



От ревматолога к терапевту

В Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского начала свою работу научно-образовательная школа «Поражение суставов при воспалительных ревматологических заболеваниях». Первый образовательный курс школы был полностью посвящен одному из самых распространенных ревматологических заболеваний – ревматоидному артриту, точнее, вопросам клиники, диагностики и лечения этого заболевания.

Программа курса была рассчитана на терапевтов, ведущих прием в Московской области, поскольку ведением пациентов ревматологического профиля занимаются, как правило, именно участковые врачи. Это неудивительно – всего на Подмосковье приходится 15 ставок ревматологов, больных же только ревматоидным артритом в регионе насчитывается около 30 тыс. Возможно, через какое-то время ситуация изменится, и штат ревматологической службы расширится. Пока же единственным выходом является повышение квалификации участковых терапевтов, с тем чтобы они могли своевременно диагностировать ревматические заболевания, грамотно вести пациентов данного профиля и направлять их на консультацию к узким специалистам лишь при необходимости.

Открывая работу научно-образовательной школы, декан факультета усовершенствования врачей МОНКИ Б.В. АГАФОНОВ рассказал о роли врачей первичного звена в лечении ревматических заболеваний и пожелал присутствующим успехов в профессиональной деятельности.



**Профессор
Б.В. Агафонов**

Врачи, посетившие образовательный курс «Клиника, диагностика и лечение ревматоидного артрита», получили исчерпывающую информацию о данном заболевании: в

программу курса вошел и доклад по распространенности данного заболевания, и сообщение о новейших методах лабораторной диагностики ревматоидного артрита (в том числе его серонегативной формы). Широко обсуждались диагностические критерии, являющиеся основанием для постановки диагноза «ревматоидный артрит», и другие проблемы, представляющие практический интерес, но, разумеется, одной из ключевых тем стали вопросы терапии ревматоидного артрита, как традиционной, основанной на применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и метотрексата, так и появившейся относительно недавно и предполагающей использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Блок докладов, посвященных медикаментозной терапии ревматоидного артрита, открыло выступление сотрудника НИИ ревматологии, к. м. н. М.С. ЕЛИСЕЕВА «Применение НПВС в лечении больных ревматоидным артритом». М.С. Елисеев подчеркнул, что симптоматическая терапия, как таковая, по сути, является назначением НПВС, не может заменить базисного

лечения, однако вообще обойтись без НПВС при работе с ревматическими больными невозможно. Согласно данным, полученным американскими специалистами, на препараты для симптоматической терапии ревматических заболеваний ежегодно тратится больше денег, чем на средства, относящиеся к базисным. Это означает, что потребность в симптоматическом лечении ревматоидного артрита и сходных заболеваний не является специфической проблемой отечественной медицины.

Нестероидные противовоспалительные средства помогают доктору решить именно ту задачу, которую ставит перед ним больной. Необходимо понимать, что клинические характеристики ревматоидного артрита представляют интерес прежде всего для лечащего врача, пациента же волнуют такие вопросы, как качество жизни и ее продолжительность. Очевидно, что болевой синдром оказывает негативное влияние на качество жизни. Более того, имеются научные данные, убедительно демонстрирующие взаимосвязь между наличием синдрома хронической боли и смертностью больных*, то есть можно говорить о



«Поражение суставов при воспалительных ревматологических заболеваниях»

том, что симптоматическая терапия не только улучшает жизнь пациента, но и продлевает ее. У людей, постоянно испытывающих боль (независимо от этиологии болевых ощущений), десятилетняя выживаемость ухудшается в 2–2,5 раза, а значит, назначение эффективного обезболивающего является ничуть не менее значимой врачебной задачей, нежели подбор адекватной болезньюмодифицирующей терапии.

За годы, прошедшие с момента изобретения аспирина – одного из первых средств с выраженным анальгезирующим эффектом, – фармакология проделала огромный путь. Появились разные средства, прямо или косвенно влияющие на интенсивность болевых ощущений. Для терапии боли на сегодняшний день применяются препараты, относящиеся к различным фармацевтическим группам: опиоиды, миорелаксанты, антидепрессанты и др. Однако НПВС по-прежнему занимают лидирующее место в данном списке, именно они чаще всего назначаются пациентам с болевым синдромом.

Список нестероидных противовоспалительных средств в последнее время значительно расширился за счет появления на рынке селективных НПВС (преимущественно воздействующих на ингибитор ЦОГ-2) (рис. 1). Перед врачом, который ведет ревматического пациента, постоянно встает дилемма, что лучше назначить: нестероидное противовоспалительное средство или глюкокортикоид. А если все-таки нестероидное – то на каком препарате остановить свой выбор: на проверенном десятилетиями практики традиционном НПВП или на селективном средстве нового поколения?

Конечно, искушение назначить один из нестероидных препаратов первого поколения (тем более что эти ЛС отличаются невысокой ценой) очень велико. Отчасти это обусловлено тем, что с серьезными осложнениями от

* Torrance N., Elliott A.M., Lee A.J., Smith B.H. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study // Eur. J. Pain. 2010. Vol. 14. № 4. P. 380–386.

Соотношение ингибирования ЦОГ-2: ингибирующих ЦОГ-1 НПВП; НПВП, обладающих частичной селективностью к ЦОГ-2; селективных ингибиторов ЦОГ-2

Селективные ингибиторы ЦОГ-2	НПВП с некоторой избирательностью к ЦОГ-2	Неселективные НПВП
Эторикоксиб (106,0)	Мелоксикам (2,0)	Ибупрофен (0,2)
Целекоксиб (7,6)	Нимесулид (7,3)	Напроксен (0,7)

Рис. 1. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов в зависимости от ингибирования изоферментов ЦОГ*

* Riendeau D., Percival M.D., Brideau C., Charleson S., Dubé D., Ethier D., Falguyret J.P., Friesen R.W., Gordon R., Greig G., Guay J., Mancini J., Ouellet M., Wong E., Xu L., Boyce S., Visco D., Girard Y., Prasit P., Zamboni R., Rodger I.W., Gresser M., Ford-Hutchinson A.W., Young R.N., Chan C.C. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2 // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001. Vol. 296. № 2. P. 558–566.

приема неселективных НПВС поликлиническим врачам сталкиваться не приходится: как правило, люди, у которых открылось желудочное кровотечение, вызывают скорую помощь, а не идут к терапевту или ревматологу в поликлинику. В то же время проблема преждевременной смерти, связанной с желудочно-кишечными осложнениями при приеме НПВС, продолжает стоять достаточно остро.

М.С. Елисеев привел результаты метаанализа, в котором использовались данные 10 клинических исследований (рис. 2), в которых приняли участие в общей сложности 5000 пациентов. Проведенный анализ показал: использование селективного НПВС эторикоксиба снижает риск развития поражений ЖКТ на 55%. Что же касается основной «претензии» к коксибам – их способности увеличивать риск нежелательных сердечно-сосудистых явлений, – то использование эторикоксиба в дозировке 60 мг/сут доказано безопаснее, чем применение 2400 мг ибупрофена или 150 мг диклофенака в сутки.

Важным аспектом выбора препаратов является форма их выпуска. Так, частота множественных эрозий и язв ЖКТ при применении ректальных свечей возрастает в 1,25 раза по сравнению с таблетированными формами. Еще больше проблем возникает у пациентов, применяющих НПВС в виде уколов: концентрация препарата в плазме падает очень быстро, уже через 6–7 часов необходима повтор-

ная инъекция, то есть высшая суточная доза может оказаться «выбрана» уже к середине дня.

По мнению М.С. Елисеева, использование НПВС в форме мазей и кремов малоэффективно – местные средства

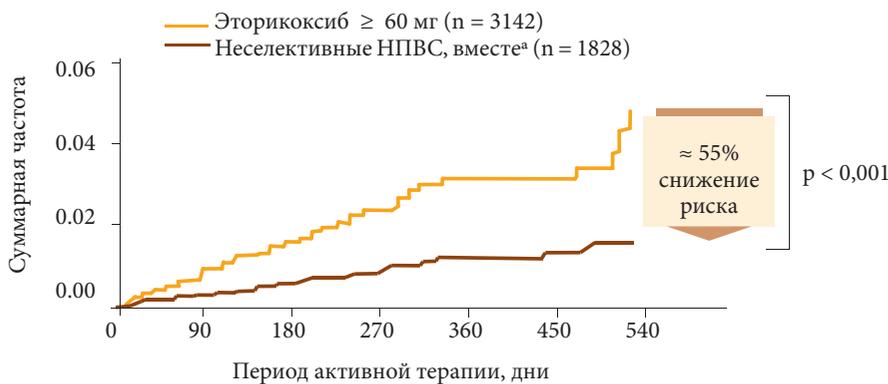


далеко не всегда способны достичь глубоко расположенных суставов, таких как тазобедренные; мази и кремы сложно использовать при полиартрите, кроме того, они отличаются непродолжительным действием, а значит, наносить их необходимо гораздо чаще, чем это указано в инструкции. Таким образом, несмотря на разнообразие форм выпуска НПВС, препараты в форме капсул и таблеток по-прежнему остаются наиболее востребованными в повседневной практике врача-ревматолога и участкового врача, ведущего пациентов ревматического профиля.

К. м. н.
М.С. Елисеев



Объединенный анализ 10 клинических исследований при остеоартрите, ревматоидном артрите и хронической боли в нижней части спины



^а НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; напроксен 1000 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут.

Рис. 2. Сравнение частоты случаев перфораций, изъязвлений и кровотечений из верхнего отдела ЖКТ на фоне терапии эторикоксибом и неселективными НПВС*

* Hunt R.H., Harper S., Watson D.J., Yu C., Quan H., Lee M., Evans J.K., Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.

Curtis S.P., et al. Poster presented at EULAR, 2002.

Важность эффективной симптоматической терапии ревматоидного артрита для больных трудно переоценить, однако врач должен помнить,

та кафедры терапии ФУВ МОНИКИ, к. м. н. Н.М. МЫЛОВА.

Если раньше ревматические больные получали лечение лишь в период обострения, к тому же единственной разновидностью терапии была симптоматическая, то сегодня общепринятой является врачебная тактика, согласно которой пациент получает базисные противовоспалительные препараты (БПВП), влияющие на патогенез болезни, а не на интенсивность болевых ощущений. Однако применительно к группе лекарственных средств, относящихся к БПВП, очень остро стоит вопрос соотношения безопасности и эффективности терапии. Все базисные препараты отличаются довольно высокой токсичностью, относительно безвредны препараты золота, предназначенные для орального применения, и хлороквин, но данные средства отличаются невысокой эффективностью. При этом не следует забывать: базисную противовоспалительную терапию необходимо начинать как можно раньше, желательно сразу после постановки диагноза. В идеале врач должен сразу назначить такой

БПВП, который поможет пациенту и при этом вызовет минимальное количество нежелательных реакций.

По мнению докладчика, одним из препаратов, находящихся в «золотой середине» оси «токсичность/эффективность», является метотрексат, широко применяемый антагонист фолиевой кислоты. Хотя метотрексат является далеко не самым токсичным из БПВП, его применение обязательно должно сопровождаться соблюдением ряда предосторожностей. Во-первых, необходим подбор оптимальной недельной дозы, которая может составлять от 10 до 25 мг; во-вторых, важен постоянный мониторинг общесоматического состояния здоровья пациента. И наконец, больному, принимающему метотрексат, следует полностью отказаться от употребления алкоголя.

Как правило, в начале терапии метотрексат назначается в малой дозе, 7,5 мг, затем она постепенно увеличивается до тех пор, пока не будет достигнут удовлетворительный терапевтический эффект.

Метотрексат может стать причиной развития побочных эффектов, в том числе потенциально смертельных, таких как цирроз печени, острая печеночная недостаточность или легочная инфильтрация с гипоксемией. Однако такие серьезные реакции встречаются очень редко, обычно если нежелательные явления и развиваются на фоне терапии метотрексатом, то их список ограничивается тошнотой, диареей, стоматитом и головными болями.

В дни, когда метотрексат не принимается, по словам Н.М. Мылова, пациентам следует принимать препараты фолиевой кислоты – это поможет уменьшить негативное воздействие базисной противовоспалительной терапии на обменные процессы, протекающие в организме при участии данной кислоты. Кроме того, среди врачей, назначающих цитостатическую терапию, существует мнение, что недельную дозу метотрексата лучше делить на три равные части, которые принимаются с интервалом в 12 часов.

Соблюдая все перечисленные рекомендации, пациент может принимать



К. м. н. Н.М. Мылов

что в его задачу входит не только облегчение страданий больного, но и уменьшение скорости развития заболевания. Для достижения этой цели применяются так называемые базисные, или болезньюмодифицирующие препараты, использованию которых было посвящено выступление доцен-



«Поражение суставов при воспалительных ревматологических заболеваниях»

данное БПВП на протяжении долгих лет. Показан метотрексат не только при длительно текущем ревматоидном артрите, но и при раннем РА (рис. 3), просто на разных стадиях заболевания этот препарат применяется в разных сочетаниях. Если в первые месяцы болезни (или при неактивном ее течении) можно ограничиться назначением метотрексата в сочетании с НПВП, то по мере прогрессирования РА врачу следует задуматься о назначении дополнительных БПВП или генно-инженерных биологических препаратов.

На сегодняшний день ГИБП являются одним из наиболее эффективных методов лечения ревматических заболеваний. Однако для практикующих врачей, особенно если речь идет не о ревматологах, а о терапевтах и врачах общей практики, ГИБП до сих пор остаются неким «черным ящиком». Вопросам терапии генно-инженерными биологическими препаратами было посвящено выступление профессора кафедры терапии ФУП МОНИКИ, д. м. н. Н.П. САНИНОЙ. Во вступлении профессор Санина коротко перечислила основные этапы патогенеза ревматоидного артрита, начиная с воспаления синовиальной мембраны и заканчивая деформацией сустава. Однако очевидно, что все патологические процессы, протекающие на тканевом или органном уровне, начинаются на уровне клеток. Активация клеток иммунитета, играющих ключевую роль в патогенезе ревматоидного артрита, их миграция и пролиферация, выработка медиаторов воспаления и патологические межклеточные взаимодействия – на каждое из звеньев этой цепи на сегодняшний день можно повлиять тем или иным препаратом, используемым для лечения ревматических заболеваний (рис. 4).

Следует иметь в виду, что группы препаратов обладают разными побочными свойствами. Например, традиционные базисные препараты отличаются высокой токсичностью и трудно прогнозируемой эффективностью, кроме того, они редко приводят к наступлению долговременной



Рис. 3. Лечение раннего ревматоидного артрита

ремиссии – после прекращения лечения, как правило, наступает обострение. Одной из самых неприятных особенностей традиционной базисной противовоспалительной терапии является то, что у пациентов, принимающих классические цитостатики, деструктивные процессы в суставах зачастую продолжают идти даже на фоне клинической ремиссии и лабораторно подтвержденного снижения активности заболевания.

В качестве альтернативы традиционным БПВП (а также как дополнение к ним) сегодня широко применяются генно-инженерные биологические препараты, среди которых Н.П. Санина выделила следующие группы: ингибиторы ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов и препараты для антиВ-клеточной терапии. Все они могут и должны использоваться для лечения ревматических заболеваний, однако выбирая препарат для конкретного пациента, врач обязан учесть несколько важных моментов. В частности, необходимо обратить внимание на те данные, которые станут ориентиром для выбора оптимального времени и последовательности лечения, ознакомиться с наиболее актуальной информацией по безопасности ГИБП, сравнить опыт реальной клинической практики с результатами клинических исследований. Все это поможет пра-

вильно решить главную задачу, стоящую перед врачом: подобрать такой препарат, дозировку и схему лечения, которые обеспечат наибольшую эффективность терапии.



Как правило, на биологическую терапию переводятся пациенты, плохо отвечающие на базисную противовоспалительную терапию. При этом первым ГИБП, назначаемым таким больным, оказывается один из ингибиторов ФНО-α. За годы использования средств данной группы по всему миру и в нашей стране был накоплен огромный клинический опыт, позволяющий врачу взвешенно подходить к вопросам выбора ингибитора ФНО-α для конкретного пациента. Тем не менее, согласно данным, опу-

Профессор
Н.П. Санина

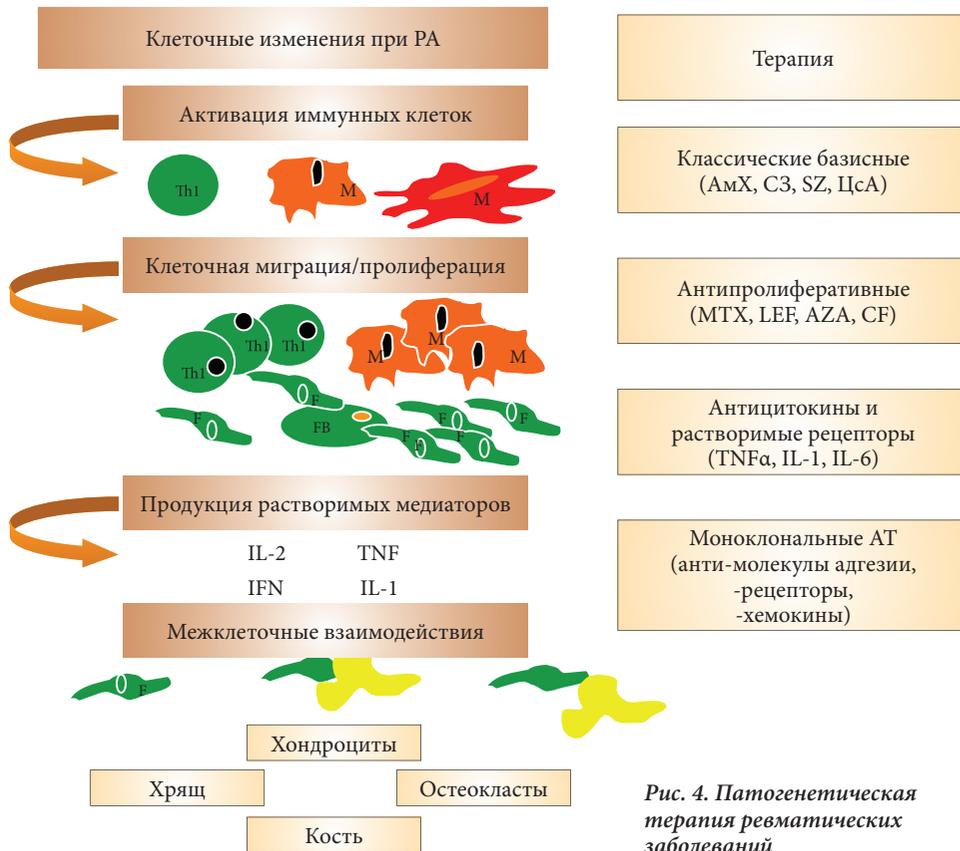


Рис. 4. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний

бликованным в журнале *Annals of Rheumatic Diseases* (2007), лишь 40% пациентов достигают хорошего ответа на лечение первоначально выбранным ингибитором ФНО. Кроме того, больные, получающие лечение биологическими препаратами данной группы, нередко нуждаются в увеличении дозы и/или частоты введения препарата. Если же улучшения по критериям EULAR не удается достичь и после коррекции режима дозирования, пациента необходимо перевести на другой ингибитор ФНО-α или на ГИБП с принципиально другим механизмом действия.

Альтернативой ингибиторам ФНО-α могут стать препараты, связывающиеся с антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов и опосредованно иницирующие лизис этих клеток, например, ритуксимаб. По словам профессора Саниной, накопленный опыт применения ритуксимаба в клинической практике позволяет охарактеризовать данный препарат как

перспективное средство для лечения ревматоидного артрита.

Антиген CD20 в организме человека встречается исключительно на зрелых В-лимфоцитах, в то время как фактор некроза опухоли частично растворен в плазме. Более того, применение таких средств, как ритуксимаб, воздействует не на всю популяцию В-лимфоцитов, а лишь на ту ее часть, которая несет на себе данный антиген, что также сокращает количество побочных эффектов. Анти-В-клеточные препараты обладают направленным действием и в полной мере укладываются в рамки принятой в международном ревматологическом сообществе концепции *Treat to target*.

Применение генно-инженерных биологических препаратов является весьма дорогостоящей формой лечения ревматоидного артрита, поэтому назначая то или иное средство, хочется быть уверенным в его эффективности, способности воздействовать на клинические и биологические призна-

ки заболевания. Одним из показателей активности серопозитивного РА является уровень ревматоидного фактора (РФ), параметр, который на фоне терапии ритуксимабом в сочетании с метотрексатом снижается на 50%.

По словам Н.П. Саниной, лучше всего на терапию ритуксимабом отвечают пациенты с высоким уровнем РФ и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Именно у таких больных антиВ-клеточная терапия помогла в существенной мере снизить скорость деструкции суставов и интенсивность воспалительных процессов.

Со временем эффективность применения ритуксимаба не снижается: на сегодняшний день уже существуют пациенты, которые лечились данным препаратом на протяжении 5–9 лет и достигли состояния устойчивой ремиссии.

Одной из наиболее острых проблем применения ГИБП являются вопросы их безопасности, например, способность препаратов данной группы провоцировать переход скрытого туберкулеза в активную стадию (именно поэтому перед началом лечения ГИБП пациентам рекомендуется получить консультацию пульмонолога). Ритуксимаб обладает достаточно хорошим профилем безопасности, он хорошо переносится, в том числе пациентами, принимающими данный препарат на протяжении свыше 5 лет. Более того, по мере повторения курсов переносимость ритуксимаба улучшается, а количество развивающихся на фоне его приема нежелательных реакций падает.

Завершая свое выступление, профессор Санина подчеркнула важность персонализации медицинской помощи, назначения препаратов в зависимости от особенностей течения болезни у конкретного больного. Для воплощения данного подхода в реальную клиническую практику необходимо выявить прогностические маркеры ответа на лечение. Научившись с первой попытки подбирать оптимальную терапию, врач не только приблизит момент наступления ремиссии, но и сократит расходы на лечение. ☺