



Нові можливості в терапії ревматоїдного артриту

За підсумками
V Національного конгресу ревматологів України

7-9 жовтня відбувся V Національний конгрес ревматологів України, під час якого доповідачі не один раз піднімали питання ревматоїдного артриту (РА) як однієї з основних проблем сучасної ревматології. Зокрема, нові перспективи в лікуванні цієї патології висвітлив професор Івано-Франківського державного медичного університету, доктор медичних наук Роман Іванович Яцишин.

— Для покращення стану хворих на РА в клінічній практиці досить часто призначають тривале лікування метотрексатом у низьких дозах. Цей препарат суттєво впливає на активність захворювання, покращує функціональний стан й уповільнює руйнування суглобів, що підтверджено рентгенологічно. Однак пероральна форма метотрексату має значні недоліки, серед яких недостатня біодоступність, що зумовлює необхідність призначати вищі дози метотрексату або переводити пацієнтів на терапію іншими, більш токсичними препаратами.

Оптимальним виходом з такої ситуації може стати підшкірна ін'єкція метотрексату, який в Україні відомий під назвою Методжект (Medac, Німеччина). Це розчин для ін'єкцій у шприцах по 7,5; 10; 15; 20 і 25 мг діючої речовини. За даними літератури, біодоступність форми метотрексату для підшкірного введення досягає 94%, у той час як для пероральної — лише 75%.

Порівняння клінічної ефективності та безпеки підшкірної й пероральної форм метотрексату у хворих на активний РА проводилося під час 6-місячного багаточетового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження IV фази (J. Braun et al.), у якому взяли участь 384 хворих на активну форму РА віком від 18 до 75 років. Учасників рандомізували у дві групи згідно із застосуванням метотрексату: 15 мг підшкірно (плюс таблетки плацебо) або 15 мг перорально (таблетки по 7,5 мг двічі на добу плюс ін'єкція плацебо). За відсутності терапевтичного ефекту дозу метотрексату в обох групах збільшували до 20 мг на добу. Досягти відповіді на лікування вдалося в середньому на шостому тижні. Цікаві результати були отримані у пацієнтів із тривалістю РА понад рік: відповідь на ін'єкційне введення метотрексату спостерігали у 89% таких хворих уже на четвертому тижні лікування, а в групі перорального прийому метотрексату — у 63% на шостому тижні ($p < 0,05$).

На базі нашої клініки було проведено порівняльне дослідження Методжекту і таблетованої форми метотрексату, для чого 48 пацієнтів порівнювали у дві групи. Окрім більш вираженої ефективності парентерального введення метотрексату порівняно з пероральним, у групі Методжекту виявлено також кращу переносимість терапії. Серед побічних ефектів пацієнти відзначали біль у ділянці живота, діарею, диспепсію, втрату апетиту, нудоту (9,5 і 11,5%, 0 і 7,7%, 4,8 і 7,7%, 4,8 і 3,8%, 9,5 і 11,5% відповідно).

Таким чином, підшкірна форма метотрексату виявилася більш ефективною, ніж таблетована такого ж дозування, причому пацієнти переносили Методжект значно краще, ніж звичай-



Р.І. Яцишин

ний метотрексат, а побічні ефекти в групі підшкірного введення препарату були більш прогнозовані й легше піддавалися корекції. Ці дані вкрай важливі як для досягнення комплаєнсу, так і для підвищення якості життя пацієнтів, які, як правило, страждають від значних побічних ефектів складної терапії.

Враховуючи отримані результати, а також аналізуючи результати досліджень і клінічні спостереження іноземних колег, можна дійти висновку, що перехід з пероральної форми метотрексату на підшкірне введення (Методжект) у випадку неконтрольованого РА є цілком обґрунтованим і простим. Це допоможе покращити контроль над захворюванням і у багатьох випадках уникнути терапії біологічними препаратами або зменшити їх навантаження (Ponter, Williams, 2007). Пацієнтам з важким перебігом РА, перш ніж призначати біологічні препарати, необхідна обов'язкова терапія парентеральною формою метотрексату (Bindham et al., 2003). Крім того, таке лікування може бути альтернативою для пацієнтів з непереносимістю терапії анти-TNF α антитілами (Bharadwaj et al., 2008).

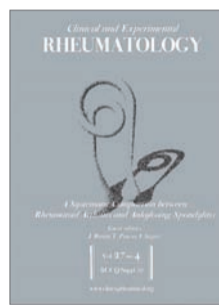
Отже, ін'єкційна форма метотрексату (Методжект) може бути більш ефективною, ніж таблетована у такому ж дозуванні. Особливо вона ефективна для пацієнтів на ранній стадії захворювання. Зміна форми введення метотрексату з пероральної на ін'єкційну може сприяти покращенню відповіді на терапію так само, як і збільшення дозування препарату: підшкірне введення метотрексату дало можливість досягти відповіді ще у 30% пацієнтів, які не відповідали на терапію таблетованим метотрексатом.

Сьогодні в 14 регіонах України проходить постмаркетингове дослідження препарату Методжект, який був безкоштовно наданий компанією-виробником «Медак ГмбХ» на суму майже 0,5 млн євро. Результати дослідження будуть представлені в 2010 році.

Підготувала Тетяна Спринся

Ревматологія: от переговоров

Систематический обзор применения метотрексата при ревматоидном артрите в периоперационном периоде



Целью систематического обзора, проведенного испанскими учеными, было изучение эффективности и безопасности метотрексата в периоперационном периоде у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Поиск исследований проводили в базах данных Medline (1961-июль 2007), Embase (1961-июль 2007), Cochrane Library (до июля 2007), по опубликованным резюме докладов на ежегодных конгрессах ACR (2005, 2006) и EULAR (2005-2007). Критерии отбора:

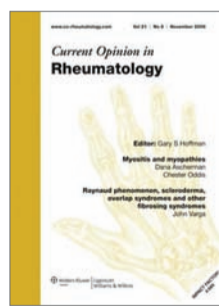
- рандомизированные контролируемые исследования и высококачественные когортные исследования с контрольной группой;
- включены пациенты с РА, перенесшие оперативное вмешательство;
- проводилось сравнение двух стратегий — отмена метотрексата vs продолжение применения метотрексата в периоперационном периоде;
- представлена частота осложнений терапии в течение года после оперативного вмешательства, включая инфекционные, раневые, обострения РА и др.

Пациентами, которые принимали участие в четырех исследованиях, отвечавшими описанным выше критериям, были преимущественно женщины (средний возраст приблизительно 60 лет). Все они перенесли elective ортопедическое оперативное вмешательство и принимали метотрексат в дозе от 5 до 10 мг/нед. По критерию уровня доказательности авторы обнаружили два рандомизированных контролируемых исследования, в которых продолжение приема метотрексата в периоперационном периоде не ассоциировалось с повышением риска хирургических осложнений, но статистически достоверно сокращало частоту обострений РА. В проспективном когортном исследовании в группе метотрексата было отмечено четыре случая инфекционных осложнений, в то время как в группе контроля они не были зарегистрированы. В обеих группах не наблюдались обострения РА. В ретроспективном исследовании было показано, что у пациентов, продолжавших принимать метотрексат в периоперационном периоде, реже отмечались случаи раневых осложнений ($p=0,038$) и обострения РА ($p=0,050$); не было установлено достоверной разницы по частоте инфекционных осложнений по сравнению с теми, кто прекратил прием метотрексата.

Результаты проведенного систематического обзора позволили сделать вывод, что продолжение применения метотрексата в низких дозах является безопасным у пациентов с РА в периоперационном периоде (при проведении elective ортопедических вмешательств), не повышает риск развития осложнений и в то же время способствует поддержанию контроля над заболеванием.

Loza E. et al. Clin Exp Rheumatol. 2009 Sep-Oct; 27(5): 856-62

Гранулематоз Вегенера и синдром Чарга-Стросса: последние достижения генетики



В последнее время было проведено несколько исследований, целью которых было изучение генетической основы таких заболеваний, как гранулематоз Вегенера и синдром Чарга-Стросса (СЧС). Многие из этих работ характеризуются недостаточной статистической мощностью, неправильной систематизацией данных и другими ошибками в дизайне. Группа немецких ученых суммировала наиболее важные и надежные данные, полученные в этих исследованиях.

Ген HLA-DPB1, ассоциация которого с гранулематозом Вегенера была открыта несколько лет назад, остается наиболее значимым в этиологии этого заболевания. Пока не установлено такой явной ассоциации с СЧС, для которого более важным представляется в настоящее время другой локус системы HLA — HLA-DR. И наоборот, строгая взаимосвязь была установлена между полиморфизмом промотора гена интерлейкина-10 и СЧС, но не гранулематозом

Вегенера. Многие другие ассоциации, в том числе с генами CTLA4, CD226 и полиморфными копиями FCGR3B, требуют дальнейшего изучения.

Wieczorek S. et al. Curr Opin Rheumatol. 2010 Jan; 22(1): 8-14

Лечение пациентов с идиопатической воспалительной миопатией ритуксимабом: новый метод при резистентности к стандартной терапии



Ритуксимаб представляет собой генно-инженерные химерные (человеческие/мышинные) моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов. Недавно проведенные исследования показали, что В-лимфоциты играют важную роль в этиопатогенезе воспалительной миопатии, что позволило предположить эффективность анти-CD20 терапии при этом заболевании.

S. Majmudar et al. сообщают о результатах применения ритуксимаба у 3 пациентов с рефрактерной к обычной терапии идиопатической воспалительной миопатией (ИВМ). Также авторы проанализировали описанный в англоязычной медицинской литературе (всего 8 статей) опыт применения ритуксимаба для лечения идиопатической воспалительной миопатии (ИВМ).

Улучшение состояния на фоне терапии ритуксимабом проявлялось в увеличении мышечной силы и снижении уровня креатинкиназы у всех трех пациентов. Мышечная слабость и повышение уровня мышечных ферментов вновь отмечены у двух пациентов через некоторое время после инфузии. Повторное введение ритуксимаба сопровождалось аналогичным клиническим улучшением.

Таким образом, собственный опыт авторов статьи и анализ литературы (у 20 из 21 пациента отмечалась положительная динамика) показал положительный ответ на анти-CD20 терапию при ИВМ, что позволяет рассматривать ритуксимаб как средство выбора для лечения рефрактерных к стандартной терапии случаев заболевания. Требуются дальнейшие исследования, которые позволят определить оптимальный режим дозирования, длительность терапии, долгосрочный профиль безопасности ритуксимаба при ИВМ.

Majmudar S. et al. J Clin Rheumatol. 2009 Oct; 15(7): 338-340

Корреляция между результатами опроса по PGI-I и изменением выраженности симптомов и функций: объединенный анализ 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дулоксетина



Целью исследования американских ученых было определить взаимосвязь между изменениями результатов клинических шкал и анкеты PGI-I (Patient Global Impression: Improvement — общее впечатление пациентов об улучшении состояния). Были проанализированы данные четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований дулоксетина у пациентов с фибромиалгией. Оценивалось влияние препарата на такие показатели, как выраженность болевого синдрома, утомляемость, сон, когнитивная дисфункция, эмоциональное состояние, физическое функционирование, повседневная активность.

Изменение выраженности болевого синдрома и влияния симптомов на работоспособность высоко коррелировало ($r \geq 0,5$ или $\leq -0,5$) с результатами PGI-I. Умеренная корреляция с результатами PGI-I ($0,3 \leq r < 0,5$ или $-0,5 < r \leq -0,3$) отмечена для показателей, характеризующих физическое функционирование, депрессию, тревожность, утомляемость, повседневную активность.

Авторы сделали вывод, что, помимо снижения выраженности боли, самочувствие пациентов улучшается также факторы, как уменьшение выраженности нарушений настроения, утомляемости, улучшение физического функционирования, увеличение повседневной активности. Их оценка может быть