

В.М. Коваленко

ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
АМН України, Київ

РЕВМАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ: СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Ключові слова:

ревматичні захворювання,
антиревматична терапія,
ефективність, безпека.

Резюме. У статті висвітлено сучасні аспекти протизапальної та антиревматичної терапії пацієнтів із ревматичними захворюваннями. Детально з позицій ефективності та безпеки описано принципи призначення лікарських засобів основних груп, що використовуються у медикаментозному лікуванні цих хворих. Найбільш дискусійні питання, зокрема застосування біологічних агентів у терапії ревматичних захворювань, наведені виключно на основі даних доказової медицини.

Ревматичні захворювання (РЗ) — група мультифакторних хвороб, представлених великою кількістю нозологічних форм, які відрізняються за походженням і об'єднані, переважно за ознакою локалізації основного патологічного процесу у сполучній тканині та за таким клінічним проявом, як суглобовий синдром. Поширеність РЗ неухильно зростає, при цьому загальною визначеною є той факт, що РЗ за рівнем свого негативного впливу на сучасне суспільство посідають 2-ге місце після хвороб системи кровообігу. Так, у 2008 р. поширеність хвороб кістково-м'язової системи становила 10352,4 на 100 тис. населення.

Негативний соціальний вплив РЗ зумовлений не тільки їх значною тільки поширеністю, а й ураженням всіх вікових груп населення, схильністю до хронізації та неухильного прогресування патологічного процесу, що призводить до зниження дієздатності, здатності до самообслуговування, фізичної, психічної та соціальної дезадаптації і як результат — до ранньої та швидкої інвалідації. У 2008 р. з приводу хвороб кістково-м'язової системи були госпіталізовані близько 50 тис. осіб, що становить близько 6% загальної кількості госпіталізованих осіб як серед дорослих, так і серед підлітків (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2008).

Високі видатки на пацієнтів, що страждають на РЗ, зумовлені прямими витратами на тривале, часто пожиттєве медикаментозне лікування, необхідністю ендопротезування суглобів, а також непрямими витратами, пов'язаними з оплатою лікарняних листів, матеріальної допомоги за інвалідністю та втратами, зумовленими зменшенням працездатного населення як за рахунок самих хворих, так і за рахунок осіб, які доглядають за ними.

Саме тому питання удосконалення медичної, медико-соціальної та медико-педагогічної ланок допомоги хворим на РЗ — одне з найбільш пріоритетних питань сучасної системи охорони здоров'я.

Ведення пацієнтів із РЗ має проводитися згідно з такими принципами:

- Лікування конкретного хворого має спиратися на елементи доказової медицини, що базується на обстеженні великої кількості хворих однієї нозології.

- Лікування має бути максимально індивідуалізованим, залежно від клінічних проявів та активності хвороби.

- Ранній початок лікування (до 3 міс від початку клінічної маніфестації) асоціюється з більш сприятливим прогнозом.

Особливе місце у терапії РЗ посідає навчання пацієнтів, зокрема пояснення необхідності комплексного підходу до терапії, спрямованої на патологічний процес, до потреби у зміні стилю життя, важливості у призначенні та тривалому використанні базисних антиревматичних препаратів, а також роз'яснення того, що зняття болю не єдиний критерій ефективності терапії, що проводиться.

Серед основних параметрів, на які здійснюється вплив при призначенні лікування у разі РЗ слід відмітити такі:

- **Активність** — частково або повністю оборотні явища, зв'язані безпосередньо із запальним аутоімунним процесом.

- **Ушкодження** — критерій результату розвитку хвороби, що відображає необоротні зміни в органах і системах внаслідок **системного аутоімунного запалення**, чи в результаті **проведеної терапії**.

- **Повна клінічна відповідь на терапію** — відсутність ознак активності хвороби на фоні продовження проведеного лікування.

- **Повна клінічна ремісія** — відсутність ознак активності на фоні відсутності будь-якої терапії протягом тривалого часу (в більшості РКД ≥ 6 міс).

Останній десятиріччя пов'язані із суттєвим прогресом у фармакотерапії РЗ, зокрема у кінці 90-х років ХХ ст. відбулося широке впровадження у клінічну практику селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2, а початок ХХІ ст. асоціюється з розробкою та початком клінічних досліджень біологічних агентів (БА) (Насонова В.А., 2008). Проте одним із найважливіших аргументів на користь складності медикаментозного лікування РЗ є висока частота розвитку побічних явищ на фоні прийому медикаментів, що належать до протизапальних або протиревматичних лікарських засобів (ЛЗ). Так, за даними Державного фармакологічного центру МОЗ України частота зареєстрована-

них побічних явищ на фоні прийому цієї групи ЛЗ становила 6,2% (табл. 1).

Таблиця 1

ТОП-10 фармакологічних груп ЛЗ (АТС) у 2007 р. за частотою зареєстрованих в Україні побічних явищ (дані Державного фармакологічного центру МОЗ України, 2008)

№ з/п	Фармакологічні групи ЛЗ (АТС)	%
1	Антибактеріальні ЛЗ для системного застосування	27,7
2	Протизапальні та протиревматичні ЛЗ	6,2
3	Кровозамінники та перфузійні розчини	5,4
4	Анальгетики	4,3
5	ЛЗ, що впливають на ренін-ангіотензинову систему	3,8
6	Кардіологічні ЛЗ	3,8
7	Периферичні вазодилататори	3,3
8	ЛЗ, що впливають на мікобактерії	3,0
9	Анестетики	2,9
10	Психолептики	2,5

Безпека застосування протизапальних чи протиревматичних препаратів зводиться до їх негативного впливу на стан серцево-судинної системи (ССС — розвиток артеріальної гіпертензії, атеросклеротичного ураження судин, метаболічного синдрому, серцевої недостатності), ендокринної системи (в тому числі гіперглікемія), шлунково-кишковий тракт (ШКТ — розвиток виразкової хвороби, шлунково-кишкових кровотеч, гепатитів), порушення нервово-психічного та імунного статусу пацієнта, розвиток остеопорозу тощо.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ (НПЗП) ПРИ РЗ

НПЗП — найбільш важлива група препаратів із симптоматичною дією, які використовуються у пацієнтів із РЗ, що зумовлено абсолютно унікальною комбінацією протизапальної, анальгетичної, жарознижувальної та антитромбоцитарної дії, що здійснює вплив на весь спектр основних клінічних симптомів, характерних для РЗ.

Незважаючи на багаторічну історію застосування та велику кількість клінічних досліджень все ще залишаються не вирішеними ряд питань, щодо обґрунтування оптимальної тактики застосування НПЗП. Однак на сьогодні вже можна сформулювати основні положення найбільш раціонального застосування НПЗП, які базуються на принципах доказової медицини. Згідно з цими принципами для підвищення ефективності та зниження частоти розвитку побічних явищ необхідно:

- Розглядати можливість призначення альтернативних анальгетиків (парацетамол, кодеїн, трамадол, ЛЗ для зовнішнього застосування).
- Особливу увагу приділяти ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ.
- Своєчасно виявляти інші фактори ризику та можливість взаємодій ЛЗ.
- При значному ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ слід призначати селективні/специфічні інгібітори ЦОГ-2 або ж препарати для профілактики цих ускладнень.
- У кожному конкретному випадку слід підібрати препарат з оптимальною ефективністю та тривалістю дії.

- Препарати з тривалою дією найбільш показані при гострому запаленні та болю, однак для тривалого застосування більш підходять ЛЗ короткої дії, які дозволяють точніше підібрати необхідну дозу.
- Обов'язково слід впевнитися, що хворий інформований щодо ймовірності розвитку побічних явищ та їх можливих наслідків.

Основна мета сформульованих загальних принципів застосування НПЗП — вирішення проблеми безпечного використання цієї групи препаратів та зниження частоти розвитку побічних явищ. При цьому слід пам'ятати, що при виборі того чи іншого НПЗП лікар-клініцист має враховувати не стільки скарги пацієнта, скільки фактори ризику того чи іншого побічного явища. Серед найбільш класифікованих побічних явищ цієї групи препаратів слід відмітити: ураження ШКТ, негативний вплив на стан системи кровообігу, порушення агрегації тромбоцитів, функції нирок. Основні прояви побічних явищ окремим НПЗП представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Основні системні прояви побічних явищ деяких НПЗП (%) в Україні (дані Державного фармакологічного центру МОЗ України)

ЛЗ	Алергічні реакції	Патологія ШКТ	Патологія ЦНС	Патологія ССС
Диклофенак	60,3	33,2	3,3	2,6
Німесулід	73,2	25,6	3,9	2,6
Мелоксикам	50,0	27,7	11,1	8,3
Целекоксиб	31,7	39,1	17,4	12,1
Рофекоксиб	22,2	33,3	33,3	11,1

ЦНС — центральна нервова система.

Ураження ШКТ (НПЗП-індукована гастропатія) — найбільш характерне і часте побічне явище при застосуванні НПЗП, рідше виникає езофагіт, ентерит та коліт. В середньому у 25% хворих, які тривало приймають НПЗП, виникає хронічний гастрит, виразка шлунка, рідше — дванадцятипалої кишки, при цьому розвиток цих виразок не пов'язаний з інфікуванням *H. pylori*. Серед основних факторів ризику розвитку НПЗП-індукованих гастропатій варто виділити такі:

- вік пацієнта старше 65 років;
- наявність виразки ШКТ в анамнезі;
- одночасний прийом глюкокортикоїдів (ГК);
- одночасне застосування >1 НПЗП;
- висока добова доза НПЗП;
- нещодавнє лікування НПЗП;
- застосування антикоагулянтів.

Прийом НПЗП передбачає проведення ретельного моніторингу за станом пацієнта протягом всього періоду застосування препарату. При цьому перед початком прийому пацієнту необхідно провести загальний та біохімічний (рівень АЛАТ, АсАТ, креатиніну) аналізи крові, ЕКГ, вимірювання артеріального тиску. При наявності факторів ризику розвитку гастроінтестинальних ускладнень додатково проводиться дослідження на *H. pylori* та фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС). Протягом всього періоду терапії проводять контроль клінічних проявів побічних явищ — виникнення диспепсії, нудоти/блювоти, болю у животі, поява мелени, набряків, задишки, підвищення АТ тощо. З лабораторних методів обстеження пацієнтам необхідно виконувати

ти загальний аналіз крові мінімум 1 раз на рік, при необхідності — біохімічний аналіз крові (зокрема рівень АлАТ, АсАт та креатиніну), а у разі розвитку побічного явища — ФЕГДС. При одночасному прийомі НПЗП та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту рівень креатиніну необхідно визначати кожні 3 тиж.

Серед медикаментозних засобів профілактики виразкоутворення слід відмітити потребу у прийомі синтетичного аналогу простагландину E₁ (мізопропол) у профілактичній дозі 200 мкг 2–3 рази на добу, який ефективно попереджає розвиток виразок шлунка/дванадцятипалої кишки, а також їх ускладнень; або інгібіторів протонного насосу (омепразол) у дозі 20 мг 1 раз на добу, який запобігає ульцерогенному впливу НПЗП, при цьому має нижчу частоту розвитку побічних явищ.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ (ГК) ПРИ РЗ

Незважаючи на великі досягнення у фармакотерапії РЗ, ГК є найбільш потужними та швидкодіючими протизапальними засобами з вираженою імуносупресивною дією. У фармакотерапії РЗ основними варіантами застосування ГК є системна терапія (включаючи, пульс-терапію), локальна ін'єкційна та місцева терапія (краплі, мазі) (Шуба Н.М., 2004).

На сьогодні перелік показання до системної терапії ГК такий:

- 1) швидкопрогресуючий ревматоїдний артрит (РА) та/чи наявність при ньому системних проявів (ревматоїдний васкуліт, ураження очей, полісерозити, синдром Фелті);
- 2) висока активність РЗ чи системного захворювання сполучної тканини, особливо системного червоного вовчаку (СЧВ), дерматоміозиту-поліміозиту;
- 3) тяжкі форми системних васкулітів;
- 4) пригнічення запального процесу у суглобах до початку дії базисних протизапальних препаратів (БПЗП) (так звана міст-терапія), або при загостренні РЗ чи розвитку ускладнень застосування БПЗП;
- 5) неефективність терапії БПЗП та НПЗП;
- 6) протипоказання до призначення БПЗП та/чи НПЗП.

У 2007 р. опубліковано рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) щодо застосування ГК у ревматології. Як і інші, ці рекомендації розроблялися великою групою авторитетних експертів відповідно до визначеної процедури з оцінкою сили доказовості кожного пункту (Hoes J.N. et al., 2007). У короткому викладі ці рекомендації наведено нижче.

1. Навчання пацієнта позитивно впливає на результат лікування. Побічні ефекти ГК-терапії необхідно обговорювати з пацієнтом до її початку. Пацієнт зобов'язаний бути інформований про ГК-терапію, особливо при її застосуванні протягом тривалого часу. ГК-картку (glucocorticoid card) із зазначенням дати початку ГК-терапії, початкової дози, а

також схем зниження й підтримувальних доз, необхідно видавати кожному пацієнту.

2. Дози і тривалість. Початкова доза, її зниження й тривале застосування ГК залежить від конкретності РЗ, його активності та індивідуальної чутливості пацієнта. Важливість моніторингу зумовлена циркадними ритмами захворювання/природної секреції ГК.

3. ГК-скринінг пацієнтів. Перед початком лікування ГК необхідно провести облік супутніх захворювань (АГ, діабет, пептична виразка, переломи кісток в анамнезі, катаракта/глаукома, дисліпідемія) та врахувати супутню терапію НПЗП, а також факторів ризику виникнення побічних реакцій.

4. Зниження дози. При тривалому застосуванні ГК їх дозу необхідно звести до мінімуму, а при досягненні ремісії/низької активності основного захворювання — спробувати відмінити прийом.

5. Моніторинг побічних явищ. Побічні явища ГК-терапії залежать від дози й тривалості застосування; багато побічних явищ спостерігаються при застосуванні ГК у високих дозах і відсутні при низькодозовій ГК-терапії. Під час лікування ГК пацієнти підлягають моніторингу маси тіла, периферичних набряків, серцевої недостатності, ліпідограми, глюкози в сироватці крові/сечі, внутрішньоочкового тиску.

6. Профілактика остеопорозу. Якщо початкова доза ГК у хворого становить >7,5 мг/добу, а тривалість цієї терапії >3 міс, пацієнту необхідно призначати препарати кальцію й вітаміну D. Антирезорбтивна терапія бісфосфонатами має ґрунтуватися на відомих факторах ризику, включаючи вимір мінеральної щільності кісткової тканини.

7. Гастропротекція. Хворі, які приймають ГК і супутню терапію НПЗП, повинні одержувати відповідне гастропротекторне лікування — інгібітори протонного насосу або мізопропол, або перейти на лікування ЦОГ-2-селективними інгібіторами.

8. Підготовка до оперативного втручання. Всі пацієнти, які перебувають на ГК-терапії >1 міс і підлягають оперативному втручання, потребують доопераційного лікування, з адекватним ГК-застосуванням з метою запобігання розвитку можливої недостатності надниркових залоз, яка залежить від доз і тривалості ГК-терапії. Раптове припинення ГК-терапії у хворих ревматологічного профілю є небезпечним. Замісна терапія полягає в призначенні однократної дози, що відповідає 100 мг гідрокортизону з повторним введенням кожні 8 год.

9. Вагітність. Застосування ГК у період вагітності не несе додаткового ризику для матері й дитини. *Мати:* ризик подібний до невагітної жінки, однак протипоказаний ряд профілактичних фармако-терапевтичних засобів, особливо бісфосфонатів. *Дитина:* безпека для плода залежить від пасажу через плаценту: метилпреднізолон — <10%; дексаметазон — 100%.

10. Затримка росту. Діти, які одержують ГК, потребують спостереження щодо зросту, а у разі за-

тримки росту — необхідне вирішення питання про замісну гормональну терапію.

Системне застосування ГК у терапії того чи іншого РЗ часто супроводжується розвитком побічних явищ, при цьому контролювати їх розвиток можна лише частково (потенційно контрольовані), на розвиток інших впливати неможливо (неконтрольовані) (табл. 3).

Таблиця 3

ГК-індукована патологія	
Контрольовані явища	Неконтрольовані явища
<ul style="list-style-type: none"> • артеріальна гіпертензія • остеопенія, остеопороз • діабет • порушення сну • глаукома • серцева недостатність • акне • виразкова хвороба 	<ul style="list-style-type: none"> • збільшення маси тіла • катаракта • остеонекроз • атеросклероз • шкірні порушення • розвиток тяжких інфекцій • психічні порушення • міопатія

Локальне (внутрішньосуглобове) застосування мікрокристалічних розчинів ГК є пріоритетним методом лікування моно- або олігоартритів, запального ураження зв'язкового апарату і м'яких тканин. Розвиток ексудативного синовіту потребує дуже раннього втручання, оскільки запальна синовіальна рідина, що містить велику кількість факторів запалення та протеолітичних ферментів, значно посилює вираженість деструктивних процесів у суглобовому хрящі. Таким чином адекватна локальна терапія ГК має проводитися з дотриманням принципу золотієї середини: з одного боку, без потреби не відмовлятися від даного типу втручання, з іншого — не зловживати ним.

Абсолютним протипоказанням до проведення локальної терапії ГК є локальний чи системний інфекційний процес, серед відносних слід виділити такі: виражена деформація/деструкція суглоба, виражений навколосуглобовий остеопороз, нестабільність суглоба, порушення згортувальної функції крові.

У 2008 р. робочою групою у складі провідних спеціалістів ортопедів-травматологів та ревматологів України прийнято резолюцію щодо стратегії управління болем у суглобах та запаленням з використанням внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК, основні положення якої наведені нижче.

- Використання внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК доцільне при лікуванні хворих на остеоартроз, РА, що мають перебіг за типом моно-/олігоартриту.

- Внутрішньосуглобове введення ГК призначають при: загостренні моноартриту на тлі ефективного в цілому базисного лікування; у період відпрацьовування базисної терапії у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями суглобів; при неможливості проведення адекватної базисної терапії. Ключові критерії вибору ГК-препарату для внутрішньосуглобового введення: швидкий протизапальний ефект, тривалий протизапальний ефект, мінімальне дозування діючої речовини, мінімально виражена місцево-дистрофічна дія.

- Обмежене застосування ін'єкційних ГК на основі триамцінолону (виражена місцево-дистрофічна дія).

- Для попередження ГК-індукованої хондродеструкції внутрішньосуглобове введення ГК проводиться не частіше 3–4 разів на рік в 1 суглоб з інтервалом між ін'єкціями 3–4 міс.

- Визнати неприйнятним призначення ін'єкційних ГК внутрішньосуглобово у вигляді безперервного курсу з метою попередження розвитку ГК-індукованої хондродеструкції, а також системних побічних ефектів ГК-терапії.

- Дотримання рекомендацій частоти, кратності, техніки введення ін'єкційних ГК забезпечує потужний протизапальний ефект, практично не піддаючи хворого ризику істотних ускладнень.

- Внутрішньосуглобові ін'єкції ГК проводить лікар-ревматолог/ортопед-травматолог з відповідною підготовкою з техніки проведення ін'єкції; в умовах спеціально обладнаного кабінету для внутрішньосуглобових ін'єкцій (в умовах спеціалізованого відділення стаціонару) чи чистої перев'язної (малої операційної) у стаціонарі чи поліклініці. Підготувати Інформаційний лист та Доповнення до наказу МОЗ України № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за фахом «Ревматологія» із зазначенням найважливіших клінічних аспектів застосування локальної ін'єкційної терапії ГК.

Призначення ГК потребує від лікаря-клініциста проведення ретельного обстеження перед початком прийому ГК (загальний та біохімічний (рівень АлАТ, АсАТ, креатиніну, визначення толерантності до глюкози), денситометричне обстеження, при наявності факторів ризику гастроінтестинальних побічних ефектів — дослідження на *H. pylori* та ФЕГДС) та моніторингу клінічних ознак типових побічних ефектів ГК протягом лікування — диспепсії, нудоти/блювання, болю в животі, появи мелени, набряків, задишки, підвищення артеріального тиску, поліурії, полідипсії, порушень зору, ожиріння, а також проведення загального та біохімічного аналізу крові мінімум 1 раз на рік, визначення рівня глюкози в крові та сечі та ліпідограми мінімум 1 раз на рік або за потребою. Моніторинг стану кісткової тканини здійснюється проведенням денситометричних обстежень з періодичністю 1 раз на півроку, який передбачається перед початком лікування.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЗАСТОСУВАННЯ БПЗП ПРИ РЗ

Одним із найважливіших напрямків фармакотерапії РЗ є призначення БПЗП — групи ЛЗ, які сприяють розвитку повільного терапевтичного ефекту, що настає поступово, пригнічуючи клінічні, біохімічні та імунологічні прояви патологічного процесу. Класичні БПЗП належать до різних класів хімічних сполук і включають препарати золота, метотрексат та інші імуносупресанти, сульфасалазин, лефлунамід, амінохінолінові препарати (плавеніл та делягил), а також БА (Насонов Е.Л., 2007).

Особливою рисою препаратів, які застосовують для базисної (імуномодулювальної) терапії є уповільнення темпів деструкції/дегенерації суглобів, а також збереження ознак поліпшення або ремісії протягом декількох місяців після відміни препа-

рату у зв'язку з кумуляцією. Призначати БПЗП має лише лікар-ревматолог відповідної кваліфікації, за умови впевненості у діагнозі, на основі оцінки показань і протипоказань до призначення препаратів цієї групи у кожного конкретного пацієнта. При цьому слід пам'ятати важливість того, що ефективність базисної терапії РЗ визначають наявність згоди самого хворого та можливість систематичного його спостереження у процесі лікування.

Серед обмежень, які виникають при проведенні терапії БПЗП у хворих на РЗ варто виділити такі:

- Ефективність і токсичність терапії БПЗП важко прогнозувати.

- Тривалість клініко-лабораторної ремісії часто обмежена, і при відміні БПЗП зазвичай спостерігається загострення РЗ.

- Навіть при досягненні позитивного ефекту (зниження активності патологічного процесу або навіть досягнення стану клінічної ремісії) деструктивний процес у суглобах часто прогресує.

- Частим є розвиток побічних ефектів, в тому числі потенційно смертельно небезпечних, що потребують негайного припинення лікування БПЗП, а також резистентності, що зумовлюють необхідність у ретельному спостереженні хворого.

- Необхідність у проведенні контрацепції у жінок репродуктивного віку, які застосовують БПЗП.

Перед початком призначення БПЗП необхідне ретельне обстеження пацієнтів, зокрема загальний та біохімічний аналіз крові (АлАТ, АсАТ, креатинін, сечовина) та рентгенографія органів грудної клітки. У разі призначення циклоспорину додатково контролюють рівень артеріального тиску і проводять ліпідограму. Протягом всього періоду лікування обстеження у разі призначення окремих базисних препаратів відрізняється:

- **Метотрексат** — рентгенографія органів грудної клітки (при розвитку кашлю та задишки), загальний аналіз крові (щотижня до терапевтичної дози, потім — 1 раз на місяць), рівень трансаміназ (АсАТ, АлАТ) кожні 4 тиж; рівень сечовини, креатиніну — 1–2 рази на рік.

- **Сульфасалазин**: те ж саме, що при призначенні метотрексату + додатково антинуклеарний фактор (при підозрі на розвиток лікарського червоного вовчка)

- **Лефлуномід**: дивись метотрексат, але з іншою періодичністю — кожні 2 тиж протягом 24 тиж, потім — кожні 8 тиж.

- **Циклоспорин**: дивись метотрексат + додатково контроль артеріального тиску (1 раз на місяць) та ліпідного профілю (1 раз на 6 міс).

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНИХ АГЕНТІВ (БА) ПРИ РЗ

Останніми роками для терапії хронічного аутоімунного запалення стали використовувати БА – лікарські препарати, виготовлені із застосуванням біотехнологій, і здійснюють спрямоване блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також інших біологічно активних речовин.

На сьогодні у лікуванні РЗ на БА покладаються великі сподівання, використання яких у переважній більшості випадків дозволяє отримати виражений терапевтичний ефект, досягти який застосуванням інших препаратів, у переважній більшості випадків, неможливо. Саме розробка препаратів, що блокують запальні медіатори, дає можливість для проведення диференційної терапії, яка передбачає підбір найбільш оптимальної терапевтичної тактики для кожного конкретного пацієнта. Суттєвою відмінністю цієї групи препаратів від традиційних хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів є більш потужний та селективний пригнічувальний вплив на синтез різних протизапальних цитокінів (Насонов Е.Л., 2007а; Коваленко В.М. та співавт., 2008а).

Залежно від напрямку впливу того чи іншого препарату БА поділяються на:

В-клітинну терапію

Ритуксимаб (анти-CD20)

Окрелізумаб (анти-CD20)

Епратузумаб (анти-CD22)

Белімумаб (анти-BAFF)

Т-клітинну терапію

Ефалізумаб (анти-CD11а)

Алефасепт (анти-CD-2)

Абатасепт (анти-CD80/86)

Антицитокінову терапію

Інфліксимаб (анти-ФНО- α)

Етанерсепт (анти-ФНО- α)

Тоцилізумаб (anti-IL-6p)

Анти-ІЛ-10

Анти-ІЛ-17

Анти-ФНП- α

Комплементспрямована терапія

Екулізумаб (анти-C5a/C5b-9)

Основні БА, зареєстровані у світі для лікування РЗ такі — антагоністи фактору некрозу пухлин (ФНП)- α (інфліксимаб, адалімумаб, етанерсепт), анти-CD20-терапія (ритуксимаб), анти-ІЛ-1 (анакіра), костимуляція (за участі CD80, CD86, CD28) — абатасепт.

Швидкість розвитку терапевтичного ефекту при застосуванні БА можна зіставити з аналогічним ефектом при використанні ГК. Водночас, на відміну від ГК, інгібітори ФНП- α здатні не лише активно впливати на клінічні прояви основних синдромів, але й гальмувати рентгенологічне прогресування, причому незалежно від ступеня вираженості клінічного ефекту.

Серед недоліків терапії БА варто відмітити дуже високу вартість лікування, необхідність парентерального введення препаратів, а також суттєві проблеми безпеки застосування цих ЛЗ. Кожного року група провідних ревматологів приймає консенсус щодо особливостей застосування БА для лікування РЗ. Останній прийнятий у 2008 р. і його основні положення такі (Furst D.E. et al., 2008):

Блокатори ФНП (інфліксимаб, адалімумаб, етанерсепт)

• Показання

- РА, псоріатрична артропатія, анкілозивний спондиліт, поліартікулярна форма ювенільного артриту.

- Для більшості пацієнтів блокатори ФНП-α призначаються в комбінації з метотрексатом, але також можуть комбінуватися з іншими БПЗП, такими як лефлуномід, сульфасалазин.

- Адалімумаб та етанерсепт можуть призначатися в монотерапії.

- Комбінація з БПЗП більш ефективна, аніж монотерапія (рівень доказовості А).

- Блокатори ФНП можуть використовуватись як перший БПЗП (рівень доказовості А, D).

• Дозування та визначення відповіді на терапію

- Ефект від лікування блокатором ФНП має стати при РА протягом 12–24 тиж (рівень доказовості А, В), при анкілозивному спондиліті — 6–12 тиж.

- У разі недостатньої ефективності показаний перегляд схеми лікування — підвищення дози, частоти введення препарату (для інфліксимабу), зміна БПЗП, перехід на інший препарат.

• Порівняльна ефективність

- Немає доказової бази, що будь-який блокатор ФНП більш ефективний від інших препаратів цієї групи і має використовуватися першим (рівень доказовості А, В).

- Можливим є перехід з одного блокатора ФНП на інший, але подвійних сліпих досліджень не проводилось (рівень доказовості В, D).

Згідно з зазначеним Консенсусом до препаратів біологічної терапії другого ряду належать анакінра, абатасепт, ритиксимаб. Зазначені БА мають призначатися пацієнтам при наявності неадекватної відповіді на блокатори ФНП або за умови неможливості їх використання.

Найчастіше терапія БА супроводжується розвитком таких побічних явищ:

- підвищення ризику розвитку інфекцій (туберкульоз (ТВС), реактивація латентної ТВС-інфекції, опортуністичні інфекції (лістеріоз, гістіоплазмоз), серйозні бактеріальні інфекції);

- розвиток інфузійних реакцій (переважно помірні, частіше при застосуванні інгібіторів ФНП-α);

- підвищення ризику малігнізації (розвиток лімфоми, раку шкіри, меланоми, раку легень у пацієнтів-курців, а також при наявності обструктивної хвороби легень);

- розвиток гематологічних порушень (панцитопенія, апластичної анемії);

- серцево-судинні порушення (погіршення симптоматики хронічної серцевої недостатності, прискорення розвитку атеросклеротичного ураження судин);

- пульмонологічні порушення (рідко інтерстиціальне захворювання легень);

- розвиток гепатиту (у разі наявності супутнього вірусного гепатиту, погіршення його перебігу);

- аутоімунopodobний синдром (індукований вовчаковий синдром);

- неврологічні порушення (дем'єлінізуючі синдроми, неврит зорового нерва, хвороба Паркінсона);

- псоріатичне ураження шкіри.

Найбільш серйозними ускладненнями терапії БА є інфекції різного ступеня тяжкості, зокрема — ТВС, поява яких у пацієнтів з ослабленим імунітетом може бути зумовлена занадто сильною імуносупресією, хоча конкретний вид інфекції залежить від механізму дії ЛЗ. Відомим є той факт, що ФНП-α відіграє важливу роль у формуванні захисту від ТВС-інфекції, саме тому блокада його суттєво підвищує ризик розвитку ТВС, причому клінічна картина латентного ТВС може бути атиповою. Отже, при вирішенні питання терапії інгібіторами ФНП-α слід провести ретельне обстеження пацієнта щодо виявлення можливих інфекцій, в ході застосування БА необхідно здійснювати моніторинг стану пацієнта. Ризик розвитку ТВС знижується при проведенні скринінгу серед пацієнтів, які починають лікування антагоністами ФНП-α, крім того для кожного конкретного хворого варто оцінити ризик розвитку латентного ТВС, зокрема детальний збір анамнезу, проводити фізичні обстеження та скринінгові тести (шкірні проби та флюорографію грудної клітки) (схема).

Бурний прогрес у лікуванні аутоімунних РЗ, зокрема введення у терапевтичну стратегію геноінженерних БА дає привід на сподівання, що у недалекому майбутньому питання досягнення тривалої клінічної ремісії або навіть виздоровлення пацієнтів із цією патологією стане реальністю.

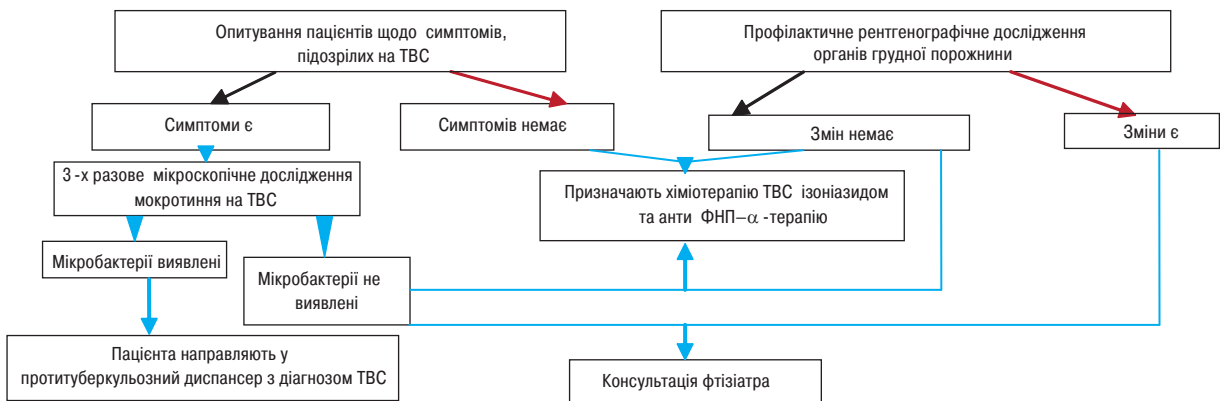


Схема. Алгоритм ведення пацієнтів щодо виявлення та профілактики туберкульозу при призначенні терапії інгібіторами ФНП.

ЛІТЕРАТУРА

Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) (2008) Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз. (аналітично-статистичний посібник). Київ, с. 66–79.

Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П., Яременко О.Б., Тер-Вартаньян С.Х., Проценко Г.О., Гармиш О.О., Петров А.В., Яцишин Р.І., Гнилорібов А.М. (2008а) Застосування антагоністів фактора некрозу пухлин в лікуванні хворих на ревматичні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, анкілозний спонділоартрит, псоріатична артропатія). Метод. рекомендації. Київ, 40 с.

Насонова В.А. (2008) Перспективи розвитку ревматології в XXI столітті. Тер. арх., 80(5): 5–8.

Насонов Е.Л. (2007) Фармакотерапія ревматоїдного артрита – сучасні рекомендації. Врчч, 1: 38–42.

Насонов Е.Л. (2007а) Фармакотерапія ревматоїдного артрита в еру генно-інженерних біологічних препаратів. Терапевт. архив, 5: 5–8.

Шуба Н.М. (2004) Сучасний погляд на механізм дії та застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з ревматичними захворюваннями. Укр. ревматол. журн., 1(15): 7–11.

Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B., Fleischmann R., Mease P. et al. (2008) Updated Consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis., 67: iii2–iii2.

Hoes J.N., Jacobs J.W.C., Boers M., Boumpas D., Buttgerit F. et al. (2007) EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis., 66: 1560–1567.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В.Н. Коваленко

Резюме. В статье освещены современные аспекты противовоспалительной и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями. Детально с позиций эффективности и

безопасности описаны принципы лекарственных средств основных групп, которые используются в медикаментозном лечении этих больных. Наиболее дискуссионные вопросы, в частности применения биологических агентов в терапии ревматических заболеваний, приведены исключительно на основе данных доказательной медицины.

Ключевые слова: ревматические заболевания, антиревматическая терапия, эффективность, безопасность.

RHEUMATIC DISEASES: THE CURRENT TRENDS OF PHARMACOTHERAPY

V.N. Kovalenko

Summary. The current aspects of anti-inflammatory and anti-rheumatic therapy of patients with rheumatic diseases is shown in the article. From the perspective of efficacy and safety, the general principles of main groups of medications administration, which are using in the management of such patients, are described. The most debating points, the biologic agents administration, are based on the principles of evidence based medicine.

Key words: rheumatic diseases, anti-rheumatic therapy, efficacy, safety.

Адреса для листування:

Коваленко Володимир Миколайович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
АМН України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Risperdal® Consta одобрено FDA для лікування біполярного розладу

По матеріалам investor.alkermes.com;
money.cnn.com

18 мая Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) одобрило расширенные показания к применению препарата Risperdal® Consta (рисперидон, «Johnson&Johnson»/«Alkermes») при биполярном расстройстве I типа. Risperdal Consta, вводимый парентерально дважды в неделю, был одобрен в качестве монотерапии и дополнительной поддерживающей терапии к препаратам лития или вальпроевой кислоты.

Компания «Alkermes» отметила, что одобрение FDA основывается на результатах 2 рандомизированных клинических исследований, в рамках которых проводилась длительная терапия биполярного расстройства I типа. Результаты первого исследования показали, что применение Risperdal Consta в качестве монотерапии в значительной степени увеличивало время до наступления повторных эпизодов аффективного расстройства в сравнении с плацебо. Во втором исследовании было выявлено, что время до появления повторных эпизодов также значительно увеличивалось

у пациентов, принимавших рисперидон совместно с препаратами лития или вальпроевой кислоты, по сравнению с теми, кто получал стандартную терапию и плацебо.

Ранее препарат Risperdal Consta уже был одобрен в США для терапии шизофрении.

ЕМЕА рекомендует увеличение срока годности для Tamiflu

По материалам www.emea.europa.eu;
www.mlive.com; www.guardian.co.uk

В свете вспышки заболеваемости гриппом А (H1N1) Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMEA) рекомендовало, чтобы срок годности для препарата Tamiflu®/Тамифлю (озельтамивир, «Roche») был увеличен с 5 до 7 лет, — сообщило агентство 8 мая. Данное предложение распространяется на Tamiflu, который был изготовлен с момента формального принятия рекомендации Европейской комиссией.

ЕМЕА также рекомендовало, чтобы Tamiflu, уже находящийся на рынке, мог применяться дополнительно в течение 2 лет после истечения нынешнего 5-летнего срока годности. Однако эти предложения будут применяться лишь в том случае, если ВОЗ будет объявлена пандемия гриппа H1N1, заявило агентство.