

Неудовлетворенная клиническая необходимость современная проблема ревматоидного артрита

Муравьев Ю.В.

Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение
«Научно-Исследовательский Институт Ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Muravyev Yu.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

DOI: 10.5281/zenodo.4135174

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется стойким синовитом, системным воспалением и аутоантителами (особенно к ревматоидному фактору и цитрулинированным пептидам). 50% риска развития РА приписывают генетическим факторам, основной риск окружающей среды – курение. В развитых странах РА поражает 0,5-1% взрослых, с ежегодным заболеванием 5-50 на 100000 населения. РА считался неизлечимой болезнью. Однако своевременный (в самом начале болезни) диагноз и компетентное лечение увеличивают возможность достижения состояния, которое классифицируется, согласно ряду современных определений, как ремиссия [1]. В то же время неконтролируемый активный РА вызывает разрушение суставов, потерю трудоспособности, снижение качества жизни; сердечно-сосудистые и другие сопутствующие болезни. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – ключевые в лечении РА, уменьшают синовит и системное воспаление, улучшают функциональное состояние. Основным БПВП считается метотрексат, который можно комбинировать с другими препаратами этого типа. В случаях неэффективности (НЭ) или возникновения нежелательных (неблагоприятных) реакций (НР), связанных с применением БПВП, назначают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Следует отметить, что появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно улучшило результаты лечения больных РА с НЭ или НР традиционных БПВП. Наблюдаемый яркий эффект, связанный с применением ГИБП, позволял предполагать, что трудный для лечения РА (difficult-to-treat) уже в прошлом. Однако, нарастание инфекций и высокая стоимость ограничивают назначение ГИБП с одной стороны, а с другой, остается еще много больных не достигших целевых уровней лечения, несмотря на последовательное и упорное применение БПВП и ГИБП. Поэтому сформировалась система взглядов, согласно которой «трудные для лечения больные» образуют регион неудовлетворенной клинической необходимости («an area of unmet clinical need») [2] или рефрактерных к проводимой терапии [3]. Наличие особенностей РА, связанных с плохим прогнозом и неправильным или отсроченным лечением, вызывало развитие рефрактерности к нему и как следствие прогрессирующую деструкцию суставов, ухудшение их функции и увеличение смертности. Для снижения риска ре-

фрактерности решающим считается своевременная (на начальном этапе болезни) диагностика РА, тщательный контроль с применением соответствующих показателей оценки активности, идентификации факторов ухудшающих прогноз и выбор эффективной стратегии лечения. Справедливости ради целесообразно отметить, что в течение последних трех десятилетий определение недавно возникшего (early) РА постоянно менялось. Так в 80-е годы прошлого века РА, длительностью до пяти лет, считался ранним и лечебная стратегия основывалась на концепции пирамиды. Согласно которой только больные с тяжелым течением болезни и деструкцией суставов получали БПВП. Объяснялось это тем, что в тот период РА считали легким хроническим заболеванием, с очень медленным и поздним развитием повреждения суставов и нарастанию нетрудоспособности. По мере появления доказательств эффективности лечения недавно возникшего РА и развития концепции окна возможностей (“window of opportunity”) эта парадигма изменилась и в 90-е годы ранней стали считать болезнь длительностью 12-24 месяца [4] Cush JJ. Однако по-прежнему, у большинства больных в течение этого периода времени возникало значительное повреждение суставов Emery P. Поэтому в дальнейшем этот период времени был уменьшен до нескольких недель, поскольку появилось много доказательств, что у недавно (в течение 6-12 недель) болеющих РА, иммунопатологический процесс эффективнее поддается лечению [5-10]. Таким образом, несколько перефразировав Яна Френкеля можно сказать, что прежде чем обосновать такое заключение, ученые обломали не мало веток, наломали не мало дров. Объясняется это еще и тем, что применявшиеся в тот период времени классификационные критерии не совсем подходили для диагностики раннего РА, поскольку их чувствительность и специфичность равнялись соответственно 77% (68% - 84%) и 77% (68% - 84%) [11-13]. Поэтому для улучшения диагностики раннего РА их в 2010 г заменили на новые классификационные критерии РА [14]. Что касается системы взглядов на рефрактерность РА, то она по-прежнему остается гибкой, поскольку зависит от планируемой цели при хорошо определенных переменных. Следовательно для понятия рефрактерности должна быть установлена цель лечения. Более 60 экспертов из разных стран разработали рекомендации по достижению оптимальных терапевтических исходов РА, включающие инициативу лечения до достижения

цели (Treat to Target), предполагавшую, что основная цель лечения РА – ремиссия, а в случае ее недостижения – минимальная активность [15]. При РА относительно легко идентифицировать клинические и лабораторные проявления воспаления, т.е. активность болезни, которая определяется клиническими достаточно интуитивно, хотя количественная оценка состояния суставов, является основой правильного наблюдения больных. Тщательное мониторинг активности болезни, согласно заранее определенным целям, способствует лучшему ее контролю, уменьшению повреждений суставов, снижению нетрудоспособности, как это показано в исследованиях TICORA и BeSt [16,17]. С этих позиций недостижение целевых уровней лечения позволяет считать болезнь рефрактерной. Рекомендации Treat to Target не предполагают специфических показателей для оценки активности болезни, поэтому наиболее широко используется комбинированный индекс активности заболевания (DAS28), идеальной целью является достижение $DAS28 \leq 2.6$, а для тех кто не может достичь ее – $DAS28 \leq 3.2$. Ремиссия может быть определена более строгими критериями, предложенными Американской коллегией ревматологов (ACR) и Европейской атиревматической лигой (EULAR): ≤ 1 болезненных суставов, ≤ 1 опухших суставов, С-реактивный белок ≤ 1 мг/дл, общая оценка заболевания больным ≤ 1 (0 – 10). Альтернативой является определение ремиссии по упрощенному индексу болезни – SDAI ≤ 3.3 [18]. Согласно критериям эффективности терапии EULAR, уменьшение $DAS28 > 1,2$ при достигнутом значении $DAS28 < 3,2$ считается хорошим эффектом, а при достигнутом значении $DAS28 \geq 3,2$ – умеренным эффектом. Учитывая вышеизложенное, EULAR и ACR рекомендовали начинать лечение РА как можно раньше после установки диагноза [19,20]. Эти рекомендации предлагают интенсифицировать стратегию назначения БПВП, если улучшение или цель лечения не будут достигнуты в течение 3 или 6 месяцев соответственно. Тем не менее, у значительной когорты больных воспалительный процесс остается активным, несмотря на терапию БПВП и ГИБП, что делает их трудными для лечения (difficult-to-treat) и является значительной клинической проблемой [2]. При этом было установлено, что широкий набор потенциальных факторов вносит вклад в возникновение трудного для лечения РА, в частности НЭ и НР применяемых БПВП, отсутствие приверженности к лечению и ограничение выбора препаратов в связи с сопутствующими болезнями. Важно, что у больных могут оставаться симптомы, характерные для активного заболевания, но обусловленные такими невоспалительными факторами, как вторичный остеоартрит, болевой синдром, социальное и профессиональное ухудшение и трудности с приспособлением к стрессовым ситуациям. Все это имеет принципиальное значение для каждого больного, поскольку требует персонализированного подхода к лечению. В настоящее время возникновение трудного для лечения РА объясняют концепциями [21,22]:

- Рефракторности, множественной лекарственной резистентности и упорного РА;
- Основанными на числе НЭ БПВП и неудачных целях лечения.

В зависимости от применяемых критериев выявляемость трудного для лечения РА колеблется от 5 до 20% [23]. Однако, несмотря на увеличение числа доступных и эффективных ГИБП ремиссия по DAS28 достигается у 9-15% из них, возможно потому, что предложенные цели лечения явно недостижимы [24]. Недавно проведенное исследование подтвердило наличие больших сложностей в создании однозначной концепции трудного для лечения РА, гетерогенность которого при назначении лечения недостаточно учтена в рекомендациях EULAR [25]. В связи с чем создается специальная рабочая группа EULAR, которая будет заниматься решением проблемы трудного для лечения РА. В Российской Федерации, согласно официальной статистике, в 2016 г. заболеваемость РА составляла 33 232 (22,7 на 100 тыс.), всего зарегистрировано 302 516 больных (206,4 на 100 тыс.) [26]. Следовательно количество больных с трудным для лечения РА может колебаться от 15 до 60 тысяч. Однако, по некоторым оценкам, в нашей стране РА могут страдать до 1 млн человек [27], соответственно количество больных с трудным для лечения РА может колебаться от 50 до 200 тысяч. В настоящее время мало кто из клиницистов сомневается, что необходимая для достижения цели лечения степень положительного влияния БПВП и ГИБП соотносится с ремиссией или низкой активностью РА. Если такая степень не достигнута, это в первую очередь указывает на НЭ применяемых лекарственных препаратов.

Однако, практикующий врач практически ничего не знает о НЭ назначаемых БПВП, ГИБП, поскольку такая информация отсутствует в инструкции по применению ЛС, которая вкладывается в каждую его упаковку. Поэтому осуществление фармаконадзора, утвержденного приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 г. №1071 должно сделать доступной такую информацию: «Фармаконадзор осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (далее – Росздравнадзор) путем анализа представляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях лекарственных средств, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов (далее – нежелательных реакций), а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов (далее – иной информации по безопасности и эффективности), выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах, в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, пациентов и их защиты от применения таких лекарственных препаратов» [28]. По российскому законодательству субъектами обращения ЛС являются врачи, фармацевтические работники, больные, производители. Они и должны направлять в Росздравнадзор «Извещение о нежелательной реакции или отсутствии те-

рапевтического эффекта лекарственного препарата». Таким образом, несмотря на прогресс в области фармакотерапии РА, мало больных достигают ремиссии и рефрактерность к лечению БПВП и ГИБП остается для EULAR нерешенной проблемой. Осуществление фармаконадзора в Российской Федерации позволит провести анализ обнаруженных в реальной клинической практике НР и оценить проблему неудовлетворенной клинической необходимости для решения вопроса о целесообразности создания при Ассоциации ревматологов Российской Федерации рабочей группы, которая специально займется исследованием трудного для лечения РА, направленным на изучение природы гетерогенности

патогенетических механизмов, подходов к ранней диагностике, совершенствованию методов мониторинга активности заболевания, биомаркеров эффективности и резистентности к терапии и, наконец, на разработку дифференцированной терапии, в том числе связанной с поиском новых «терапевтических» мишеней».

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Литература:

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376: 1094–108.
2. de Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 4. doi: 10.1093 /rheumatology/ kex349.
3. Polido-pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? *Autoimmun Rev* 2011;10:707–13
4. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis — is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl* 2007;80:1–7.
5. Emery P. The Roche Rheumatology Prize Lecture. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheumatol* 1994;33:765–8.
6. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R784–95.
7. Moura RA, Weinmann P, Pereira PA, et al. Alterations on peripheral blood B-cell subpopulations in very early arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1082–92.
8. Weinmann P, Moura RA, Caetano-Lopes JR, et al. Delayed neutrophil apoptosis in very early rheumatoid arthritis patients is abrogated by methotrexate therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:885–7.
9. Cascao R, Moura RA, Perpetuo I, et al. Identification of a cytokine network sustaining neutrophil and Th17 activation in untreated early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R196.
10. Moura RA, Cascao R, Perpetuo I, et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:278–82.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
12. Banal F, Dougados M, Combes C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1184–91.
13. Banal FGL, Dougados M. Ability of American College of Rheumatology 1987 Criteria to predict Rheumatoid Arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis Abstr July* 2007;66(supplement II):320
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81
15. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7
16. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–9.
17. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381–90.
18. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011;63:573–86.
19. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77.
20. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1–26.
21. Miossec P. Introduction: 'Why is there persistent disease despite aggressive therapy of rheumatoid arthritis?'. *Arthritis Res Ther* 2014;16:113.
22. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:966–9.
23. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cooket et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology Biologics register for rheumatoid
24. Alivernini S, Laria A, Gremese E, et al. ACR70-disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2009;11: R163

25. Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes MC, et al. Characteristics of rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis.* 2018 ;77(12):1705-1709.

26. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Москва; 2017

27. Лиля АМ, Древаль РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. *Современная ревматология.* 2018;12(3):112-119.

28. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71534896/>