

Э.Н. Оттева

РЕМИССИЯ КАК ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ В КОНЦЕПЦИИ «ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ (T2T)»

*Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева, e-mail: kkb1@dvmc.khv.ru;
Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,
680009, ул. Краснодарская, 9, тел.: 8(4212) 72-87-15, e-mail: rec@ipksz.khv.ru, г. Хабаровск*

В XX столетии был достигнут большой успех в лечении таких хронических заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия. Доказано, что отдаленный прогноз данных болезней зависит от ранней постановки диагноза, подбора адекватной терапии. Подобный подход изменил конечную цель терапии — достижение нормогликемии при сахарном диабете и нормализация цифр артериального давления при гипертонической болезни [5, 6]. По уровню сахара или давления стало возможным проводить своевременную коррекцию лечения, что привело к снижению риска возникновения органной патологии. Пациент научился самостоятельно управлять этими болезнями.

Ревматоидный артрит (РА) является таким же хроническим заболеванием, которое при отсутствии правильного лечения приводит к осложнениям и ранней смерти. По аналогии с сахарным диабетом и артериальной гипертензией появилась возможность сформулировать новую цель терапии РА — это достижение ремиссии при раннем РА и низкой активности при длительном течении заболевания [2, 3, 5, 9].

Для оценки активности РА была создана формула DAS (disease activity score) [7, 11]. С учетом трудоемкости применения формулы DAS был валидирован индекс из 28 суставов DAS28 [11, 12].

Европейской организацией ревматологов (EULAR) было предложено обозначать ремиссию при индексах DAS менее 1,6 балла и DAS 28 — менее 2,6 балла [2, 7, 10, 12].

В настоящее время ведущими принципами лечения больных РА, основанными на научных доказательствах и мнении специалистов (treat to target - T2T), признаны:

1. Основная цель лечения РА — достижение клинической ремиссии.

2. Клиническая ремиссия предполагает отсутствие субъективных и объективных симптомов и признаков выраженной воспалительной активности.

3. Допустимой альтернативной целью можно считать низкую активность РА, особенно при длительном течении болезни.

4. Схему лекарственной терапии следует корректировать не реже чем через 3 мес. до достижения цели.

5. Показатели активности определять ежемесячно при высокой/умеренной степени активности РА, при стабильной активности каждые 3-6 мес., отражая их в документации.

6. Тактику лечения в реальной клинической ситуации следует определять, руководствуясь значениями валидированных комплексных показателей активности болезни, включающих оценку состояния суставов.

7. При принятии клинических решений необходимо оценивать и выраженность структурных, и функциональных нарушений.

8. Желаемая цель лечения должна поддерживаться в течение всего последующего течения РА.

9. На выбор показателя активности и значения целевого уровня могут повлиять сопутствующие заболевания и риски, связанные с отдельными препаратами.

10. Пациента следует в достаточной степени информировать о цели лечения и запланированной стратегии этой цели под наблюдением ревматолога.

Доказано, что раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) позволяет предотвратить развитие эрозий в суставах и улучшить функциональный статус больного.

Помимо изменения тактики ведения пациентов РА поменялось отношение и к мониторингу больного. Изучалась эффективность наблюдения за пациентами в различных режимах: в обычной клинической практике (по мере обращения) и методом интенсивного наблюдения или тщательного контроля (1 раз в мес.) [8, 9].

Цель работы — оценить динамику клинических симптомов ревматоидного артрита и индекса активности в условиях тщательного контроля и обычной клинической практики и частоту получения ремиссии.

Материалы и методы

В основу работы положены данные клинико-лабораторного и инструментального обследования и лечения 112 больных с достоверным диагнозом РА, наблюдавшихся в амбулаторной сети г. Хабаровска. Средний возраст больных составил $37,8 \pm 1,9$ г. (от 17 до 68 лет). Из 112 пациентов женщин было 88, мужчин — 24. Длительность РА — $10,5 \pm 4,4$ г. (от 6 мес. до 23 лет). Диагноз был установлен в среднем через $2,3 \pm 1,6$ г. (от 3 мес. до 4 лет). В формулировке диагноза использовалась последняя классификация 2007 г. Активность РА оценивалась по индексу DAS28. Индекс DAS28 рассчитывался по формуле:

$$DAS28 = 0,56 \times ЧБС (из 28) + 0,28 \times ЧПС (из 28) + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times OCЗ,$$

где ЧБС — число болезненных суставов (28 из 68), ЧПС — число припухших суставов (28 из 66), OCЗ — общее состояние здоровья (по ВАШ, см). COЭ определялась по Панченкову, пересчет по Westergren проводился с помощью таблицы. Индекс DAS28 оценивался по баллам: $>5,1$ — (III) высокая активность РА; $3,3-5,1$ — (II) средняя активность; $2,6-3,2$ — (I) низкая активность РА, ремиссия считалась при индексе $<2,6$.

Достоверность различий между группами при сравнении непрерывных количественных параметров оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. За достоверное различие принимали различие значений 95% при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На две группы были разделены 112 больных. I группа (n=58) наблюдалась ревматологом поликлиники по стандартам ведения больного РА без контроля индекса активности РА и без дополнительных вмешательств исследователя (реальная клиническая практика). Коррекцию лечения ревматолог проводил по обращаемости пациента, в среднем 1 раз в 3-4 мес. Анализ ведения больного осуществлялся по амбулаторным картам.

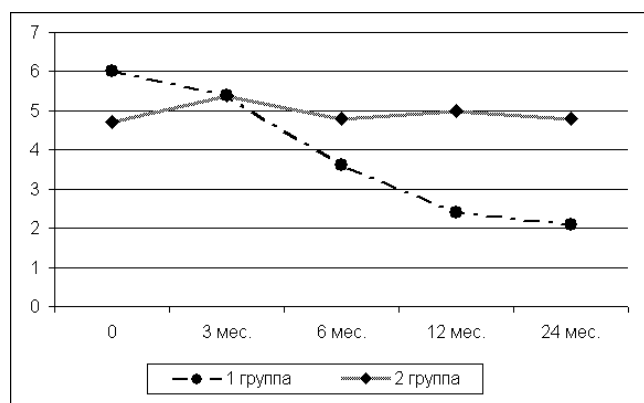
Во II группе (n=54) мониторинг проводил исследователь ежемесячно с контролем активности РА по DAS28. Проводились: подсчет ЧБС, ЧПС, ОСЗ (по ВАШ); клинические анализы (общий анализ крови, биохимические исследования крови). Помимо визитов больные II группы имели возможность консультироваться у исследователя по телефону.

Тяжесть заболевания у пациенты II группы была выше, чем у пациентов I группы. Выявлен более высокий уровень СОЭ, интенсивность боли (по ВАШ). Число припухших и болезненных суставов исходно было выше. Определялась достоверно более высокая активность РА по DAS 28 во II группе. Следует отметить, что базисная терапия в группах была сходной по БПВП. Основным препаратом являлся МТ. В дальнейшем больные I группы в 69% случаев получали метотрексат, доза которого варьировала от 12,5 до 15 мг/нед. в сочетании с фолевой кислотой; 13,8% — комбинированную терапию (метотрексат и сульфасалазин); 5,2% — сочетание ГК и НПВП, 2 пациента (3,4%) лечились проспидином и 1 (1,7%) делагиллом и НПВП.

Из II группы у 42,6% больных при увеличении показателей активности РА менялась терапия БПВП: 17 пациентам (31,5%) наращивалась доза метотрексата до 20 мг парентерально 1 раз в нед., в 6 случаях (11,1%) проводилась комбинированная терапия метотрексатом в дозе 20 мг/нед. и лефлуномидом в дозе 10 мг/с. При достижении целевой активности РА (DAS28<2,6), лечение продолжалось на протяжении двух лет без изменения доз БПВП, но с отменой НПВП.

Сравнительная динамика активности РА больных двух групп представлена на рисунке.

Уменьшение активности РА во II группе по DAS 28 наблюдалось уже к 3 мес., достоверное улучшение достигнуто к 6 мес. ($p<0,05$), а к 12 и 24 мес. эта разница стала очевидной ($p<0,01$ и $p<0,001$), что свидетельствует о достижении ремиссии (DAS 28 - 2,1) больных II груп-



Динамика активности РА по DAS28 в двух группах

Резюме

Цель работы — оценить динамику клинических симптомов ревматоидного артрита (РА) и индекса активности в условиях тщательного контроля и обычной клинической практики.

Обследованы 112 больных с достоверным диагнозом РА, наблюдавшихся в амбулаторной сети г. Хабаровска (88 женщин и 24 мужчины). I группа наблюдалась в течение двух лет ревматологом в режиме реальной клинической практики, 1 раз в 3-4 мес., II группа — под тщательным контролем исследователя. За достоверное различие принимали значения 95% при $p<0,05$.

В I группе 32,8% больных достигли допустимой активности РА в течение двух лет. Ремиссия зарегистрирована в 8,6% случаев. Во II группе (n=54) ремиссия отмечалась у 47 пациентов (87%). При тщательном контроле имеется большая возможность своевременной и адекватной коррекции лечения под контролем ремиссия, или снижение активности РА достигается быстрее.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, индекс активности РА, ремиссия, тщательный контроль.

E.N. Otteva

REMISSION AS THE MAIN TARGET IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Regional clinical hospital № 1;
Postgraduate institute for public health providers, Khabarovsk

Summary

Objective: to evaluate the course of changes in the symptoms of rheumatoid arthritis (RA) and its activity index during close control in routine clinical practice. Subjects and methods. One hundred and twelve Khabarovsk outpatients with the valid (by the American College of Rheumatology (ACR) criteria) diagnosis of RA (88 females and 24 males; their mean age $37,8\pm 1,9$ years) were followed up. The patients were divided into 2 groups: 1) those who had been followed up once every 3-4 months by rheumatologists in real clinical practice for 2 years; 2) those who were closely controlled by an investigating rheumatologist monthly. A significant difference was estimated by t-Student's at $p<0,05$.

In I Group 32, 8% of patients achieved the permissible activity (< second degree) of RA in the period of 2 years. Remission was recorded in 8,6% cases. In the close control group 2 (n=54), remission was observed in 47 (87%) patients. The decrease rates for all clinical parameters of RA were much higher in group 2. A significant improvement was achieved by month 6 ($p<0,05$) and this difference was obvious by months 12 and 24 ($p<0,01$ and $p<0,001$).

Thus, close control provides a greater opportunity for timely and adequately appropriate treatment, by applying the DAS 28, remission or decreased RA activity is achieved more rapidly.

Key words: rheumatoid arthritis, RA activity index, remission, close control.

пы. Такого эффекта не получено у больных I группы, у которых этот показатель практически не претерпел существенных изменений (рисунок).

Так, доза метотрексата была ниже — 15 мг/нед. в I группе и 20 мг/нед. у пациентов II группы. В течение исследования 31 больному (57,4%) II группы при неэффективности проводимой терапии БПВП проводили терапию ГИБП: 22 пациента получали инфликсимаб в дозе 3 мг/кг веса и 9 чел. — ритуксимаб 2000 мг на курс согласно протоколам ведения больных РА.

С 2007 г. взгляд на больных, которым впервые установили диагноз РА, полностью изменился. Важными признаками этих изменений явились:

1. Следование концепции «окна возможностей» (window of opportunity): лечить как можно раньше и действительно эффективно.

2. Раннее назначение адекватных доз БПВП.

3. Комбинированная терапия, включающая малые дозы ГК.

4. Использование ГИБП.

5. Оптимизация и персонификация лечения [3, 4, 18].

Согласно этим постулатам, требуется пересмотр отношения к наблюдению за больными РА. Мониторирование больных РА представляет собой медицинскую технологию, которая способна повлиять на течение РА. Однако пока в России в реальной клинической практике имеется формальный подход к диспансеризации всех больных [1].

Наше исследование показало, что если не считать активность РА (DAS28), у ревматолога 70% диспансерных больных РА находятся в недопустимой степени активности (II и III ст.). Через 2 г. обычной диспансеризации эта цифра снижается всего на 2,8% (67,2%), что не может улучшить ситуацию со снижением уровня инвалидности. Ремиссия достигается у небольшого количества пациентов (8,6% больных).

До настоящего времени дефиниция «тщательный контроль» (tight control) РА отсутствует. Элементами тщательного контроля являются: частый осмотр пациентов с целью коррекции лечения; улучшение клинических симптомов недостаточно для оценки эффективности лечения, основная цель терапии — достижение низкой степени активности РА, а лучше ремиссии; наибольшая объективизация при определении активности РА, без ссылок на эмоции доктора или пациента; проведение частого осмотра больного до тех пор, пока не будет контролироваться активность болезни [8]. Хорошим примером оптимизации дозы метотрексата при раннем ревматоидном артрите явились результаты исследования Camera [13]. Наши данные подтверждают результаты исследования Camera.

Как видим, такой подход к ведению больных с РА, особенно в группе впервые выявленных, является перспективным, т.к. ведет к достижению ремиссии в ранние сроки болезни.

Л и т е р а т у р а

1. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. Мониторирование больных ревматоидным артритом: клиническая значимость и предлагаемые подходы // Научно-практическая ревматология. - 2006. - №2. - С. 45-51.

2. Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты // Научно-практическая ревматология. - 2009. - №5. - С. 4-13.

3. Насонов Е.Л. Иммунопатология ревматических заболеваний. Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний: лекции цикла повышения квалификации врачей. - М., 2009. - С. 4-10.

4. Олюнин Ю.А. Определение активности воспалительного процесса и оценка эффективности системной и локальной терапии ревматоидного артрита: дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2007. - 224 с.

5. Advances in the Management of Rheumatoid arthritis // Annals of the Rheum. Dis. Satellites. - 2009. - №5. - P. 1-22.

6. Aletaha D., Smolen J.S. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases // Rheum Dis Clin North Am. - 2006. - №32. - P. 9-44.

7. Aletaha D., Smolen J.S. The simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // Rheum (Oxford). - 2003. - №42. - P. 244-245.

8. Bijlsma J.W., Weinblatt M.E. Optimal use of methotrexate: the advantage of tight control. Ann // Rheum. Dis. 2007. - Vol. 66. - P. 1409-1410.

9. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis // BMJ. - 2006. - №332. - P. 152-155.

10. Fransen J., Stucki G. Rheumatoid Arthritis Measures // Arthritis Rheum. - 2003. - №49. - 5S. - P. 214-224.

11. Leeb B., Andel I. et al. Disease Activity Measurement of Rheumatoid Arthritis: Comparison of Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Disease Activity Score Including 28 Joints (DAS28) in Daily Routine // Arthritis Rheum. - 2005. - №53. - Vol. 1. - P. 56-60.

12. Smolen J.S., Breedveld F.C. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // Rheumatology. - 2003. - №42. - P. 244-257.

13. Vertappen S., Jacobs J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: arming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) // Ann. Rheum. Dis. - 2007. - Vol. 66. - P. 1443-1449.

Координаты для связи с автором: Оттева Эльвира Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ИПКСЗ, e-mail: elvott@mail.ru.

