

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Е. В. Черевкова, К. С. Солоденкова, А. Р. Бабаева, И. В. Александрова

Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Ревматоидный артрит — одно из наиболее значимых воспалительных заболеваний суставов, характеризующееся развитием хронического симметричного эрозивного артрита в ряде случаев в сочетании с внесуставными проявлениями [4].

Современное лечение РА предполагает раннее назначение (при установлении диагноза) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), поскольку даже самая активная терапия позволяет замедлить прогрессирование болезни только при своевременном назначении, а наиболее высокая скорость нарастания рентгенологических изменений в суставах наблюдается именно на ранних стадиях РА. В течение последних лет были проведены специальные исследования эффективности БПВП при «раннем» артрите. Это послужило основанием для формирования концепции «окна возможности» (window of opportunity) — периода времени в дебюте болезни, в течение которого терапия БПВП оказывает максимальный противовоспалительный и антидеструктивный эффект и в целом улучшает прогноз у пациентов с РА [2, 3, 7].

Emery P. и соавт. предлагают выделять несколько стадий РА в соответствии с временным фактором и преимущественной тактикой лечения на каждом этапе [7]:

- **Очень ранний РА (very early rheumatoid arthritis- VERA)** – это РА в первые 12 недель с момента появления первых симптомов заболевания, когда клинические признаки не стали еще стойкими и представляют собой развивающуюся клиническую картину.

- **Ранний установленный РА (early established rheumatoid arthritis)** диагностируется у больных, у которых более 12 недель существуют признаки РА в соответствии с критериями ACR. (American college rheumatologie). Имеются высокодостоверные данные о необходимости назначения БПВП сразу с момента постановки диагноза.

- **Установленный стабильный РА (established stable rheumatoid arthritis)** – РА, существующий более одного года, который стабильно лечится одним из БПВП.

- **Резистентный РА (resistant disease)** – РА, который лечили одним из БМПП, однако, воспалительный процесс не уменьшился или развились побочные эффекты базисных средств.

Установлено, что эффективность лечения раннего РА «стандартными» БПВП существенно увеличивается при условии строго подбора эффективной дозы препаратов, основанного на применении стандартизированных индексов активности РА (т. н. индекс DAS – disease activity score) [5, 6, 7].

В настоящее время существует международная инициатива «Т2Т» («Treat to Target – Лечение до достижения цели») по совершенствованию подходов к ранней диагностике и лечению пациентов с РА. Конечной целью Т2Т является предоставление ревматологам четких рекомендаций по определению целей терапии РА и критериев контроля заболевания, применимых в ежедневной клинической практике для предотвращения развития у пациентов необратимых изменений в суставах и стойкой инвалидизации. Девиз Т2Т: «Ставя задачи, достигая цели – улучшать жизни». **Основная цель лечения РА - достижение ремиссии у каждого пациента.**

Европейский постоянный комитет по проведению международных клинических исследований, включая терапию (ESCISIT) Европейской противоревматической лиги (EULAR), разработал рекомендации по ведению пациентов с ранним РА, которые соответствуют рекомендациям ревматологов России [6]:

1. Под термином «артрит» подразумевают припухлость сустава в сочетании с болью и скованностью. Пациенты, страдающие артритом (более чем одного) суставов должны наблюдаться у ревматолога или быть направлены на консультацию к ревматологу не позже, чем через 6 недель от начала развития симптомов.

2. Дифференциальная диагностика РА от других заболеваний должна основываться главным образом на тщательном клиническом обследовании и включать в себя следующие лабораторные тесты — общий анализ крови,

общий анализ мочи, печеночные ферменты, антинуклеарный фактор.

3. У каждого пациента с ранним, стойким артритом, который находится под наблюдением у ревматолога, необходимо оценить следующие показатели, отражающие риск персистирования заболевания и развития эрозий в суставах: число болезненных и припухших суставов, СОЭ, концентрацию СРБ, титры РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также наличие эрозий с помощью стандартного рентгенологического обследования.

4. У пациентов, имеющих риск развития персистирующего и/или эрозивного артрита, необходимо немедленно начинать лечение БПВП, даже если они формально не соответствуют классификационным критериям РА.

5. Необходимо полностью информировать пациентов о характере заболевания и проводимой терапии.

6. При наличии соответствующих показаний (боль) необходимо назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с учетом факторов риска гастроинтестинальных, кардиоваскулярных и почечных побочных эффектов.

7. Для уменьшения боли и припухлости суставов возможно системное назначение глюкокортикостероидов (ГКС) (в низких дозах и в течение максимально короткого времени) в качестве компонента базисной терапии РА. Для уменьшения локальных проявлений воспаления целесообразно внутрисуставное введение ГКС.

8. Среди БПВП препаратом выбора является метотрексат, который должен быть использован в первую очередь у пациентов с риском развития персистирующего артрита.

9. Основная цель терапии БПВП — достижение ремиссии. Регулярный и тщательный мониторинг активности воспаления и побочных эффектов определяет выбор и характер терапии БПВП, включая биологические агенты.

10. В комплексное лечение необходимо включать нефармакологические методы, в том числе лечебную физкультуру и физиотерапию.

11. Контролируемое лечение РА направлено на улучшение исходов РА и сохранение качества жизни пациентов. Объективная оценка параметров, отражающих активность и прогрессирование болезни, — необходимая составляющая более успешного лечения больного РА.

Для проведения контролируемого лечения предложено использовать некоторые валидизированные количественные показатели, а именно [7]:

1. индексы DAS;

2. упрощенный индекс активности болезни (Simplified Disease Activity Index, SDAI);

3. индекс клинической активности болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI);

4. индекс нарушений дееспособности из опросника для быстрой оценки состояния здоровья (RAPID) HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire disability index);

5. визуальные аналоговые шкалы (ВАШ) или шкалы Likert для глобальной оценки эффективности боли пациентом или глобальной эффективности врачом, другие валидизированные показатели оценки боли для контроля индивидуального лечения;

6. счет числа болезненных и/или припухших суставов;

7. лабораторные показатели (СРБ, СОЭ, РФ, АЦЦП).

Стандартные БПВП принадлежат к разным классам химических соединений, обладают медленным и постепенно развивающимся лечебным эффектом, подавляя клинические, биохимические и иммунологические проявления РА. Наиболее часто в клинической практике используются метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид.

Метотрексат (МТ) является «золотым стандартом» БПВП, относится к группе антиметаболитов, по структуре близок к фолиевой кислоте. После приема внутрь 10-25 мг МТ абсорбция в среднем составляет 60-70%, биодоступность - от 28 до 94%. Максимальная концентрация в крови достигается через 2-4 часа. Элиминация МТ происходит в основном почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Время полужизни препарата колеблется от 2 до 6 часов. Несмотря на достаточно быстрое выведение МТ из крови, его полиглутаминированные метаболиты обнаруживаются внутриклеточно в течение не менее 7 дней после однократного приема. Особенно высокая концентрация МТ выявляется в синовиальной мембране. МТ связывает и инактивирует дегидрофолатредуктазу, что ведет к снижению синтеза ДНК. В низких дозах МТ значительно меньше ингибирует активность фермента и оказывает менее выраженное антипролиферативное действие. В этих

дозах он дает противовоспалительный и «мягкий» иммуносупрессивный эффект. Эти явления связывают не с самим МТ, а с его производными. Они стимулируют синтез аденозина в очаге воспаления с выраженным противовоспалительным действием, а также подавляют пролиферацию эндотелиальных клеток и рост синовиальных фибробластов. Предполагается, что противовоспалительное действие МТ связано также с ингибцией фосфолипазы А₂, синтеза лейкотриена В₄, подавлением образования супероксидных радикалов, активности протеолитических ферментов и функциональной активности нейтрофилов. Первые сообщения о применении МТ для лечения РА появились в конце 70-х — начале 80-х годов. Результаты открытых и плацебо-контролируемых испытаний показали, что МТ в дозах 7,5-25 мг/нед был достоверно эффективнее плацебо и вызывал улучшение у 90% больных активным РА, не отвечающих на другие базисные препараты. Клинический эффект развивался значительно быстрее (между 4-й и 8-й неделей). Одним из главных достоинств МТ является возможность его длительного приема без тяжелых побочных эффектов и хорошая сочетаемость с другими иммунодепрессантами. Данные о влиянии МТ, как и других базисных препаратов, на прогрессирование деструктивных изменений противоречивы.

При РА МТ назначают обычно 1 раз в неделю (внутрь или парентерально). В связи с возможной непереносимостью одномоментного приема МТ в больших дозах можно назначать его дробно, с 12-часовым интервалом, в утренние и вечерние часы или 2 раза в неделю. Начальная доза препарата должна составлять 7,5-10 мг/неделю. Побочные эффекты МТ, как правило, развиваются в течение первых 6 месяцев терапии. Они включают анорексию, диарею, рвоту, стоматит, похудание. У 5% больных развиваются гематологические осложнения и оппортунистические инфекции. МТ также дает гепатотоксический эффект [1].

Сульфасалазин (С) — один из немногих препаратов, специально синтезированных для лечения РА. Основные фармакологические эффекты — противовоспалительный и антибактериальный (бактериостатический). С плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте (не более 10%), так как практически нерастворим в воде, подвергается расщеплению микрофлорой

кишечника с образованием 60-80% сульфапиридина и 25% 5-аминосалициловой кислоты. Препарат хорошо связывается с белками плазмы. Во время лечения концентрация С и сульфапиридина в синовиальной жидкости сопоставима с сывороточным уровнем этих веществ. Противовоспалительная активность С обусловлена 5-аминосалициловой кислотой. Сульфапиридин является конкурентным антагонистом парааминобензойной кислоты, прекращающим синтез фолатов в клетках микроорганизмов, что обуславливает антибактериальную активность препарата. С активен в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки. Механизм действия С при РА не вполне ясен. Один из наиболее вероятных механизмов действия препарата связан с ингибцией ядерного фактора транскрипции В.

С рекомендуется применять при олигоартикулярных и полиартикулярных вариантах суставной формы РА. При системных вариантах заболевания препарат малоэффективен.

При показаниях во избежание побочных эффектов необходимо начинать лечение с низких доз - 500 мг в день. Дозу препарата рекомендуется повышать под контролем клинико-лабораторных показателей по 500 мг в 5-7 дней до терапевтической дозы 2 г в сутки в 2 приема во время еды или после еды. Клинический эффект наступает к 4-8-й неделе лечения.

Побочные эффекты при использовании С отмечаются у 5-29% больных К ним относятся: реакции гиперчувствительности, сопровождающиеся поражением кожи, развитием гепатита, пневмонита, агранулоцитоза, апластической анемии; «сульфасалазиновый» синдром; гепатотоксичность; гематологические нарушения; диспепсические нарушения; неврологические нарушения; аллергические реакции; иммунологические нарушения [1].

Лефлуноמיד относится к классу БПВП и предназначен для лечения РА.

Лефлуноמיד быстро и почти полностью превращается в активный метаболит, который хорошо связывается с белками плазмы. После приема первой дозы лефлуномида приблизительно 43% препарата выводится с мочой и 48% с калом. Препарат сохраняется в организме довольно долго, период полувыведения составляет 15 дней. Механизм действия лефлуномида основан на ингибции дигидрооротатдегидрогеназы. Уменьшение его запасов

в клетке приводит к угнетению клеточного цикла. Замедление пролиферации активных иммунных клеток подтверждает, что лефлуноמיד снижает запас пиридина. Это приводит к некрозу клеток и их апоптозу. Антипролиферативное действие лефлуномида на Т-лимфоциты, в частности, происходит путем блокировки деления клетки на более ранней фазе (G1- фаза), в отличие от других цитостатических препаратов, где в основном блокируется С-фаза деления клетки. Последние данные показывают, что он оказывает не только антипролиферативное, но и цитостатическое действие. Противовоспалительный эффект лефлуномида обусловлен действием на фермент циклооксигеназу, которая ответственна за выработку противовоспалительных простагландинов. Лефлуноמיד опосредованно блокирует ФНО- α , подавляет экспрессию цитокинов межклеточного воздействия. Важным механизмом действия лефлуномида является способность подавлять экспрессию матричной металлопротеиназы 1, которая активно участвует в деструкции костной ткани при ревматоидном артрите и других воспалительных артритах.

Лефлуноמיד уменьшает выраженность суставного синдрома, снижает СОЭ, количество циркулирующих иммунных комплексов, титры ревматоидного фактора. Значительно улучшается функциональная способность и повышается качество жизни. Лефлуноמיד эффективен как при ранних, так и при поздних стадиях ревматоидного артрита. J.R Kalden и соавт. показали, что лефлуноמיד замедляет прогрессирование деструкции суставов.

Препарат лефлуноמיד выпускается в дозах 10, 20 и 100 мг. Разработана оптимальная схема лечения РА взрослых, которую можно применить у пациентов с массой тела более 40 кг: по 100 мг 1 раз в день — первые 3 дня, в последующие — по 20 мг 1 раз в сутки. При появлении побочных эффектов в результате длительного применения лефлуномида дозу препарата можно снизить до 10 мг. К побочным эффектам лефлуномида относятся: диспепсические расстройства, транзиторная алоpecia; гепатотоксичность, неврологические нарушения, аллергические реакции [1].

Комбинированная терапия ревматоидного артрита.

Основой терапии РА остаются БПВП. В то же время монотерапия БПВП (+НПВП

в качестве симптоматического средства) все больше вытесняется схемами комбинированной терапии. Наиболее часто БПВП комбинируются с ГКС. Большой опыт лечения позволил выделить 2 основных направления применения ГКС при раннем РА [3].

- Быстрое подавление активности в период до развития эффекта БПВП (bridge-терапия)
- Достижение более высокой эффективности, индуцирование клинической ремиссии, в ряде случаев замедление деструкции суставов — при длительном применении низких доз (<10 мг/сут преднизолона).

Кроме того, ни один из иммунодепрессантов в полной мере не влияет на все звенья сложного иммунопатогенеза РА. «Узкое» терапевтическое окно всех без исключения препаратов остается причиной их недостаточной эффективности. Однако повышение дозы иммунодепрессантов нередко приводит к развитию побочных эффектов. Из разнонаправленного действия препаратов следует закономерное заключение, что комбинация иммунодепрессантов с разнонаправленными эффектами приведет к усилению терапевтического действия каждого из препаратов без усиления также разных токсических реакций [1, 3].

Применяют 3 основных вида комбинированной терапии:

- начало лечения с монотерапии с последующим назначением одного или нескольких иммунодепрессантов (в течение 8-12 нед) при сохранении активности процесса (step-up);
- начало лечения с комбинированной терапии с последующим переводом на монотерапию (через 3-12 мес) при подавлении активности процесса (step-down);
- проведение комбинированной терапии в течение всего периода болезни.

Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и циклоспорином, МТ и инфликсимабом у больных РА по сравнению с монотерапией иммуносупрессорами. Показано также, что на ранних стадиях РА комбинированная терапия с обязательным использованием МТ эффективнее монотерапии любым иммунодепрессантом.

В клинике факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета накоплен достаточно большой опыт по применению базисных противовоспалительных препаратов у больных ревматоидным

артритом. Проводилась также оценка эффективности и переносимости терапии БПВП, комбинированной терапии БПВП и ГКС у 34 больных с ранним РА. Средний возраст пациентов составил $44,1 \pm 15,0$ лет, среди обследуемых было 3 (8,8%) мужчин, и 31 женщина (91,2%), Длительность болезни в среднем была $6,0 \pm 0,47$ мес.), на момент обращения все пациенты имели признаки, предложенные P. Emery и соавторами для раннего РА. Пациенты обследовались с использованием стандартных методов: определялись продолжительность утренней скованности в минутах, число припухших и болезненных суставов. Общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), активность РА определялась с помощью интегрального индекса DAS 28 (по 4 показателям — число припухших и болезненных суставов из 28, ООСЗ, СОЭ). Измерялась также концентрация в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом (верхняя граница нормы $5,0 \text{ мг/л}$). У всех пациентов определяли ревматоидный фактор (РФ) IgM и IgG с использованием тест-системы латекс-агглютинации (Россия) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) — методом иммуноферментного анализа (Германия). Больным проводилась стандартная рентгенография дистальных отделов кистей и стоп в прямой проекции, при необходимости — МРТ суставов кистей и стоп. Функционирование больного в повседневной жизни оценивалось в количественном использовании русской версии опросника HAQ. Всем пациентам с ранним РА была назначена стандартная терапия БПВП (сульфасалазином в стандартной дозе 2 г/сут или метотрексатом 10 мг/неделю). Пациентам, имевшим системные проявления и высокий индекс активности DAS, была назначена комбинированная терапия метотрексатом и ГКС (метипред $4-8 \text{ мг/сут}$). Все пациенты получали НПВС в стандартных дозах. Больные лечились в амбулаторных условиях. Контрольное обследование с определением параметров активности болезни и функционального статуса проводилось до лечения, через 1, 3, 6 месяцев после начала терапии.

Все 34 пациента закончили 6-месячный курс терапии. Субъективное состояние больных ранним РА, которое определялось с помощью ВАШ (ООСЗ), демонстрировало быструю положительную динамику. К 3 месяцу среднее значение ООСЗ составило $44,6 \pm 24,5$ мм, к 6 месяцу терапии $30,8 \pm 18,4$ мм, динамика на всех указанных этапах статистически достоверна ($p < 0,01$). Активность РА, измерявшаяся с помощью индекса DAS 28, также снижалась у большинства пациентов. К 3 месяцу наблюдения яркий противовоспалительный эффект, когда среднее значение индекса DAS 28 составило $3,85 \pm 1,53$ балла, к 6 месяцу терапии этот эффект сохранился и составил $3,4 \pm 0,79$ балла. Таким образом, активность раннего РА на фоне терапии снизилась с высокой до умеренной. Наблюдалось также улучшение функциональной способности больных, измерявшаяся с помощью индекса HAQ. Индекс HAQ понизился с базового $1,67 \pm 0,69$ балла к 1 месяцу терапии до $1,22 \pm 0,68$ балла ($p < 0,01$) и в дальнейшем прогрессивно снижался: к 3 месяцу до $1,063 \pm 0,74$ балла, к 6 месяцу до $0,89 \pm 0,41$ балла. За время наблюдения в рассматриваемой группе пациентов серьезных нежелательных явлений не зафиксировано.

Таким образом, за последние годы неоспоримо доказано, что изменить отдаленные исходы РА реально возможно только на самых первых этапах заболевания, в связи с этим необходима ранняя диагностика заболевания и раннее назначение БПВП, так как ревматоидный артрит представляет собой «ургентное» заболевание, отдаленный прогноз при котором зависит от возможности проведения активной терапии современными БПВП с самого начала болезни. Применение активной противоревматической терапии с обязательным включением БПВП, прежде всего метотрексата, тщательное наблюдение за пациентом для своевременного выявления нежелательных явлений и адекватной оценки эффективности лечения, позволяет значительно улучшить результаты лечения раннего РА, предупредить развитие тяжелого деструктивного поражения суставов, сохранить трудоспособность и качество жизни пациента.

Литература

1. Е.И. Алексеева., П.Ф Литвицкий Ювенильный ревматоидный артрит /Под общ. ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ. — 2007. — 368 с.
2. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогизбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним артритом. РМЖ. — 2008. — Том 16. — № 24. — С. — 1610-1614
3. Клинические рекомендации. Ревматология. // 2-е издание исправленное и дополненное. Под редакцией Е.Л. Насонова. — 2010. — 738 с.
4. Марусенко И.М. Оценка эффективности стандартных базисных противовоспалительных препаратов и сроков начала базисной терапии при ревматоидном артрите — Современная ревматология — 2010 — № 4. С. 32 - 39.
5. Насонов Е. Л. Современные стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита: место инфликсимаба. CONSILIUM medicum. — 2006. — Том 08. — № 8. — С. 72-75.
6. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. — РМЖ. — 2006 — Том 14. — № 8 — 2006. — С. 3. — 7.
7. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В. , Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Лефлуноמיד в лечении раннего ревматоидного артрита. — 2011. — № 10. — С. 606 - 610.

