

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ: ДОКАЗОВИЙ ПІДХІД

Фармакотерапія ПсА має базуватися на рекомендаціях групи з вивчення і оцінки псоріазу та псоріатичного артриту (GRAPPA, 2009) і Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2012), розроблених на засадах доказової медицини, та бути скерована на збільшення тривалості та покращення якості життя пацієнтів шляхом досягнення стану стійкої ремісії або мінімальної активності захворювання. Згідно з вищезазначеними міжнародними документами, основними групами лікарських засобів для лікування хворих на ПсА є нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди, базисні протизапальні препарати і генно-інженерні біологічні препарати.

Ключові слова: псоріатичний артрит, фармакотерапія, міжнародні рекомендації, доказова медицина

Псоріатичний артрит (ПсА) – це хронічне прогресуюче системне захворювання суглобів, асоційоване з псоріазом, яке відноситься до групи серонегативних спондилоартритів і проявляється розвитком ерозивного артриту, внутрішньо-суглобового остеолізу та спондилоартриту [4,5,12].

ПсА характеризується виразною гетерогенністю клінічної картини і перебігу та потребує міждисциплінарного підходу до терапії: хворими з переважним ураженням суглобів, хребта, ентезисів повинні займатися ревматологи, а за наявності клінічно значущих шкірних змін вони спільно з дерматологами розробляють подальший план діагностики та лікування. Співпраця між пацієнтом і лікарем є одним із головних принципів успішної терапії цього захворювання [8,10].

Мета фармакотерапії ПсА – це збільшення тривалості та покращення якості життя хворих шляхом досягнення стану стійкої ремісії або мінімальної активності захворювання. Для вирішення цього завдання необхідним є проведення комплексного лікування із застосуванням симптоматичних протизапальних і базисних препаратів, біологічних агентів і засобів, спрямованих на гальмування проліферації синовіальної оболонки, поліпшення кровообігу в суглобових тканинах, пригнічення прогресування псоріазу та усунення шкірних проявів хвороби [1,3,11].

У 2009 р. групою з вивчення і оцінки псоріазу та псоріатичного артриту (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) був розроблений алгоритм лікування хворих на ПсА та псоріаз з урахуванням різноманітності уражень, які характерні для цих захворювань (схема 1) [13,16]. Особлива увага в них була звернена на шкірні прояви псоріазу і обґрунтовано призначення відповідної терапії.

У 2012 році Європейською антиревматичною лігою (European League Against Rheumatism – EULAR) були також запропоновані нові рекомендації з ведення хворих на ПсА (схема 2, таблиця 1) [10]. У порівнянні з настановою GRAPPA вони охоплюють додаткові аспекти терапії, а також її стратегію та завдання.

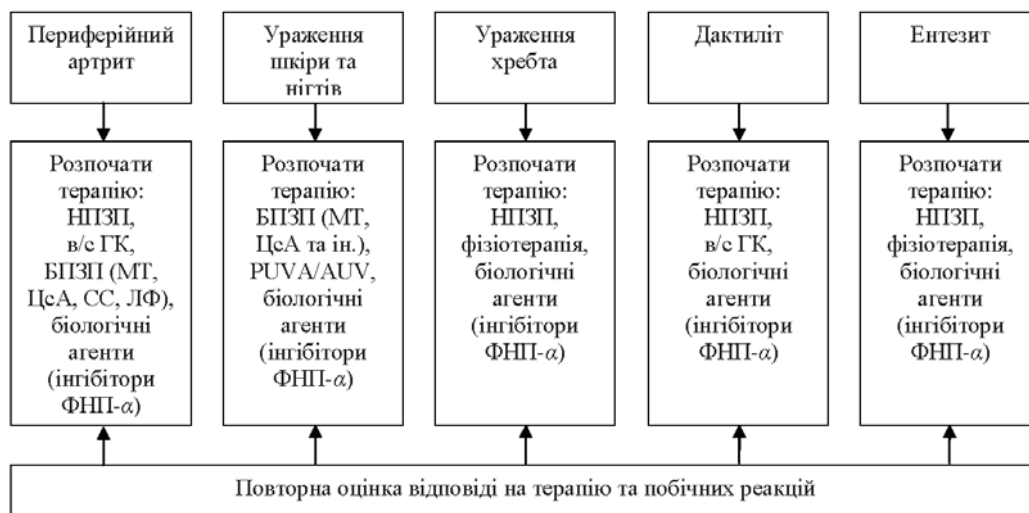


Схема 1. Лікування хворих на ПсА та псоріаз згідно з рекомендаціями GRAPPA (2009) [13,16]:

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати, в/с – внутрішньосуглобово, ГК – глюкокортикоїди, БПЗП – базисні протизапальні препарати, МТ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин А, СС – сульфасалазин, ЛФ – лефлуномід, ФНП-б – фактор некрозу пухлин-б, PUVA (Psoralen and UltraViolet-A) – ультрафіолетове опромінення спектра А в комбінації з пероральним псораленом, UVB – ультрафіолетове опромінення спектра В.

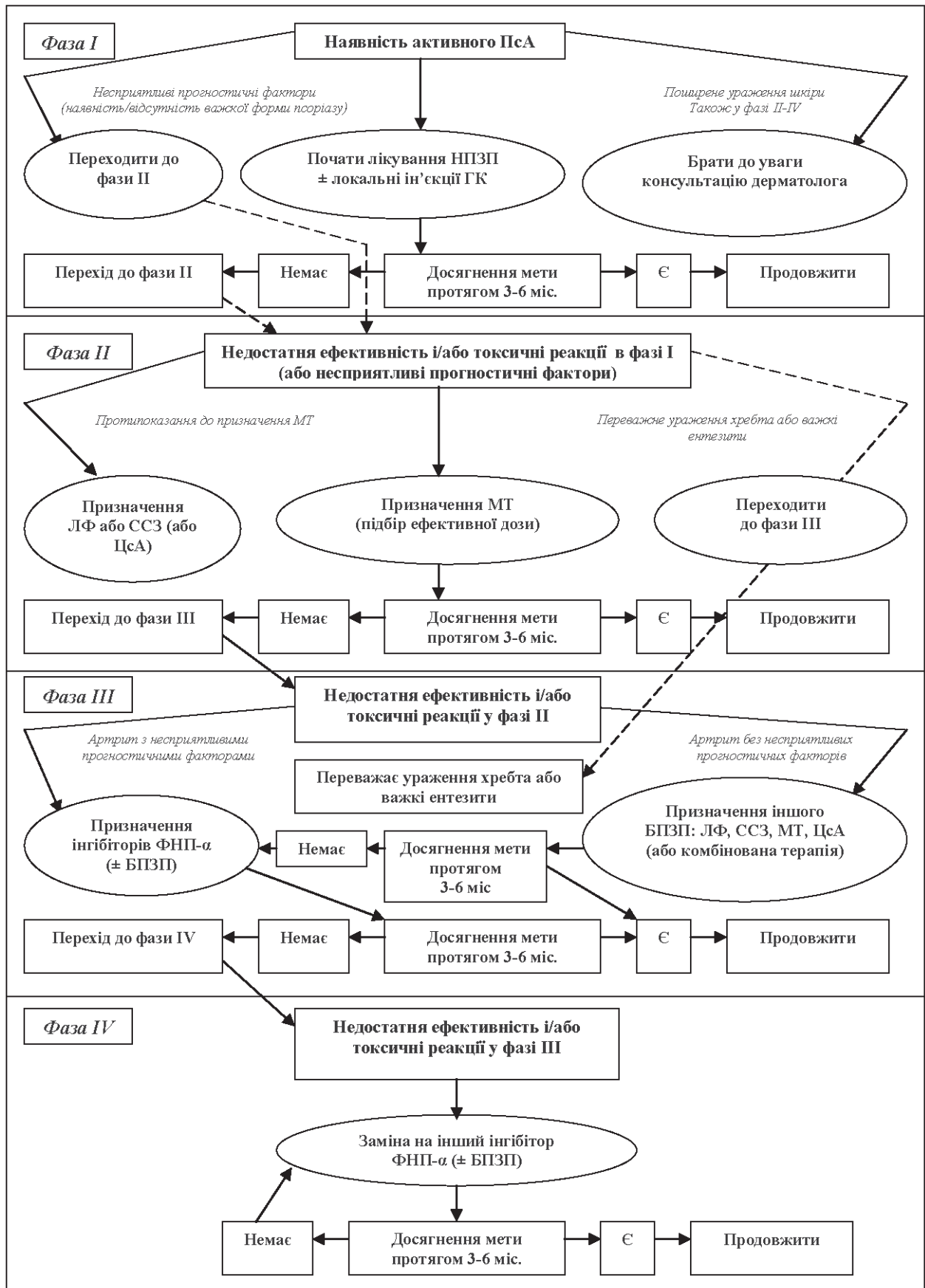


Схема 2. Лікування хворих на ПсА згідно з рекомендаціями EULAR (2012) [10]:

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати, ГК – глюкокортикоїди, БПЗП – базисні протизапальні препарати, МТ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин А, СС – сульфасалазин, ЛФ – лефлуномід, ФНП-б – фактор некрозу пухлин-б

Рекомендації EULAR з лікування хворих на ПсА(2012)[10]

№ з/п	Рекомендація	Рівень доказів, градація реком.
1.	У хворих на ПсА можна застосовувати НПЗП з метою зменшення суб'єктивних і об'єктивних ознак ураження опорно-рухового апарату.	1b, A
2.	При активній формі хвороби (особливо з великою кількістю запалених суглобів, структурними змінами, високою ШОЕ або великою концентрацією СРБ у сироватці крові і/або клінічно вираженими позасуглобовими змінами) слід уже на ранньому етапі (від кількох тижнів до року) призначати БПЗП (метотрексат, сульфасалазин, лефлунамід).	1b, B
3.	У хворих з активною формою ПсА і клінічно вираженим псоріазом перевагу слід віддати БПЗП (зокрема, метотрексату), які також позитивно впливають на перебіг псоріазу.	1b, A
4.	Як допоміжне лікування застосовують місцеве введення ГК, можна також ГК обережно застосовувати системно в мінімальних ефективних дозах.	3b, C
5.	У хворих з активним процесом у суглобах і недостатньою відповіддю хоча б на один БПЗП (наприклад, метотрексат) лікування слід доповнити інгібітором ФНП- α .	1b, B
6.	У хворих з ентезитами і/або з дактилітом, які недостатньо відповідають на НПЗП або місцеве введення ГК, доцільним є застосування інгібіторів ФНП- α .	1b, B
7.	Хворим з домінуючим активним спондилоартритичним варіантом ПсА і недостатньою відповіддю на НПЗП необхідно призначити інгібітори ФНП- α .	2b, C
8.	Лікування виключно інгібіторами ФНП- α можна застосовувати при дуже вираженій активності ПсА у хворих, які раніше не отримували БПЗП, особливо якщо спостерігається набряклість багатьох суглобів, структурні ушкодження за наявності запального процесу і/або клінічно виражених позасуглобових змін, особливо поширеного ураження шкіри.	4, D
9.	У хворих, які недостатньо відповідають на один інгібітор ФНП- α , його слід замінити на інший препарат цієї ж групи.	2b, B
10.	Коригуючи лікування, потрібно звертати увагу не лише на ступінь активності хвороби, але і на інші чинники: супутні захворювання, побічні ефекти терапії тощо.	4, D

Згідно з вищезазначеними міжнародними документами, основними групами лікарських засобів для лікування ПсА є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди (ГК), базисні протизапальні препарати (БПЗП) і генно-інженерні біологічні препарати (ГІБП).

НПЗП – засоби першої лінії терапії, які призначають хворим з активним ПсА. На фоні при-

йому НПЗП спостерігається поліпшення суглобового синдрому, але вони не впливають на псоріаз. Призначаючи НПЗП, слід мати на увазі можливість розвитку серцево-судинних і шлунково-кишкових ускладнень [7], тому їх варто застосовувати в мінімально ефективних дозах і протягом якомога меншого періоду часу.

У разі неускладнених форм захворювання, які проявляються обмеженим ураженням шкіри і мінімальною суглобовою симптоматикою, часто достатнім є проведення локальної протипсоріатичної терапії в комбінації з НПЗП (індометацин, диклофенак, піроксикам, мелоксикам, німесулід, целебрекс). При ПсА ефективні як неселективні, так і селективні інгібітори ЦОГ-2. При неефективності монотерапії НПЗП протягом 2-3-х тижнів варто призначити БПЗП.

ГК. Системне лікування ГК зазвичай не проводиться в зв'язку з ризиком загострення шкірних проявів псоріазу, однак у деяких випадках можливе короткочасне їх застосування у мінімально ефективних дозах. Після зниження активності патологічного процесу проводиться поступове зменшення дози ГК, бажано до їх повної відміни.

Внутрішньосуглобове введення ГК ефективне в разі запалення одного або кількох суглобів або при загостренні поліартритичного варіанту ПсА, якщо воно стосується поодиноких суглобів. Ін'єкції ГК можна застосовувати при дактиліті (в піхви сухожил'я або в навколосухожил'яну тканину), в ділянку прикріплення сухожилків (наприклад, ліктя) і в сумку п'яткового сухожилка при його запаленні: депо-медрол 20-40 мг, гідрокортизон 50-125 мг, дипроспан або флостерон 1-2 мл [14].

БПЗП (метотрексат, сульфасалазин, лефлунамід) слід призначити якомога раніше (від кількох тижнів до року) при активній формі хвороби (особливо з великою кількістю запалених суглобів, структурними змінами, високою ШОЕ або великою концентрацією СРБ у сироватці крові і/або клінічно вираженими позасуглобовими змінами).

У пацієнтів з активною формою ПсА і клінічно вираженим псоріазом перевага віддається метотрексату, який позитивно впливає на перебіг псоріазу. Однак БПЗП неефективні при лікуванні ентезитів і спондилоартритичного варіанту ПсА.

Експерти рекомендували метотрексат (МТ) як препарат вибору серед БПЗП. При лікуванні МТ необхідно проводити підбір ефективної дози. Найбільш ефективна доза МТ при ПсА не визначена, проте встановлено, що при РА доза 25 мг/тиж ефективніше, ніж нижчі дози. При недостатній ефективності та переносимості перораль-

ного МТ доцільним є призначення парентеральної (підшкірної) форми препарату. На фоні лікування МТ обов'язковим є прийом фолієвої кислоти (не менше 5 мг/тиж).

Іншими БПЗП, які також мають позитивний ефект при ПсА, є сульфасалазин (ССЗ), лефлуномід (ЛФ) і циклоспорин А (ЦсА). Проте тривале застосування ЦсА супроводжується розвитком побічних реакцій. Ефективність комбінованої терапії різними БПЗП має низький рівень доказовості і потребує подальшого вивчення.

Зважаючи на можливу гепатотоксичність, потрібно ретельно проводити моніторинг активності амінотрансфераз у хворих на ПсА, які отримують МТ або ЛФ, особливо у пацієнтів, які вживають алкоголь, мають надмірну вагу, цукровий діабет 2-ого типу, неалкогольний стеатогепатит, а також в разі одночасного прийому інших гепатотоксичних препаратів (наприклад, статини) [15].

ГІБП. Застосування інгібіторів ФНП- α рекомендується у хворих з активним ПсА, які не досягли ремісії або мінімальної активності захворювання на фоні терапії МТ (при неможливості його застосування – іншим БПЗП) у максимально допустимих (адекватних) дозах протягом 3-6 місяців, а також при наявності ерозій суглобів, незважаючи на прийом БПЗП.

До інгібіторів ФНП- α з доведеною клінічною і рентгенологічною ефективністю при ПсА відносяться адаліумаб, етанерцепт, голіумаб та інфліксимаб. Немає відомостей про відмінності в ефективності цих інгібіторів ФНП- α при ПсА, як немає і точного методу порівняння. Результати досліджень вказують, що вплив етанерцепту на поширений псоріаз дещо гірший, ніж інших препаратів цієї групи. При порівнянні ефективності лікування устекинумабом і етанерцептом у хворих на псоріаз кращі результати отримані після 12 тиж терапії устекинумабом [9].

Безпека застосування інгібіторів ФНП- α при ПсА вивчена менше, ніж при РА. Виявлений підвищений ризик інфекційних ускладнень. Експерти EULAR рекомендують ретельно оцінити потенційні протипоказання до застосування інгібіторів ФНП- α , а також відношення користі до ризику і витрат при вирішенні питання про лікування цими лікарськими засобами.

У хворих з домінуючим ентезитом і дактилітом можна проводити лікування інгібіторами ФНП- α навіть без попереднього застосування БПЗП після неефективної місцевої або неспецифічної протизапальної терапії.

ГІБП також призначать (навіть без попереднього пробного лікування за допомогою БПЗП) пацієнтам з переважаючим активним спондило-

артритичним варіантом ПсА, які недостатньо відповідають на НПЗП-терапію.

В дуже рідких випадках інгібітори ФНП- α можуть використовуватись як препарати першого ряду: за наявності протипоказань до застосування БПЗП, несприятливих прогностичних чинників у поєднанні з важкими шкірними проявами псоріазу або прогресуючими позасуглобовими ураженнями, при необхідності досягнення швидкого ефекту в зв'язку з професією хворого.

У пацієнтів, які недостатньо відповідають на один інгібітор ФНП- α , слід замінити його на інший медикамент цієї ж групи. На жаль, сьогодні ще не були проведені рандомізовані клінічні дослідження, в яких би порівнювалася ефективність переходу на той або інший інгібітор ФНП- α , і, отже, неможливо визначити найкращий для застосування препарат.

Варто пам'ятати, що патогенетичне лікування хворих на ПсА необхідно призначати в залежності від особливостей конкретної маніфестації захворювання (наприклад, ураження периферійних суглобів, шкіри, хребта, сухожилків, пальців, прогресування клінічних симптомів, оцінки прогностичних чинників). Потрібно також брати до уваги загальний стан пацієнта (вік, стать, супутні захворювання, інші застосовувані ліки, психосоціальні чинники) [2].

Лікарі повинні знати про ризики при призначенні препарату і використовувати інформацію, вказану в інструкції з його застосування. Необхідно пам'ятати про гепатотоксичність МТ і ризик розвитку інфекцій при лікуванні ГІБП [6]. При ПсА наявний ризик розвитку серцево-судинної патології. На перебіг захворювання і переносимість терапії впливають вживання алкоголю, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння і стеатогепатоз.

Критеріями ефективності лікування хворих на ПсА є:

- нормалізація або зниження рівня вираженості клінічних синдромів – шкірного (регрес бляшкоутворення, відсутність нових висипань), суглобового тощо;
- нормалізація лабораторних показників активності захворювання (ШОЕ, СРБ, білкові фракції, імуноглобулін);
- уповільнення рентгенологічного прогресування хвороби.

Отже, фармакотерапія хворих на ПсА має базуватися на новітніх рекомендаціях GRAPPA (2009) і EULAR (2012), розроблених на засадах доказової медицини, та бути скерована на збільшення тривалості та покращення якості життя пацієнтів шляхом досягнення стану стійкої ремісії або мінімальної активності захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коротаева Т.В. Стандарты терапии псориатического артрита / Т.В.Коротаева, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2009. — №3. — С. 29-38.
2. Псориатический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия / А.Б.Мельниченко и др. // Клиническая дерматология и венерология. — 2010. — №5. — С. 17-24.
3. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л.Насонова. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2010. — 752 с.
4. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е.Л.Насонова. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. — 720 с.
5. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С.Свінцицький, О.Б.Яременко, О.Г.Пузанова, Н.І.Хомченкова. — К.: «Книга плюс», 2006. — 680 с.
6. Ash Z. A systematic literature review of conventional and biologic drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence informing the EULAR recommendations for the management of Psoriatic Arthritis / Z.Ash // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — Vol. 71. — P. 319-326.
7. Borer J.S. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance / J.S.Borer, L.S.Simon // Arthr. Res. Ther. — 2005. — Vol.7, Suppl. 4. — S14-22.
8. Choroby wewnkrzne 2012 – kompendium / Pod red. Piotra Gajewskiego na podstawie Interny Szczeklika. - Krakow: Medycyna Praktyczna, 2012 – 1358 s.
9. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis / C.E.Griffiths et al. // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 118-128.
10. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies / L.Gossec et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — Vol. 71. — P. 4-12.
11. Fitzgerald O. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy / O.Fitzgerald, R.Winchester // Arthritis Res. Ther. — 2009. — Vol. 11. — P. 214.
12. Gladman D.D. Psoriatic arthritis / D.D.Gladman // Dermatol. Ther. — 2009. — Vol. 22. — P. 40-55.
13. Kavanaugh A.F. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines / A.F.Kavanaugh, C.T.Ritchlin / J. Rheum. — 2006. — Vol. 33. — P. 1417-1421.
14. Predictors of response to intra-articular steroid injection

tion in psoriatic arthritis / L.Eder et al. // Rheumatology. — 2010. — Vol.49. — P. 1367-1373.

15. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment / P.Rosenberg et al. // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 1111-1118.
16. Treatment recommendations for psoriatic arthritis / Ritchlin C.T. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2009. — Vol. 68. — P. 1387-1394.

Свинцицкий А.С.

Фармакотерапия псориатического артрита: доказательный подход

Фармакотерапия ПсА должна базироваться на рекомендациях группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA, 2009) и Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2012), разработанных на принципах доказательной медицины, и быть направлена на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов путем достижения состояния стойкой ремиссии или минимальной активности заболевания. Согласно вышеуказанным международным документам, основными группами лекарственных средств для лечения больных ПсА являются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты.

Ключевые слова: псориатический артрит, фармакотерапия, международные рекомендации, доказательная медицина

A.S. Svintsitsky

Pharmacotherapy of Psoriatic Arthritis: an Evidence-based Approach

Pharmacotherapy of PsA should be based on the evidence-based recommendations of Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA, 2009) and European League Against Rheumatism (EULAR, 2012), and be directed to increase the patients' life expectancy and quality by achievement of stable remission or minimal disease activity. According to the mentioned international guidelines, the main groups of drugs for the treatment of patients with PsA is nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, disease-modifying antirheumatic drugs and biologic drugs.

Keywords: psoriatic arthritis, pharmacotherapy, international guidelines, evidence-based medicine