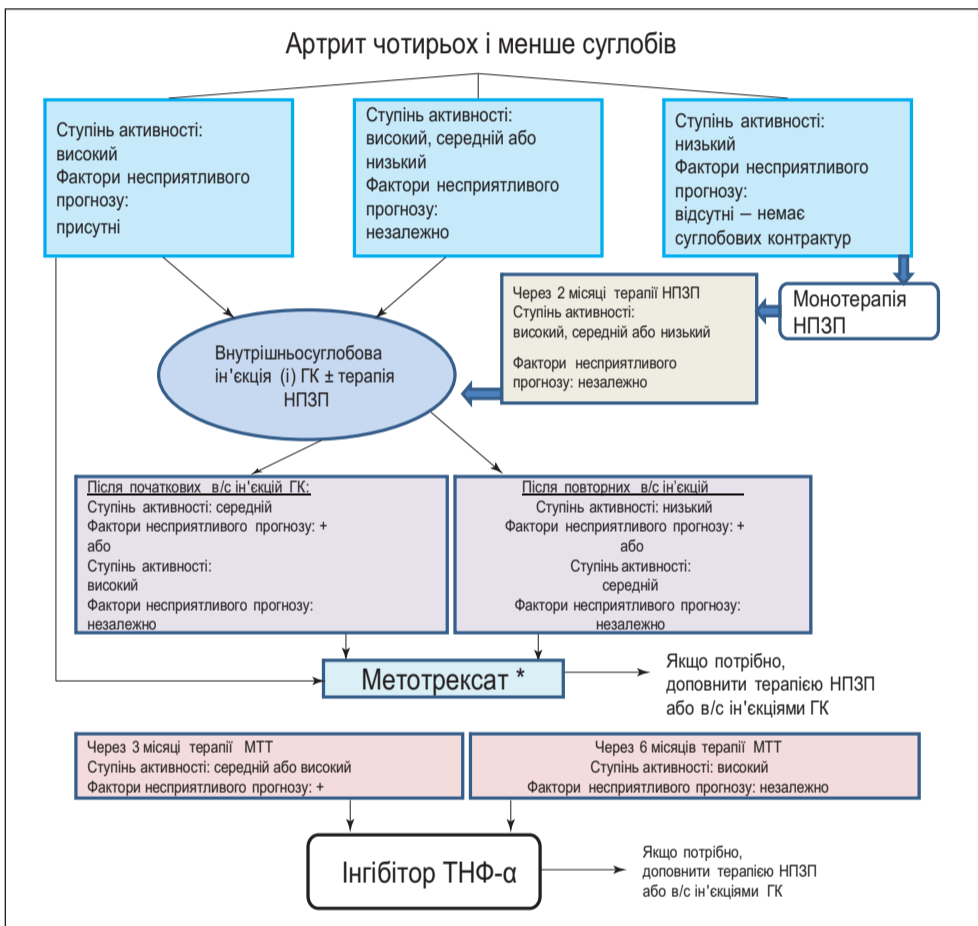


Рис. 1. Рекомендації з лікування хворих на суглобову форму ЮРА з наявністю артритів 4 і менше суглобів

- реакції гіперчутливості: набряк Квінке, висип, анафілактичний шок;
- бронхоспазм: у хворих на бронхіальну астму.

Одною з важливих складових комплексної терапії ЮРА є внутрішньосуглобове введення ГК. Позитивним моментом цього методу є біодоступність препарату стосовно патологічного вогнища, можливість заміни терапії ГК, зменшення побічного ефекту від системного застосування. Для внутрішньосуглобового введення застосовують такі препарати: гідрокортизон у формі суспензії, триамцінолон, метилпреднізолон, бетаметазон.

Загальні правила внутрішньосуглобового введення лікарських засобів такі:

- введення в один суглоб має бути не частіше ніж 1 раз на 3 місяці;
- одночасно можна проводити пункцію не більше двох суглобів;
- суворо дотримуватися правил асептики й антисептики під час проведення пункції суглобів і введення лікарських препаратів.

Протипоказаннями до внутрішньосуглобового введення ГК є інфекційно-запальний процес у суглобі або у навколишніх тканинах, виражена деформація суглоба, значний остеопороз суглобових відділів кісток, резистентність до системної глюкокортикоїдної терапії, відсутність терапевтичного ефекту від попереднього

Ініціацію терапії інгібітором ФНП-α рекомендують пацієнтам, які 3 місяці отримували терапію метотрексатом й у яких зберігається висока активність захворювання незалежно від наявності несприятливих прогностичних факторів або активність захворювання середня і є несприятливі прогностичні фактори, або у яких після 6 місяців терапії метотрексатом активність захворювання середня і немає несприятливих прогностичних факторів (рис. 1, 2). В Україні зареєстрованим та дозволеним для використання у дітей з ЮРА віком понад 4 роки є препарат адалімумаб.

За наявності важких системних проявів, таких як васкуліт, пневмоніт, кардит, полісерозит, тромбоцитопенія, рекомендовано:

- пульс-терапію метилпреднізолоном 10-20 мг/кг маси тіла протягом 3 днів з наступним переходом на пероральне застосування ГК у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом місяця;
- метотрексат підшкірно або внутрішньом'язово 15-20 мг/м² один раз на тиждень;
- у разі недостатньої ефективності терапії ГК + метотрексат через 4-6 тижнів можна застосувати комбіновану базисну терапію метотрексат + циклоспорин 5 мг/кг маси тіла перорально;

- НПЗП за потребою;
- у разі супутньої інфекції, септичного стану, тромбоцитопенії внутрішньовенно імуноглобулін 0,4 г/кг на одне введення № 3;

– антиагреганти, антикоагулянти – згідно з показаннями;
 – за відсутності ефективності згаданої терапії рекомендовано призначити тоцилізумаб у комбінації з метотрексатом і (або) циклоспорином. Тоцилізумаб дозволено для застосування в дітей (у віці понад 2 роки). Це єдиний зареєстрований біологічний препарат, дія якого спрямована на блокування рецепторів до інтерлейкіну-6, який відіграє ключову роль у патогенезі системного ЮРА.

Правила призначення циклоспоринолу такі:

- призначення у спеціалізованому стаціонарі;
- дворазовий контроль концентрації сироваткового креатиніну перед призначенням препарату;
- відмінити НПЗП або зменшити добу дозу у два рази;
- не застосовувати з препаратами, які підсилюють нефротоксичність циклоспоринолу: макролідами, аміноглікозидами;

- початкова доза – 2-3 мг/кг/добу;
- добову дозу ділять на 2 рази по 1,5 мг/кг кожні 12 год;
- ефект розвивається через 1-3 місяці і досягає максимуму протягом 6-12 місяців;
- збільшують дозу в разі неефективності початкової дози через 2 місяці лікування, не частіше одного разу на 14 днів по 25 мг;
- не треба перевищувати добову дозу 5 мг/кг (рис. 4).

У разі відсутності ефективності наведеної терапії застосовують тоцилізумаб у комбінації з метотрексатом і (або) циклоспорином. Тоцилізумаб дозволено для використання в дітей віком понад 2 роки.

Рекомендації щодо застосування тоцилізумабу під час лікування ЮРА:

- 8-10 мг/кг внутрішньовенно 1 раз на 2-4 тижні в комбінації з метотрексатом і (або) циклоспорином (рис. 5).

Диспансерне спостереження

- Спостереження в амбулаторно-поліклінічних умовах здійснює дитячий кардіоревматолог і лікар-педіатр з урахуванням рекомендацій спеціалізованого кардіоревматологічного відділення.

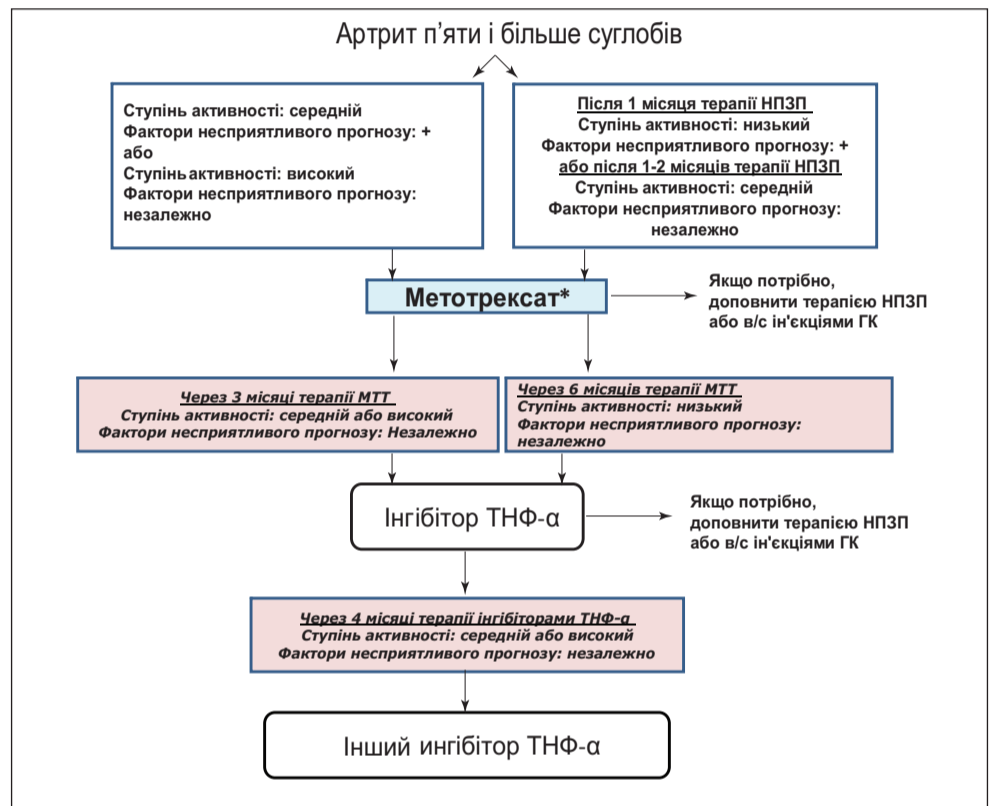


Рис. 2. Рекомендації з лікування хворих на суглобову форму ЮРА з наявністю артритів 5 і більше суглобів

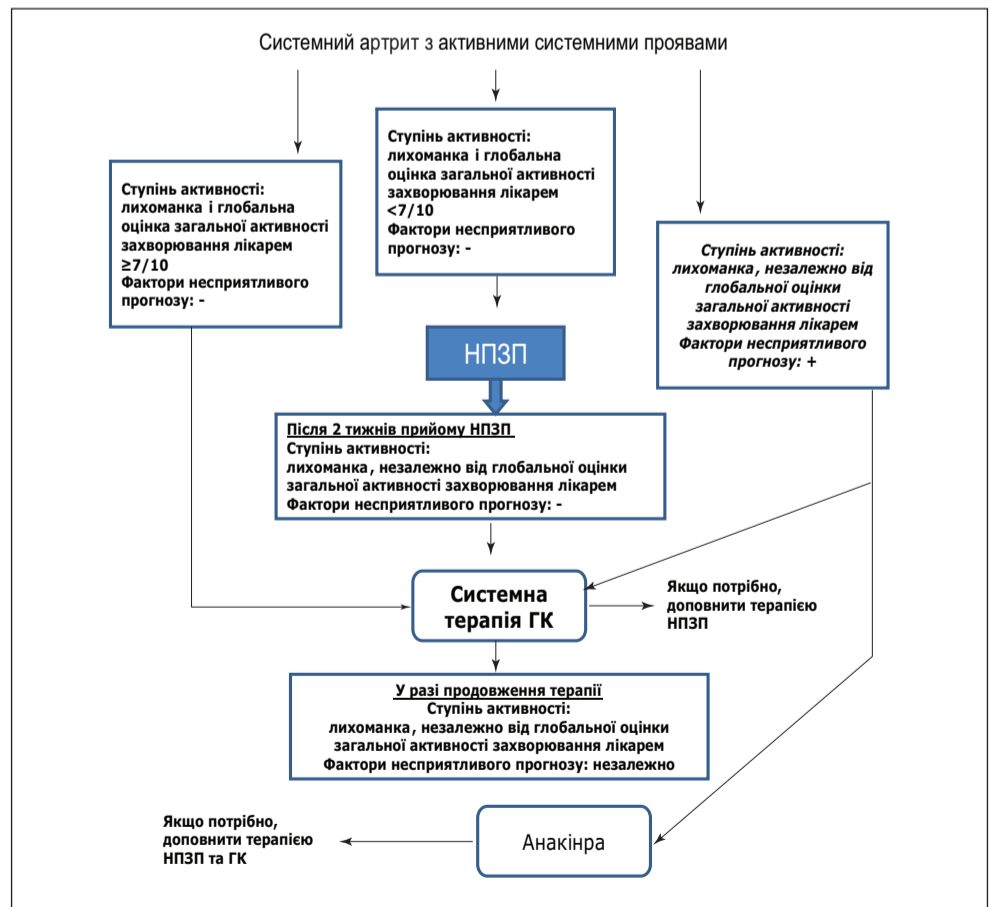


Рис. 3. Рекомендації з лікування хворих на ЮРА з наявністю активних системних проявів
 *У наш час анакінра офіційно не схвалено для використання у дітей в Україні.

Продовження на стор. 42.

Т.В. Марушко, д.м.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Фармакотерапія ювенільного ревматоїдного артриту на сучасному етапі

Продовження. Початок на стор. 40.

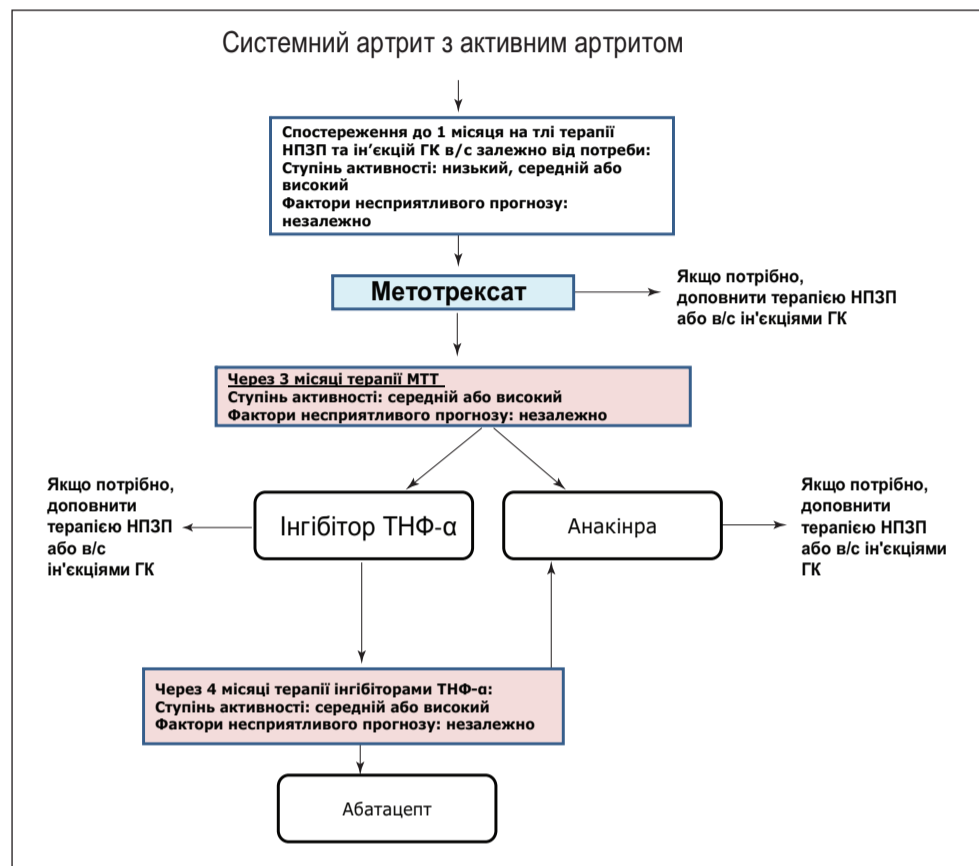


Рис. 4. Рекомендації з лікування хворих на ЮРА з наявністю системного артриту з активним артритом
Примітка: Анакіра й абатацепт не зареєстровані для призначення в Україні пацієнтам дитячого віку.



Рис. 5. Рекомендації з лікування хворих на ЮРА з увеїтом

*Призначення лікування, спостереження, аналіз ефективності лікування мають здійснювати дитячий кардіоревматолог й офтальмолог.

- Клінічне обстеження проводять один раз на 1-3 місяці (залежно від стану дитини, об'єму і періоду лікування).
- У разі лікування імунодепресантами один раз на 2 тижні проводять клінічний і біохімічний аналізи крові (білок і фракції, сечовина, креатинін, білірубін, АЛТ, АСТ, ЩФ, кальцій, калій, натрій).
- ЕКГ проводять один раз на 3 місяці.
- УЗД органів черевної порожнини, серця, нирок, рентгенографію грудної клітки, уражених суглобів проводять один раз на 3-6 місяців, у разі загострення – за показаннями.
- Хворим, які отримують НПЗП і ГК, один раз на 6 місяців проводять ФГДС

- з біопсією слизової оболонки (Н. рулої й морфологічне дослідження).
- Огляд окуліста – один раз на 3 місяці.
- Хворим із системними формами захворювання рекомендують навчання вдома.
- Під час відвідування школи забороняють заняття фізкультурою в загальній групі. Рекомендовано заняття ЛФК.
- Протипоказано профілактичні щеплення, введення гамма-глобулінів.
- Дітям, які отримують терапію імунобіологічними препаратами, реакцію Манту і рентгенографію органів грудної клітки проводять кожні 6 місяців.

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Українська»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України[®]

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день