

Е.О. Гармиш, к.м.н., отдел некоронарогенных заболеваний сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Индивидуализированный подход в лечении спондилоартритов: трудности выбора терапии

Последние десятилетия развития здравоохранения и фармации внесли существенный вклад в понимание механизмов развития ревматических болезней и привели к появлению абсолютно нового класса лекарственных препаратов – биологических агентов. У пациентов с аксиальными и периферическими формами спондилоартритов и анкилозирующим спондилитом (АС) наиболее эффективными препаратами в отношении достижения ремиссии и улучшения прогноза являются блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО).



В последние пять лет большинство из проведенных и опубликованных многоцентровых клинических исследований связаны с применением блокаторов ФНО, в которых продемонстрированы убедительные доказательства их высокой терапевтической эффективности. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке зарегистрировано пять препаратов данного класса:

инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пегол. Накоплен большой опыт постмаркетингового применения этих препаратов благодаря существованию регистров. Согласно международным рекомендациям блокаторы ФНО являются препаратами выбора в лечении аксиальной формы спондилоартритов в связи с отсутствием эффекта от применения небиологических болезньюмодифицирующих препаратов, по данным доказательной медицины. Их применение является обоснованным в случае отсутствия эффекта от применения НПВП в адекватных дозах в течение трех месяцев. Получены доказательства эффективности блокаторов ФНО не только на ранних стадиях заболевания, но и на более поздних с наличием оссификатов. Согласно данным больших международных регистров приверженность к лечению блокаторами ФНО в течение года у пациентов с АС превышает таковую при ревматоидном артрите. Данный факт подтверждает наличие достаточного терапевтического эффекта в течение многих лет их применения. Однако, несмотря на обилие данных доказательной медицины и наличие рекомендаций, проблема выбора оптимального лекарственного средства для лечения АС не только не теряет своей актуальности, но и приобретает новое звучание. Вопросом первостепенной важности при назначении биологических препаратов является предоставление врачом предварительной гарантии наступления частичной или полной ремиссии у предполагаемого пациента. Следующим вопросом остается выбор препарата с учетом пути введения, его кратности, минимизации побочных явлений. По данным профессора Й. Зипера (2008), предиктором хорошего ответа на терапию блокаторами ФНО является длительность заболевания менее 10 лет, высокий уровень С-реактивного протеина и МРТ-признаки активного воспаления в телах позвонков или костях таза. Так, в случае сочетания уровня С-реактивного протеина 40 мг/л со значительным костным отеком в телах позвонков (МРТ-счет 11) у пациента с длительностью болезни менее 10 лет вероятность достижения BASDAI 50 составляет 99,1%. Не менее важным в клинической практике является разграничение воспалительной и механической боли. Развитие оссификатов и анкилозов на более поздних стадиях заболевания сопровождается изменением характера болевого синдрома: изменяется суточный ритм боли с максимальной выраженностью как в утренние, так и в вечерние часы после дневной статической нагрузки. Непродолжительная утренняя скованность может быть обусловлена развитием вторичного спондило- и остеохондроза, внезапное появление острой боли в определенном отделе позвоночника требует дифференциальной диагностики со спонтанными переломами. Учитывая многогранность клинических проявлений спондилоартрита на разных стадиях заболевания и сложность медикаментозного лечения, в 2010 году были сформулированы следующие положения обновленного консенсуса ASAS/EULAR по лечению АС.

• Общие принципы

– Лечение пациента с АС должно быть индивидуализировано согласно текущим проявлениям заболевания (аксиальные, периферические, энтезимальные, экстраартикулярные проявления).

– АС – потенциально тяжелое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, которое требует мультидисциплинарного терапевтического подхода под контролем ревматолога.

– Основная цель лечения пациентов с АС – обеспечить максимальную продолжительность высокого качества

жизни путем контроля интенсивности воспаления и симптомов заболевания, предупреждения прогрессирования структурных изменений, сохранения/нормализации функции и социальной активности.

– Целью лечения АС является достижение наилучших результатов, и основанием для него служит совместное решение врача и пациента.

– Лечение должно быть назначено с учетом текущих симптомов, их интенсивности и наличия прогностических факторов, общего клинического статуса (пол, возраст, коморбидность, сопутствующая терапия, психосоциальные факторы).

Медикаментозное лечение

• Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):

– НПВП, включая коксибы, рекомендованы как препараты первой линии у пациентов с болью и скованностью;

– наличие кардиоваскулярных, гастроинтестинальных и почечных факторов риска необходимо принимать во внимание при назначении НПВП.

• Глюкокортикоиды (ГК):

– системное применение ГК при аксиальной форме не имеет доказательной базы.

• Болезньюмодифицирующие противоревматические препараты (БМДП):

– не существует доказательств эффективности БМДП для аксиальной формы спондилоартрита;

– сульфасалазин может быть назначен пациентам с периферическим артритом.

• Блокаторы ФНО:

– должны быть назначены пациентам со стабильно высокой активностью, несмотря на стандартное лечение согласно рекомендациям ASAS;

– нет доказательств различия в эффективности при использовании имеющихся блокаторов ФНО;

– замена одного блокатора ФНО на другой может иметь преимущества, особенно у пациентов с потерей эффекта;

– нет доказательств относительно использования других биологических агентов у пациентов с АС.



Рис. 1. Сакроилеит III рентгенографической стадии по данным обзорной рентгенографии таза

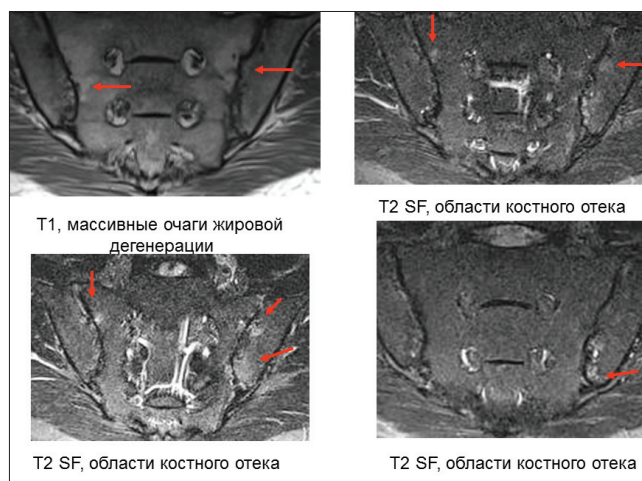


Рис. 2. Признаки сакроилеита по данным МРТ

Актуальность индивидуализированного подхода и эффективность практического применения данных рекомендаций наглядно демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациент 39 лет обратился в клинику Украинского ревматологического центра, расположенного на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины в марте 2011 г.

Анамнез болезни: болеет около 10 лет, наблюдался у невропатолога по поводу радикулита, у травматолога по поводу пяточной шпоры. В январе 2011 г. после психоэмоционального стресса возникло резкое обострение заболевания: развились боли во всех отделах позвоночника, ахиллобурситы, скованность в течение всего дня, лихорадка до 38,5°C. Госпитализирован по месту жительства, в феврале 2011 г. проведена мини-пульс-терапия метилпреднизолоном с его последующим назначением в таблетках в суточной дозе 12 мг и НПВП.

• Сопутствующие заболевания:

– гипертоническая болезнь в течение 10 лет; КВР 4%;
– нарушение толерантности к углеводам (HbA_{1c} 6,27%);
– дислипидемия;
– гиперурикемия;
– семейный анамнез по кардиоваскулярной смертности;
– синдром раздраженного кишечника, холестероз желчного пузыря.

Объективно на момент осмотра: скованность в течение 4 часов, воспалительная боль во всех отделах позвоночника, температура тела 37,2-37,5°C, ахиллобурситы, подпяточный бурсит, энтезиты, двусторонний сакроилеит III рентгенологической стадии, сакроилеит по данным МРТ (рис. 1, 2). Экскурсия грудной клетки – 1 см, люмбальная флексия (тест Шобера) – 3 см, латеральная люмбальная флексия – 7 см, расстояние от козелка до стены – 12 см, угол поворота головы – 45°, BASMI – 3, BASDAI – 7, HLA-B27+, CRPhs – 43 мг/л, Hb – 114 г/л, лейкоциты – 11,3×10⁹/л, СОЭ – 34 мм/ч. Установлен диагноз: АС с поражением всех отделов позвоночника, Re-II, ФК-II, крестцово-подвздошных сочленений – двусторонний сакроилеит, Re-III, ФК-II, подпяточный бурсит, энтезиты.

Назначен инфликсимаб 5 мг/кг, который согласно инструкции пациент принимал в течение 84 недель (с 03.2011 по 07.2012). Уже после первой инфузии у пациента полностью восстановились функциональные показатели подвижности позвоночника (индекс BASMI – 0), достигнуто 50% улучшение по индексу BASDAI, снижена доза ГК с последующей полной отменой. В связи с ремиссией заболевания пациент прекратил прием инфликсимаба через 84 недели лечения – в июле 2012 г. В марте 2013 г. развился рецидивирующий синовит правого коленного сустава. Внутрисуставное введение ГК и прием НПВП оказались неэффективны. В последующем возобновились боли в позвоночнике воспалительного характера, утренняя скованность. В связи с необходимостью сохранения активной трудовой деятельности и высокого качества жизни совместно с пациентом принято решение о возобновлении приема блокаторов ФНО. Был назначен адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели. После первой инъекции наблюдалось полное купирование болевого синдрома и синовита, затем при последующих инъекциях симптомы рецидивировали, развилось резкое обострение заболевания, которое привело к госпитализации и временной нетрудоспособности. С наибольшей вероятностью данный факт можно рассматривать как развитие синдрома иммунотенности, при котором в организме

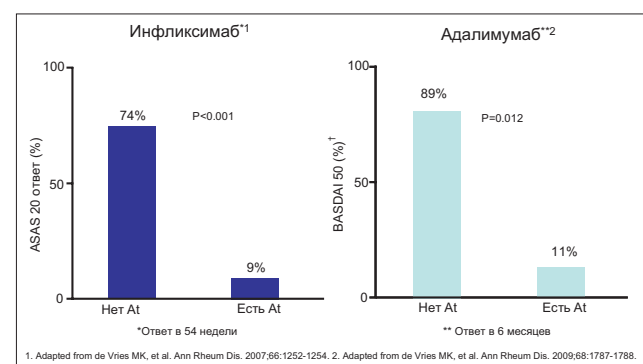


Рис. 3. Клинический ответ у пациентов с АС при наличии нейтрализующих антител к препарату

Продолжение на стр. 64.

Е.О. Гармиш, к.м.н., отдел некоронарогенных заболеваний сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Индивидуализированный подход в лечении спондилоартритов: трудности выбора терапии

Продолжение. Начало на стр. 63.

образуются нейтрализующие лекарственный препарат антитела, приводя к утрате его терапевтического эффекта (рис. 3). Во время госпитализации по месту жительства были назначены ГК внутривенно капельно с кратковременным эффектом. В период принятия решения о дальнейшей тактике лечения, в том числе и обсуждения вопроса о возобновлении терапии инфликсимабом, с целью купирования воспалительной активности пациент самостоятельно превышал суточные дозы НПВП. Периодически производил инъекции дексаметазона, что на фоне сопутствующей патологии привело к развитию острого коронарного синдрома. Было проведено стентирование. После этого назначен метилпреднизолон в дозе 4 мг/сут, оптимизирована гипотензивная и антиагрегантная терапия. В сложившейся ситуации выбор болезньюмодифицирующей терапии вызывал затруднения. Рассматривался вопрос инициации терапии сульфасалазином или назначение третьего, после предшествующей неэффективности адалимумаба, блокатора ФНО.

Значительное увеличение суточного количества таблеток в результате назначения сульфасалазина в дозе 3 г могло существенно снизить приверженность пациента к лечению. Кроме того, нельзя было не принимать во внимание результаты исследования ASCEND, в котором проводили сравнительное изучение эффективности сульфасалазина в дозе 3 г/сут и этанерцепта в дозе 50 мг/нед в течение 16 недель. Результаты этого исследования свидетельствуют о значительных преимуществах этанерцепта при аксиальных и периферических проявлениях АС по всем критериям оценки эффективности, включая частоту частичной ремиссии и показатели функциональной способности (рис. 4, 5). Уже через 2 недели лечения количество пациентов, достигших ASAS 40 в группе этанерцепта, более чем вдвое превышало таковое в группе сульфасалазина (рис. 6), поэтому было принято решение в пользу назначения блокатора ФНО этанерцепта.

В нашем случае пациенту был назначен этанерцепт 50 мг/нед подкожно в течение 24 недель. В процессе лечения полностью восстановлены трудоспособность и социальная

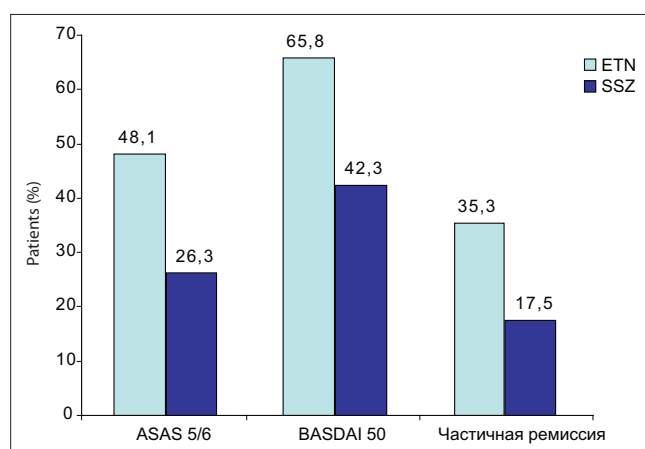


Рис. 4. Достижение пациентами критериев ASAS 5/6, BASDAI 50 и частичной ремиссии через 16 недель лечения

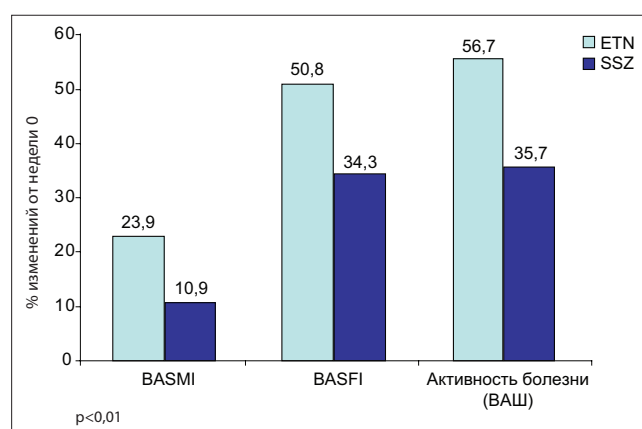


Рис. 5. Динамика изменений подвижности и функции позвоночника, а также общей оценки пациентом заболевания в течение 16 недель лечения

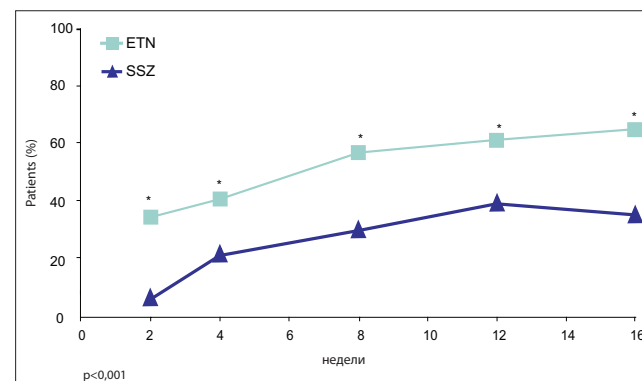


Рис. 6. Достижение пациентами 40% улучшения по критериям ASAS

активность пациента, купирован болевой синдром. На сегодня отсутствуют признаки синовитов, энтезитов, устранена скованность. Периодически наблюдается незначительный болевой синдром (BASDAI – 0,4), не требующий применения НПВП. Метилпреднизолон также отменен, лабораторная активность отсутствует.

Во втором издании книги «Внутренние болезни» (1956) академик Е.М. Тареев писал: «Болезнь — это реакция организма на изменившиеся условия среды, проявляющаяся нарушением жизненных функций, конкретных форм его приспособляемости, возникающих под влиянием разнообразных причин. Болезнь вызывают не только вредоносные воздействия среды — физические, химические, микробные и иные, но при измененной реактивности больного и обычные физиологические раздражители; последнее имеет место при бронхиальной астме, сывороточной болезни и т.д. Именно воздействие среды и организма с его меняющейся реактивностью и должно всегда учитываться при суждении о происхождении любой болезни». Те же принципы положены в основу последних международных рекомендаций по медикаментозному лечению воспалительных заболеваний суставов и позвоночника с акцентом на индивидуализированный подход. Имплементация этих рекомендаций в реальную клиническую практику позволит значительно улучшить качество лечения и прогноз и предполагает формирование высокоспециализированных центров с возможностью многолетнего наблюдения за течением и прогнозом относительно редких ревматических заболеваний.

Информационная статья опубликована при поддержке
компании Pfizer

Квитація №	Дата здійснення операції													Сума:																																						
	Платник:													Платник:																																						
	Місце проживання:													Місце проживання:																																						
	Отримувач: ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр													Розрахунковий рахунок:													МФО банку:																									
														3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9												
	Призначення та період платежу:																																																			
	Платник:													Контролер:													Бухгалтер:													Касир:												
	Дата здійснення операції																																																			
	Сума:																																																			
	Платник:																																																			
Місце проживання:																																																				
Квитація №	Отримувач: ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр													Розрахунковий рахунок:													МФО банку:																									
														3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9												
	Призначення та період платежу:																																																			
	Платник:													Контролер:													Касир:																									

ПЕРЕДПЛАТА НА 2014 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2014 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Актуальні питання кардіології, ревматології та кардіохірургії

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати – 300,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

**Телефон/факс відділу передплати (044) 521-86-98,
e-mail: podpiska@health-ua.com**