

Целенаправленное лечение ревматоидного артрита: рекомендации международной комиссии (Treatment to target expert committee — Экспертная комиссия по целенаправленному лечению)

Ю.А. Олюнин

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Юрий Александрович Олюнин yuryaolyunin@yandex.ru

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin yuryaolyunin@yandex.ru

Целенаправленная терапия с успехом используется в лечении таких заболеваний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Зная контрольные цифры АД и содержания сахара в крови, врачи и пациенты могут соответствующим образом корректировать проводимую терапию, и такой подход позволяет существенно снизить риск возникновения органной патологии. К числу наиболее неблагоприятных проявлений ревматоидного артрита (РА) следует отнести, прежде всего, повреждение суставов и функциональную недостаточность. Эти факторы ассоциируются с ухудшением качества и сокращением продолжительности жизни. За последние 15 лет методы лечения РА во многом изменились.

Было показано, что раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) позволяет эффективно сдерживать формирование необратимых изменений суставов и улучшать функциональный статус. Разработка суммарных показателей на основе базового набора наиболее информативных признаков обеспечила возможность надежного определения уровня активности РА. Появились новые высокоэффективные препараты, в первую очередь, генно-инженерные биологические препараты, позволяющие значительно улучшить качество медицинской помощи. Показано, что лечение, направленное на достижение низкой активности болезни (НАБ), обеспечивает гораздо более благоприятные результаты, чем традиционный способ ведения больных. Наконец, ремиссия на сегодняшний день может рассматриваться как вполне реальная цель.

Однако практикующие ревматологи зачастую не используют в полной мере возможности современной противоревматической терапии. В марте 2009 г. была сформирована комиссия, в которую вошли 60 экспертов из стран Европы, Северной и Латинской Америки, Японии и Австралии [1]. Ее задачей являлась разработка клинических рекомендаций, позволяющих оптимизировать ведение больных РА благодаря использованию целенаправленной терапии. Были сформулированы ведущие принципы лечения РА, на основе которых разрабатывались конкретные практические рекомендации.

Ведущие принципы лечения РА

А. Лечение РА должно основываться на согласованных решениях врача и больного. Больной не только получает

информацию об имеющихся терапевтических возможностях и причинах назначения конкретного способа лечения с учетом его эффективности и возможных нежелательных последствий, но и принимает непосредственное участие в выборе терапии.

Б. Главной целью лечения больного РА является максимально возможное стойкое улучшение связанного со здоровьем качества жизни за счет подавления симптомов заболевания, предотвращения структурного повреждения, нормализации функционального статуса и социальной активности. Это общее положение относится ко всем аспектам терапии, включая выбор препаратов, тактики лечения и наблюдение за больным.

В. Подавление воспаления является наиболее важным средством для достижения этой цели. Данный принцип отражает тот факт, что воспалительный процесс, лежащий в основе РА, определяет симптомы болезни и ассоциируется с неблагоприятными последствиями по всем параметрам, перечисленным в пункте Б.

Г. Целенаправленное лечение с определением активности болезни и соответствующей коррекцией терапии оптимизирует ее результат при РА. Хотя эксперты старались сосредоточиться на конкретных аспектах целенаправленной терапии, данное положение было выделено как принципиальное и точное.

Рекомендации

Последовательность рекомендаций соответствует их значимости, поэтому первая из них является наиболее важной.

1. Непосредственной целью лечения РА должно быть состояние клинической ремиссии. Уровень доказательности этого положения невысок, поскольку стратегические исследования до сих пор были сосредоточены на достижении НАБ и ни в одной из работ тактика, направленная на достижение ремиссии, не сравнивалась с какой-либо другой. В некоторых исследованиях оценивалась частота ремиссии при использовании разных видов лечения, либо ремиссия являлась первичной конечной точкой, но, за единственным исключением, лечение было постоянным и не менялось. В то же время динамика функционального статуса и результаты рентгенологического исследования, полученные в этих работах, поддерживают первую реко-

мендацию. Кроме того, субанализ различных клинических исследований показывает, что лучшие результаты наблюдаются при достижении ремиссии, даже по сравнению с НАБ. При этом ремиссия может быть достигнута у значительной части больных, особенно на ранней стадии РА, поэтому она была выделена в качестве основной цели для всех пациентов.

2. Клиническая ремиссия определяется как отсутствие признаков значительной воспалительной активности болезни. Это положение базируется исключительно на мнении экспертов. Хотя существует много определений ремиссии, таких как критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) или соответствующие значения суммарных индексов активности, и все они включены в рекомендации EULAR/ACR по регистрации данных клинических испытаний, известно, что одни критерии допускают наличие более выраженной остаточной активности болезни, чем другие. Кроме того, даже при отсутствии клинически явной припухлости она может сохраняться на субклиническом уровне. Большинство экспертов считают, что определение ремиссии не должно допускать остаточной клинической активности болезни. Вместе с тем было решено, что некоторая остаточная болезненность суставов при пальпации или припухлость отдельного сустава у пациента с большой давностью заболевания все же могут присутствовать и в состоянии ремиссии. Поэтому был сформулирован термин «ремиссия воспалительной активности болезни» с учетом того, что прогрессирующее поражение суставов ассоциируется с припухлостью суставов и уровнем СРБ, но не с изолированной болезненностью или болью. Термин «значительной» в этой рекомендации поясняет, что остаточная воспалительная активность, превышающая очень низкий уровень, неприемлема. Поэтому острофазовые показатели, такие как СРБ, также принимаются во внимание, поскольку их повышение отражает воспалительную активность (см. также положение 9). В настоящее время разрабатывается определение ремиссии EULAR/ACR.

3. Хотя ремиссия является основной целью, низкая активность заболевания с учетом имеющихся данных может быть приемлемой альтернативной терапевтической целью, особенно при значительной длительности болезни. Это положение подтверждает, что ремиссию следует рассматривать как основную цель терапии. Тем не менее, поскольку все стратегические клинические испытания фокусировались на НАБ, данный уровень активности, определявшийся по соответствующим значениям суммарных индексов, имеет лучшую доказательную базу. У пациентов с большой давностью болезни, имеющих значительное повреждение суставов и несколько неудачных попыток лечения в анамнезе, ремиссия может оказаться нереальной целью, и в подобных случаях НАБ будет лучшим из доступных вариантов. Многие больные с развернутой стадией РА скорее предпочтут НАБ, чем ремиссию любой ценой. Следует, однако, подчеркнуть, что НАБ является минимальной из желаемых целей («приемлемой альтернативой ремиссии») и активность РА не должна оставаться умеренной или высокой. Наконец, если НАБ является альтернативной целью, важно обеспечить ее стабильность.

4. Пока не достигнута желаемая выбранная цель терапии, лечение следует корректировать не реже чем каждые 3 мес.

Результаты клинических испытаний показывают, что максимального клинического улучшения обычно не удастся добиться меньше чем за 3 мес. Корректировка терапии БПВП в стратегических клинических испытаниях с успехом проводилась каждые 1—3 мес. Поэтому если через 3 мес после начала терапии не удастся добиться как минимум НАБ, то лечение должно быть изменено. Это не обязательно означает замену препарата, поскольку следует принимать во внимание динамику активности болезни по сравнению с исходным уровнем, особенно в тех случаях, когда в начале лечения активность была высокой. Изменение дозы препарата может обеспечить необходимый эффект, который следует оценить в последующие 1—3 мес. В то же время если активность болезни в течение 3 мес лечения существенно не меняется, можно рассмотреть вопрос о целесообразности замены препарата. Выбор данного срока подтверждается результатами соответствующих исследований.

5. Определение активности болезни должно проводиться и документироваться регулярно — ежемесячно для больных с высокой и умеренной активностью и менее часто (примерно 1 раз в 3—6 мес) для больных с устойчивой НАБ или ремиссией. Прогрессирование поражения суставов у больных с высокой активностью может быть обнаружено в течение нескольких недель. Поэтому у них статус должен оцениваться часто (желательно даже ежемесячно), чтобы соответствующим образом скорректировать лечение. Если достигнута устойчивая ремиссия (или НАБ при большой давности РА), обследования могут проводиться менее часто. Здесь следует обратить внимание на термин «устойчивая», который подразумевает, что даже если мы и достигли желаемого уровня активности, поначалу больного следует обследовать часто, чтобы убедиться, что его состояние не изменится за короткий срок. Рекомендация выполнять осмотры ежемесячно при высокой активности болезни опирается на результаты стратегических исследований, в которых таких больных обследовали каждые 1—3 мес. Рекомендация осматривать больных каждые 3—6 мес является результатом компромисса, который был достигнут с учетом мнения ревматологов, опасавшихся быстрой реактивации РА, которую можно своевременно зафиксировать при проведении осмотров каждые 3 мес. Для больных, находящихся в состоянии стойкой ремиссии и получивших указание при изменении состояния обратиться к врачу раньше, ежегодные осмотры могут оказаться достаточными.

6. Тактику лечения в рутинной клинической практике следует определять, руководствуясь значениями валидированных суммарных показателей активности болезни. Комиссия считает, что использование суммарных показателей активности болезни является лучшим способом оценки данного параметра. Это положение основано на мнении экспертов. РА является гетерогенным заболеванием, и суммарные индексы лучше улавливают эту гетерогенность. Существует несколько валидированных суммарных показателей активности заболевания, включающих оценку суставов. Подавляющее большинство экспертов считают, что эти показатели должны включать оценку суставного статуса, поскольку суставы при РА представляют собой поражаемый «орган» и применение показателей, которые не содержат результатов суставного счета, может оказаться невалидным или неточным (может быть подвержено влиянию факторов, не связанных с заболеванием).

Уровень согласия экспертов по данному пункту был одним из наиболее высоких. В недавних рекомендациях EULAR/ACR по регистрации данных клинических испытаний упоминаются валидированные суммарные показатели, включающие суставной счет, который определяется ревматологом или другим медицинским работником. Это индекс активности болезни (DAS) или DAS, который вычисляется по данным обследования 28 суставов (DAS 28), упрощенный и клинический индексы активности (SDAI, CDAI). Эти показатели могут быть также использованы в клинической практике. Чтобы врач мог свободно выбирать метод оценки, используется нейтральный термин «суммарный показатель активности болезни».

7. Принимая решение, наряду со значением суммарного показателя активности болезни следует учитывать структурные изменения и функциональные нарушения. Еще раз подчеркивая значение суммарных методов оценки активности болезни, данное положение рекомендует также принимать во внимание такие аспекты, как функциональная недостаточность и повреждение суставов, которые определяются уровнем активности болезни. Однако в течение короткого срока у большинства больных даже при высокой активности не будет явного прогрессирования деструкции суставов. Влияние активности болезни на рентгенологические нарушения у разных больных варьирует. Комиссия считает, что необходимо ежегодно проводить рентгенологическое исследование и оценивать потенциальное прогрессирование деструкции суставов (в данном случае количественной оценки не требуется). Если поражение суставов прогрессирует, несмотря на достижение желаемой цели (НАБ), может потребоваться усиление терапии. Однако, рассматривая рентгенологическое прогрессирование, следует принимать во внимание период запаздывания. В этом положении не упоминается рентгенография, поскольку для оценки поражения суставов могут также использоваться другие валидированные инструментальные методы, в первую очередь магнитно-резонансная томография и УЗИ. При этом важно, чтобы оценка проводилась опытным специалистом. Наряду с поражением суставов прогрессирующее усугубление функциональных нарушений, которое отмечается уже после достижения приемлемого уровня активности болезни, также может обуславливать необходимость изменения терапии. Однако у некоторых больных функциональная недостаточность может не улавливаться в должной мере функциональными показателями, особенно это касается пациентов, у которых в связи с профессиональной деятельностью снижение трудоспособности обусловлено поражением определенного сустава, что вызывает необходимость усиления терапии даже при НАБ. Поэтому у отдельных больных может возникать необходимость в применении особых видов лечения.

8. Целевой уровень активности должен поддерживаться на протяжении всего последующего периода. После того как была достигнута соответствующая цель терапии, например ремиссия, ее следует поддерживать постоянно. Во-первых,

лишь устойчивая ремиссия обеспечивает остановку прогрессирования, а во-вторых, любое повышение активности может реактивировать деструктивный процесс. Необходимо соблюдать осторожность, принимая решение о снижении дозы или увеличении интервала введения синтетических или биологических БПВП, тем более о прекращении такой терапии. Отмена синтетических БПВП в состоянии ремиссии приводила к двукратному увеличению частоты обострений и затруднениям при повторных попытках достичь ремиссии. Для биологических препаратов подобные исследования не проводились.

9. При выборе суммарного показателя активности болезни и значения целевого уровня может учитываться коморбидная патология, а также имеющиеся у пациента и связанные с препаратами факторы риска. Показатели активности болезни, такие как DAS, DAS 28, SDAI, CDAI, содержат несколько параметров, и на некоторые из них могут влиять сопутствующие заболевания и другие факторы, искажая результат оценки. Так, число болезненных суставов и оценка больным активности болезни могут повышаться при некоторых сопутствующих заболеваниях, например фибромиалгии, а болезни, которые сопровождаются изменением СОЭ, могут влиять на результат, если для оценки активности используется СОЭ. Поэтому следует принимать во внимание особенности отдельных компонентов суммарных индексов. С учетом этих факторов целевое значение показателя активности может быть скорректировано у больных с некоторыми сопутствующими заболеваниями (или принимающих определенные препараты). К таким заболеваниям можно отнести хронические инфекции, нарушение функции печени или почек, застойную сердечную недостаточность и др.

10. Больного следует должным образом информировать о цели лечения и предполагаемой тактике лечения, которая позволит достичь этой цели под наблюдением ревматолога. Это положение выделено отдельным пунктом, чтобы напомнить всем сотрудникам здравоохранения, участвующим в ведении больных РА, что обсуждение с больным причин, определяющих выбор терапевтической цели, имеющихся средств лечения и тактики, направленной на достижение цели, является чрезвычайно важной задачей. Также очень существенно, что ревматолог определяет совместно с больным цель, уточняет выбранную тактику лечения и наблюдает пациента, поскольку другие специалисты в меньшей степени информированы об особенностях самого заболевания, позитивных и негативных свойствах препаратов, применяемых для его лечения, и риске, связанном с сопутствующей патологией. Не всегда бывает просто убедить больного с ранним РА в необходимости интенсивного лечения или пациента с относительно слабо выраженной симптоматикой в необходимости коррекции терапии. Поэтому данное положение также указывает на необходимость использования программ специального обучения пациента. Соответствующие рекомендации должны получить и работники здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G., Combe B., Cutolo M., de Wit M., Dougados M., Emery P., Gibofsky A., Gomez-Reino J.J., Haraoui B., Kalden J., Keystone E.C., Kvien T.K., McInnes I., Martin-Mola E., Montecucco C., Schoels M., van der Heijde D.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010 Apr;69(4):631–7.