

Лікування псоріатичного артриту в реальній медичній практиці

Д.Л. ФЕДЬКОВ

Резюме. На підставі вивчення клініко-лабораторних даних та змісту медикаментозної терапії у 281 хворого із псоріатичним артритом встановлено, що лікування хворих на долікарняному етапі у більшості випадків не відповідає тяжкості захворювання. Наявна практика медикаментозної терапії псоріатичного артриту лікарями-ревматологами потребує корекції для узгодження її зі світовими тенденціями та міжнародними рекомендаціями, що насамперед стосується порівняно високої частоти системного призначення глюкокортикоїдів і недостатньо активного використання лефлуноміду.

Ключові слова: псоріатичний артрит, медикаментозне лікування.

Згідно з даними останніх досліджень [5], поширеність псоріатичного артриту (ПсА) сягає 0,47%, тобто є близькою до поширеності ревматоїдного артриту (РА). ПсА вражає осіб найбільш працездатного віку: вік початку захворювання зазвичай коливається між 30 і 50 роками [13]. Наявність ПсА підвищує ризик смерті порівняно з популяційним на 59% у жінок і на 65% у чоловіків [14]. Однак у питаннях лікування цього артриту до останнього часу залишались багато невирішених проблем, основною з яких була відсутність аргументованих, узгоджених рекомендацій з медикаментозної терапії. Враховуючи деяку патогенетичну схожість ПсА і РА та доведену ефективність окремих препаратів у хворих із РА, лікування хворих із ПсА проводили за аналогією з РА. З метою подолання цієї проблеми в 2006 р. групою дослідників GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) було розроблено алгоритм лікування хворих із ПсА [10]. Однак ця схема не враховувала активність захворювання та не передбачала етапності у лікуванні хворого. Лише нещодавно опубліковано рекомендації EULAR (European League Against Rheumatism – Європейська протиревматична ліга) щодо ведення хворих із ПсА [6], де зроблено спробу максимально врахувати нечисельні та суперечливі дані доказової медицини стосовно ефективності лікування цього артриту. Як наслідок тривалої відсутності загальноновизнаних рекомендацій – великі розбіжності в частоті призначення симптоматичних і базисних засобів у різних медичних центрах світу. Наприклад, згідно з результатами досліджень останніх років, частота призначення глюкокортикоїдів (ГК) хворим із ПсА в різних країнах коливається від 4,6% [8] до 40,6% [4]. Отже, з'ясування поточної ситуації з якістю надання медичної допомоги (проведення медикаментозного

лікування) хворим із ПсА в нашій країні та співставлення її з наявними міжнародними рекомендаціями та даними доказової медицини є актуальним практичним завданням, вирішення якого може сприяти оптимізації професійної діяльності фахівців-ревматологів.

Метою нашого дослідження був аналіз медикаментозної терапії, яку отримували хворі з ПсА на догоспітальному етапі та в умовах спеціалізованого ревматологічного стаціонару м. Києва.

Матеріали і методи

Проаналізовано 387 історій хвороб 281 хворого з ПсА, які перебували на лікуванні в ревматологічних відділеннях (РВ) Олександрівської клінічної лікарні м. Києва у 2001–2010 рр. Для встановлення діагнозу ПсА використовували діагностичні критерії Moll та Wright (до 2007 р.) та критерії CASPAR (The CIASsification of Psoriatic ARthritis) (у 2007–2010 рр.). У всіх хворих, які лікувались у 2001–2006 рр., було підтверджено діагноз щодо відповідності критеріям CASPAR. Оцінювали вік, стать, тривалість артриту, активність захворювання, рентгенологічні зміни, ступінь функціональної недостатності суглобів (ФНС), зміст медикаментозної терапії на догоспітальному та госпітальному етапах. Комплексну оцінку динаміки показників клініко-лабораторної активності (рівень С-реактивного білка (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), кількість залучених суглобів (КЗС) було проведено у 59 осіб, яким на госпітальному етапі призначили базисні препарати (БП). Період спостереження за цими хворими становив 18–30 міс.

Результати та їх обговорення

Результати аналізу основних анамнестичних, демографічних, клінічних та рентгенологічних показників на час першої госпіталізації 281 хворого з ПсА в РВ наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, серед госпіталізованих хворих переважали жінки (співвідношення жінки : чоловіки – 1,7 : 1). Звертали на себе увагу значні рентгенологічні та функціональні зміни у хворих із ПсА: 45,9% хворих мали III та IV рентгенологічну стадію захворювання, а 62,3% – ФНС II та III ступеня. Такий достатньо тяжкий загальний стан хворих частково можна пояснити значною тривалістю артриту до моменту першої госпіталізації (у середньому 8 років). Але, як видно з табл. 2, основною причиною такого стану хворих була неадекватність терапії на амбулаторному етапі. Так, лише 38,4% хворих отримували БП, хоча більше двох третин хворих (67,8%) мали II та III ступінь активності захворювання, тривалість ранкової скутості становила $3,14 \pm 3,49$ год ($n = 88$), при цьому лише у 8,7% хворих її не було взагалі. Основними препаратами, які застосовували на догоспітальному етапі, були нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП); ГК отримував кожен четвертий хворий.

Таблиця 1

Характеристика хворих із псоріатичним артритом за основними демографічними, анамнестичними, клінічними та рентгенологічними показниками на час першої госпіталізації

Показники		Характеристики
Стать, n (%)	чол.	106 (37,7)
	жін.	175 (62,3)
Вік, роки, M ± σ		46,3 ± 13,5
Тривалість артриту на час госпіталізації (n = 276), роки, M ± σ		8,00 ± 5,43
Активність, n (%)	I	88 (32,2)
	II	154 (56,4)
	III	31 (11,4)
Рентгенологічна стадія, n (%)	I	16 (7,7)
	II	96 (46,4)
	III	77 (37,2)
	IV	18 (8,7)
ФНС, n (%)	I	106 (37,7)
	II	168 (59,8)
	III	7 (2,5)

Таблиця 2

Медикаментозного лікування хворих із псоріатичним артритом на догоспітальному та госпітальному етапах

Лікування	НПЗП	ГК	БП					
			МТ	ЛФ	СС	КБТ	ІБТ	ХЛХ
До госпіталізації, n (%)	159 (56,6)	71 (25,3)	35 (12,4)	5 (1,78)	65 (23,1)	1 (0,35)	0 (0,00)	2 (0,71)
В стаціонарі, n (%)	264 (93,9)	141 (50,2)	102 (36,3)	30 (10,7)	83 (29,5)	30 (10,7)	4 (1,42)	3 (1,07)

Примітки. СС – сульфасалазин, МТ – метотрексат, ЛФ – лефлуномід, КБТ – комбінована базисна терапія, ІБТ – імунобіологічна терапія, ХЛХ – хлорохін.

Під час перебування в стаціонарі характер лікування суттєво змінювався, що відображало його неоптимальність на долікарняному етапі. Так, майже всі (93,9%) хворі отримували НПЗП. Враховуючи, що за даними інших дослідників НПЗП призначають у 30,6–55,9% [11] хворих із ПсА, цей показник є надзвичайно високим. Така ситуація може бути обумовлена низькою частотою використання БП у вітчизняних хворих на долікарняному етапі, що й обумовлює високу потребу в НПЗП. Після

госпіталізації в РВ БП отримували вже 89,7% хворих. Саме така частота призначення БП відповідає європейській практиці: приміром, у Німеччині БП приймають у середньому 83,9% хворих із ПсА [4]. Як видно з табл. 2, 36,3% хворих приймали МТ у дозі від 5 до 22,5 мг/тиж (середня доза $11,2 \pm 8,7$ мг/тиж), майже третина – СС у дозі 2 г/добу, кожен восьмий хворий отримував лефлуномід (ЛФ) (100 мг на добу протягом 3 днів, потім 20 мг на добу) або комбіновану базисну терапію (МТ + ЛФ, СС + ЛФ, МТ + СС, МТ + ХЛХ, СС + ХЛХ або гідроксихлорохін, СС + тауредон). Серед біологічних препаратів використовували інфліксімаб (3 хворих) та адалімумаб (1 хворий). Половина хворих (141 особа) потребували призначення ГК. При цьому у 52,6% хворих їх застосовували системно, у 28,8% – локально ін'єкційно, стан 4 хворих потребував призначення пульс-терапії ГК. Відомо, що існують певні застереження стосовно системного застосування ГК при ПсА через ризик загострення шкірних уражень, особливо після зниження дози / відміни ГК [4]. За літературними даними, в реальній медичній практиці ГК призначають не більше ніж 29,8% хворих із ПсА, і лише при переважно аксіальному ураженні частота використання ГК сягає 40,6% [4]. З міркувань можливості загострення псоріазу та через недоведену ефективність не рекомендовано використовувати амінохінолінові похідні [1]. Після госпіталізації їх приймав 1% хворих.

Незважаючи на високу активність захворювання на момент призначення базисної терапії (БТ) в РВ (середній рівень СРБ до початку лікування становив 104,2 мг/дл (норма < 12 мг/дл), середня КЗС – 24,0), рівень прихильності хворих із ПсА до БТ при 1,5–3-річному спостереженні становив лише 47,4%. Оцінка динаміки клініко-лабораторних показників засвідчила наявність позитивного результату тільки у хворих, що продовжили прийом БП після виписки із стаціонару. Так, КЗС у цій групі зменшилась на третину, ШОЕ – на 15,7%, рівень СРБ – майже вдвічі (всі $p < 0,05$). Водночас у хворих, які припинили прийом БП на амбулаторному етапі, спостерігали тенденцію до збільшення цих показників. Середні величини різниць ШОЕ та КЗС (на початку та в кінці спостереження) виявились вірогідно вищими у хворих, що продовжили прийом БП (-4,57 та -7,50 відповідно), порівняно з хворими, які припинили БТ (+2,50 та +2,19 відповідно), обидва $p < 0,05$. Отже, результати нашого когортного ретроспективного дослідження підтверджують позитивний вплив БТ на клініко-лабораторні показники активності ПсА в реальній клінічній практиці.

Хоча за даними 10-річного ретроспективного аналізу ЛФ призначали лише 12% хворих, однак останнім часом доведено його високу ефективність у хворих із ПсА [9, 7, 3]. У рандомізованому контрольованому дослідженні TOPAS було вивчено ефективність монотерапії ЛФ у

188 хворих з активним ПсА. ЛФ виявився вірогідно ефективнішим щодо кількості «відповідачів» за модифікованими критеріями ACR20: серед хворих, що приймали ЛФ, цим критерієм задовольняли 36,3% пацієнтів, тоді як в групі плацебо – 20,0%. Також у хворих, що приймали ЛФ, вірогідно кращою порівняно з плацебо була динаміка зниження рахунку болючих та припухлих суглобів, рівня СРБ, індексу HAQ (Стенфордський опитувальник оцінки стану здоров'я), загальних оцінок захворювання лікарем та хворим та оцінки болю хворим за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Ефективність ЛФ щодо шкірних проявів псоріазу було підтверджено вірогідно кращою динамікою рахунків PASI та DLQI в групі монотерапії ЛФ порівняно з плацебо [9].

Нашими дослідженнями встановлено, що через 12 тижні лікування ЛФ у хворих із ПсА відбувається вірогідне зниження індексів DAS (ШОЕ) і DAS (СРБ) більше ніж на 30%, рахунку набряклих і болючих суглобів – на 64,2 та 51,5% відповідно. Також покращується функціональна здатність хворих, про що свідчить зниження величин HAQ на 32,6%. Навіть за умови використання ЛФ як монотерапії кількість «відповідачів» за PsARC становила 60,0%, що практично не відрізняється від результату, отриманого в рандомізованому контрольованому дослідженні TOPAS, – 59% хворих після 6 міс лікування [9]. Також значним виявився вплив ЛФ на псоріатичне ураження шкіри: індекс PASI знизився на 42%, кількість «відповідачів» за PASI 50 на монотерапію ЛФ становила 36,7%, тобто більше третини хворих мали покращення з боку шкірних проявів на 50% та більше. За деякими клініко-лабораторними показниками та індексами ефективність комбінації ЛФ з МТ чи СС була вищою порівняно з монотерапією ЛФ. Висока ефективність препарату в нашому дослідженні поєднувалась зі сприятливим профілем безпеки. Отже, на сьогодні доведено, що ЛФ є достатньо ефективним БП, який добре переноситься і може успішно використовуватись для лікування уражень суглобів і шкіри у хворих із ПсА.

Водночас в нещодавно завершеному рандомізованому клінічному дослідженні з використанням сучасного оціночного інструментарію доведено, що у хворих із ПсА з ураженням периферичних суглобів МТ за ефективністю не відрізняється від плацебо за всіма об'єктивними критеріями оцінки [11]. Через 6 міс лікування між групами хворих, що отримували МТ (109 осіб) та плацебо (112 осіб), не було виявлено відмінностей у частоті досягнення відповіді за критеріями ACR20 або PsARC. Також не відрізнялись в обох групах динаміка ШОЕ, СРБ, кількості болючих та припухлих суглобів, функціонального статусу пацієнта (за HAQ) та оцінки болю за ВАШ. Лікування МТ виявилось ефективнішим, ніж плацебо, лише за суб'єктивними оціночними показниками – покращення загальної оцінки захворювання хворим та лікарем за ВАШ.

Останні рекомендації EULAR з лікування хворих із ПсА [6] вперше передбачають етапність медикаментозної терапії, враховують активність захворювання (ПсА вважають активним за наявності одного або більше болісних та запалених суглобів та/або болісної точки ентезиту та/або дактиліту та/або запального болю в спині) та наявність чинників несприятливого прогнозу (наявність ≥ 5 запалених суглобів або високий рівень функціональних обмежень, пов'язаний з активністю, або руйнування суглобів або застосування ГК в анамнезі).

Згідно із цими рекомендаціями, за наявності мінімальної активності артриту лікування слід розпочинати з НПЗП та локальних ін'єкцій ГК (за потреби) – I фаза. За наявності чинників несприятливого прогнозу або у разі недосягненні цілі (відсутність симптомів або низька активність захворювання) протягом 3–6 міс використання НПЗП \pm ГК слід перейти до II фази – до лікування слід додати БП (МТ, ЛФ, СС). За неефективності БП протягом 3–6 міс слід замінити БП чи використати КБТ (за відсутності чинників несприятливого прогнозу) або розпочати ІБТ (за наявності чинників несприятливого прогнозу або неефективності іншого БП та/або КБТ) – III фаза. За відсутності ефекту від лікування в III фазі слід замінити препарат ІБТ та/або додати до біологічної терапії синтетичний БП.

Отже, згідно з останніми європейськими рекомендаціями використання БП слід розпочинати вже на ранніх етапах захворювання та навіть у разі мінімальної активності запального процесу. Чітко регламентовано переваги саме локального застосування ГК, яке є більш ефективним та безпечним порівняно із системним використанням. Основними БП для лікування хворих із ПсА залишаються МТ, ЛФ та СС, незважаючи на відсутність об'єктивних доказів хворобо-модифікувальної дії МТ. Результати досліджень останніх років надають неоднозначну інформацію щодо ефективності та безпечності окремих БП як монотерапії та у складі КБТ, що є аргументом на користь необхідності продовження вивчення особливостей використання небіологічних БП у хворих із ПсА з метою підвищення якості надання медичної допомоги цим хворим.

Висновки

1. Медикаментозне лікування хворих до госпіталізації у спеціалізований ревматологічний стаціонар у більшості випадків не відповідає тяжкості псориатичного артриту.

2. У реальній медичній практиці лікарі спеціалізованого ревматологічного стаціонару призначають нестероїдні протизапальні препарати 94%, глюкокортикоїди 50%, базисні препарати 90% хворим на псориатичний артрит (найчастіше – метотрексат і сульфасалазин).

3. Існуюча практика медикаментозної терапії псоріатичного артриту лікарями-ревматологами потребує корекції на предмет її відповідності світовим тенденціям та міжнародним рекомендаціям, зокрема стосовно порівняно високої частоти системного призначення глюкокортикостероїдів і недостатньо активного використання лефлуноміду.

Література

1. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 720 с.
2. Ревматичні хвороби та синдроми / Свінціцький А.С. [та ін.]. – К. : «Книга плюс», 2006. – 680 с.
3. Яременко О.Б. Ефективність та переносимість базисної терапії псоріатичного артриту із застосуванням лефлуноміду / О.Б. Яременко, Д.Л. Федьков // Український ревматологічний журнал. – 2011.– № 3. – С. 21–25.
4. Ash Z. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis / Zoe Ash [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 319–326.
5. Chandran V., Geoeidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, P. R. Siba // *Journal of Autoimmunity.* – 2010. – Vol. 34 (3). – P. 314–321.
6. Gossec L. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies / L. Gossec, J.S. Smolen, C. Gaujoux–Viala, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 4–12.
7. Iaremenko O. Efficacy and toxicity of leflunomide monotherapy versus leflunomide combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis / O. Iaremenko, D. Fedkov, K. Iaremenko // *Ann. Rheum. Dis. Abstracts of Annual European Congress of Rheumatology, 6–9 June 2012 (Berlin, Germany).* – P. 576.
8. Simon J. Bond. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre / Simon J. Bond [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 370–376.
9. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, doubleblind, randomized, placebocontrolled clinical trial / J.P. Kaltwasser [et al.], Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50 (6). – P. 1939–1950.
10. Kavanaugh A.F. GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines / A.F. Kavanaugh, C.T. Ritchlin // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 1417–1421.
11. Kingsley Gabrielle H. A randomized placebo-controlled trial of MTX in PsA / Gabrielle H. Kingsley, Anna Kowalczyk, Helen Taylor, et al. // *Rheumatology.* – 2012. – doi: 10.1093/rheumatology/kes001.
12. Kristensen L. E. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group

register / L.E. Kristensen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 364–369.

13. Psoriatic arthritis / Winchester R. [et al.]: eds. Winchester R. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine [7th ed.]. – New York, NY: McGraw-Hill, 2008. – P. 194–207.

14. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death / D. Wong [et al.] // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 40. – P. 1868–1872.

Лечение псориатического артрита в реальной медицинской практике

Д.Л.ФЕДЬКОВ

Резюме. На основании изучения клинико-лабораторных данных и содержания медикаментозной терапии у 281 больного с псориатическим артритом (ПсА) установлено, что лечение больных на догоспитальном этапе в большинстве случаев не соответствует тяжести ПсА. Существующая практика медикаментозной терапии ПсА врачами-ревматологами требует коррекции для согласования ее с мировыми тенденциями и международными рекомендациями, в частности в отношении сравнительно высокой частоты системного назначения глюкокортикостероидов и недостаточно активного использования лефлуномида.

Ключевые слова: псориатический артрит, медикаментозное лечение.

Psoriatic arthritis treatment in real clinical practice

D. FEDKOV

Summary. On the basis of clinical and laboratory data and content of drug therapy in 281 patients with psoriatic arthritis (PsA) found that treatment in outpatient level in most cases does not reflect the severity of the PsA. The current rheumatologists practice of PsA drug therapy requires correction according to global trends and international standards, especially with regard to the relatively high frequency of systemic GC assignment and not enough active use of leflunomide.

Keywords: psoriatic arthritis, medication.