

В.Н. Коваленко, академик НАМН Украины, президент Ассоциации ревматологов Украины; **О.Б. Яременко**, д. мед. н., профессор; **Н.М. Шуба**, д. мед. н., профессор, вице-президент Ассоциации ревматологов Украины; **И.Ю. Головач**, д. мед. н., профессор; **Д.Г. Рекалов**, д. мед. н., профессор; **О.П. Борткевич**, д. мед. н., профессор; **Б.Н. Маньковский**, член-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор; **С.А. Триполка**, к. мед. н.

Принципы применения глюкокортикоидов в лечении ревматических болезней с учетом их эффективности и безопасности

Продолжение. Начало на стр. 24.

данного показателя как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике. А пока продолжается разработка и валидизация подобного клинического инструмента, экспертные общества предлагают прагматичный подход к применению ГК в ревматологической практике.

Современные принципы применения ГК

В рекомендациях EULAR (2007) по применению ГК для лечения ревматических заболеваний сформулировано 10 основных положений, которые можно кратко резюмировать в основополагающие принципы:

- индивидуальный подбор дозы ГК в зависимости от заболевания, активности воспаления, факторов риска, ответа на лечение;
- минимизация дозы и длительности приема настолько это возможно;
- учет сопутствующей патологии и факторов риска;
- назначение дополнительной терапии для противодействия или компенсации побочных эффектов ГК. Например, кальция и витамина D на фоне терапии ГК в дозах $\geq 7,5$ мг/сут по преднизолону более 3 мес.

В 2013 году EULAR выпустила основанные на доказательствах и совместном экспертном мнении рекомендации по терапии ревматических заболеваний средними и высокими дозами ГК (Ann. Rheum. Dis. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249). Перед назначением средних/высоких доз ГК следует оценить сопутствующие заболевания и состояния, которые могут увеличивать риск побочных эффектов ГК, такие как СД,

нарушенная толерантность к глюкозе, сердечно-сосудистая патология, пептическая язва желудка, рецидивирующие инфекции, иммуносупрессия, глаукома и остеопороз. При этом следует учитывать и дополнительные факторы: например, здоровое питание и физическая активность при сердечно-сосудистых заболеваниях являются превентивными факторами и уменьшают общий риск, а длительное течение заболевания, плохо контролируемые гипертензия и дислипидемия повышают риск. Следует подобрать адекватную стартовую дозу ГК для достижения необходимого терапевтического ответа, учитывая риск недостаточности терапии. В дальнейшем следует постоянно пересматривать необходимость в продолжении приема ГК и коррекции дозы в зависимости от терапевтического ответа и побочных эффектов.

Выводы

Учитывая рекомендации EULAR по проведению ГК-терапии у пациентов с ревматическими заболеваниями, с целью обеспечения более безопасного использования ГК в повседневной клинической практике является целесообразным выполнение следующих шагов.

1. Больной должен быть проинформирован о возможных побочных эффектах ГК-терапии перед началом ее проведения.
2. Выбор стартовой дозы препарата, а также последующей тактики при длительной ГК-терапии осуществляется с учетом вида ревматического заболевания, активности патологического процесса, наличия факторов риска и особенностей индивидуального ответа пациента на лечение; время приема ГК может быть важным

ввиду циркадного ритма активации коры надпочечных желез.

3. При рассмотрении целесообразности назначения ГК следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска возникновения побочных реакций, а также необходимость терапевтических вмешательств с целью их предупреждения.

4. При длительной ГК-терапии дозы препаратов должны быть минимальными, а в случае ремиссии или низкой активности заболевания целесообразным является уменьшение дозы.

5. В зависимости от индивидуального риска пациента, дозы и длительности приема ГК во время лечения следует проводить мониторинг показателей массы тела, АД, внутриглазного давления, уровня липидов крови и глюкозы, наличия отеков, развития симптомов сердечной недостаточности. Для оценки побочных явлений терапии ГК может использоваться новый индекс токсичности ГК (GTI).

6. При начальной терапии преднизолоном в дозе $\geq 7,5$ мг/сут и при длительности лечения более 3 мес необходимо назначить препараты кальция и витамина D. Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами с целью профилактики ГК-индуцированного остеопороза должна основываться на оценке факторов риска, в том числе на данных исследования минеральной плотности костной ткани.

7. Пациентам, которые получают ГК и неселективные НПВП, следует проводить гастропротекторную терапию или применять альтернативное лечение селективными ингибиторами циклооксигеназы-2.

Нужно подчеркнуть, что исследования по оценке гастропротективных мероприятий

у пациентов, которые принимают ГК, не проводились, поэтому на сегодня важным в профилактике гастроинтестинальных осложнений при одновременном применении ГК и НПВП является использование наиболее безопасных средств, в частности метилпреднизолона.

8. Всем пациентам, которые получали ГК-терапию более 1 мес, при наличии показаний к хирургическому вмешательству необходимо проводить адекватную заместительную терапию с целью компенсации возможной недостаточности надпочечников.

9. Прием ГК во время беременности не ассоциируется с дополнительным риском для матери и ребенка (доза не должна превышать 10 мг/сут по преднизолону).

Препаратами выбора для пациенток этой категории является метилпреднизолон и преднизолон. Данные препараты интенсивно метаболизируются в плаценте, попадая в кровь плода в незначительных концентрациях (10% от принятой дозы), в то время как концентрации дексаметазона в крови плода могут быть достаточно высокими, в связи с чем его использование является целесообразным в случае необходимости стимуляции дозревания легких у плода и при уверенности, что ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

10. У детей, которые принимают ГК, следует регулярно оценивать рост, а в случае его задержки назначать заместительную терапию соматотропином.

На современном этапе использование ГК остается важным направлением в лечении ревматических заболеваний, которые требуют своевременного выявления факторов риска и тщательного мониторинга состояния пациентов в ходе лечения, а также строгого исполнения рекомендаций относительно рационального применения данных препаратов. Эти мероприятия будут способствовать повышению безопасности долгосрочной ГК-терапии, увеличению длительности и улучшению качества жизни пациентов с ревматическими заболеваниями.

Ревматология в Украине: есть ли повод для оптимизма?

За последнее десятилетие в ревматологии произошла настоящая революция, и возможности современной терапии обусловили изменение взглядов на цели, которые необходимо преследовать в лечении ревматических заболеваний. Выражение «treat to target» – лечение до достижения цели – стало главным девизом современной ревматологии, и благодаря этому большинство диагнозов в данной области медицины перестали звучать как приговоры к скорой потере трудоспособности и инвалидизации.



им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктором медицинских наук, профессором Олегом Борисовичем Яременко.

? Олег Борисович, прорывы в ревматологии связаны с появлением высокоэффективных, но дорогостоящих препаратов, которые малодоступны для украинских пациентов. Не достанется ли нам роль наблюдателей процесса вместо роли активных участников?

– Не думаю, что украинские ревматологи останутся пассивными наблюдателями, ведь мы не отстаем от западных стран с точки зрения подготовки специалистов. Осознание того, что ревматология стала той областью медицины, в которой возможно не только наблюдать

и поддерживать, но и эффективно лечить, многократно усиливает стремление наших специалистов к освоению современных методов диагностики и лечения ревматических заболеваний. Это стало возможным благодаря доступности новейшей научной информации и повышению уровня технической оснащенности больниц. Стремление подняться на качественно новый уровень дает результаты, которыми мы можем гордиться. Например, в Украине еще до утверждения в 2012 г. международных рекомендаций по лечению системных васкулитов стали применять анти-В-клеточную терапию для лечения жизнеугрожающих форм гранулематоза Вегенера с поражением почек. Решение основывалось на информации, полученной из зарубежных источников (описание отдельных случаев), а также на наших знаниях о механизмах действия препарата.

В 2017 г. в нашей стране впервые применили анти-В-клеточный препарат в лечении синдрома Гудпасчера (системный капиллярит с преимущественным поражением альвеол легких и базальных мембран гломерулярного аппарата почек по типу геморрагических

пневмонита и гломерулонефрита). Сама по себе диагностика этого очень редкого васкулита – уже повод для гордости, а спасение пациента с заболеванием, при котором уровень смертности достигает 80%, а стандартные методы лечения зачастую неэффективны, заставляет поверить в собственные силы и в то, что со временем нам удастся более широко внедрить в практику самые современные подходы к терапии тяжелых ревматических заболеваний.

Не могу не сказать и об инициативе наших коллег – сотрудников Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза и ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева» НАМН Украины», которые под руководством руководителя центра, профессора В.В. Поворознюка разработали украинскую версию FRAX – анкеты, которая позволяет количественно оценить риски, связанные с переломами, и потребовать в специфической терапии остеопороза у пациентов старше 40 лет. Появление украинской версии FRAX важно с учетом того факта, что ее результаты неодинаковы для популяций разных стран, поэтому для получения достоверных

результатов в каждой популяции необходимо использовать свою модель. Украинская модель FRAX – первая отечественная модель прогнозирования риска основных остеопоротических переломов и переломов бедренной кости. Анкета не требует специального оборудования или квалификации пользователя, и сегодня воспользоваться ее украинской версией врачи могут онлайн на интернет-страничке FRAX.

Таким образом, речь не идет о нашем отставании в стратегических и тактических вопросах, но, к сожалению, мы не всегда можем реализовать все составляющие оптимальной стратегии лечения ревматических заболеваний в силу объективных причин.

Безусловно, проблема недостаточного использования возможностей современной фармакотерапии в лечении ревматических заболеваний в Украине существует, и она связана с высокой стоимостью биологических препаратов (БП) и отсутствием в стране системы страховой медицины, что означает необходимость самостоятельного приобретения пациентами лекарственных средств. Однако и в этой ситуации ревматологам удается расширять опыт применения БП, хотя, конечно, он пока не может сравниться с таковым в развитых странах. Это происходит благодаря участию наших центров в клинических исследованиях и существованию

программ – государственных и региональных – по обеспечению БП пациентов, нуждающихся в такой терапии. Да, существующие программы не покрывают всех потребностей, но, несмотря на трудности, в этом отношении уже есть определенные сдвиги. Например, государство практически полностью обеспечивает иммунобиологической терапией пациентов с ювенильным ревматоидным артритом – ЮРА (потребности покрываются на 90%). Гораздо меньше оптимизма вызывает ситуация с больными ЮРА, достигшими 18 лет: количество препаратов, закупаемых за государственные средства, покрывает чуть более 10% от потребностей. Тем не менее есть и позитивные примеры, когда пациенты с ревматическими заболеваниями получают необходимые дорогостоящие препараты благодаря региональным программам. Думаю, что в современных условиях обеспечение больных ревматического профиля иммунобиологической терапией за счет местных бюджетов является оптимальным решением. Как показывает опыт некоторых городов, это вполне посильная задача, решение которой зависит от осознания руководством регионов важности проблемы.

Возможно, частично решить проблему можно было бы с помощью появления на нашем рынке биосимиляров биологических препаратов. Цена биосимиляров несколько ниже оригинальных средств, и в масштабах страны это обусловило бы существенную экономию. Однако на украинском рынке пока зарегистрирован только один биосимиляр; при этом его поставки в страну пока не осуществляются.

Не будем забывать, что на сегодня основная роль биологической терапии в лечении ревматических заболеваний – обеспечивать эффективность лечения у пациентов, не отвечающих (или отвечающих недостаточно) на терапию базисными средствами. И, кроме внедрения в широкую клиническую практику БП, у нас есть еще очень много важных задач, решение которых могло бы повлиять на ситуацию в целом.

? Какие именно задачи являются, на ваш взгляд, первоочередными?

– Например, большим недостатком является отсутствие в Украине масштабных регистров пациентов с ревматическими заболеваниями. В настоящее время регистры, включающие огромные массивы данных, являются источником ценной информации, включая редкие побочные эффекты терапии. Именно благодаря регистрам появились рекомендации по применению противоревматических препаратов при беременности. Помимо всего прочего, регистры позволяют оценить потребность в обеспечении дорогостоящими лекарственными средствами.

Существует также необходимость повысить уровень знаний специалистов в области диагностики ревматических заболеваний. И речь идет не только о ревматологах, но и о терапевтах, семейных врачах. Поэтому украинские ученые-ревматологи сегодня направляют свои усилия на просвещение всех врачей, которые могут быть задействованы в ведении пациентов с ревматическими заболеваниями. Этот процесс нашел отражение в программе VII Национального конгресса ревматологов Украины. Так, на конгрессе были организованы отдельные секции, посвященные лабораторной диагностике, методам визуализации, технике биопсии. Повышение уровня образованности специалистов по данным вопросам крайне актуально, поскольку до сих пор существует проблема предубеждения врачей и пациентов в отношении биопсии. Кроме

того, качественное ее проведение – настоятельная проблема для нашей страны.

Что касается методов визуализации, то, на мой взгляд, главная проблема сегодня заключается не в их малодоступности, а в том, что врачи не всегда понимают, целесообразно ли их использовать в конкретной ситуации. Так, неоправданно часто пациентов направляют на магнитно-резонансную томографию (МРТ) – в ряде случаев до того, как получают результаты рентгенографического исследования. Рентгенография – достаточно информативный метод, который в большинстве случаев позволяет установить диагноз. В то же время результаты МРТ могут не только не предоставить полезной информации, но и увести в сторону от правильного диагноза. Например, получение информации о наличии протрузии межпозвоночных дисков или изменениях связочного аппарата у пациентов с болью в спине часто становится основанием для того, чтобы прекратить дальнейший диагностический поиск и решать выявленные «проблемы» с привлечением совершенно неоправданных методов лечения. Между тем такие находки можно обнаружить у 60-70% здоровых людей, которые не испытывают никаких болевых ощущений. Следовательно, боли в спине чаще всего связаны с другими причинами, которые остаются невыявленными. В результате пациенты после нескольких лет упорного лечения теряют надежду на избавление от боли, а количество дней их нетрудоспособности постоянно увеличивается.

Для того чтобы избежать таких ситуаций, врачи должны больше ориентироваться на клиническое течение заболевания, пошагово используя доступные методы диагностики. МРТ следует рассматривать как вспомогательный метод в случаях отсутствия диагностически значимой информации на рентгенографических снимках или же в случаях подозрения на наличие заболевания, которое находится на ранней, дорентгенологической стадии. В этих случаях МРТ позволяет обнаружить признаки воспаления в костной ткани и связочном аппарате до появления структурных изменений (например, можно обнаружить аксиальный спондилоартрит до наступления анкилозирующей стадии заболевания). Однако в таких случаях МРТ следует проводить в определенном режиме – с подавлением сигнала от жировой ткани. Конечно же, направлять на эти исследования пациента и анализировать их результаты должен врач-ревматолог.

? Какова роль семейного врача в ведении пациентов ревматического профиля?

– Роль семейных врачей и терапевтов не сводится только к тому, чтобы направлять всех без исключения пациентов с болезнями синдромами к ревматологам. Семейный врач должен знать причины и подгруппы моно- и полиартрита, то есть уметь провести дифференциальную диагностику при наличии суставного синдрома. Кроме того, он может оценить болевой синдром при помощи визуальной аналоговой шкалы, а также функциональные нарушения, используя опросник оценки здоровья HAQ. Терапевтам и семейным врачам желательно знать основные рентгенологические признаки наиболее распространенных заболеваний – остеоартрита, ревматоидного артрита (РА). Это позволит эффективно осуществлять отбор пациентов, направляемых к ревматологам. Но принимать решение о том, направлять пациента к ревматологу или же лечить его самостоятельно, необходимо как можно быстрее. Это обусловлено тем, что при наличии ревматического заболевания важнейшим условием прерывания иммунопатологического каскада является как можно более раннее

назначение патогенетической терапии. Например, в протоколе по диагностике и лечению РА (2014) указывается, что при наличии суставного синдрома, который с высокой вероятностью является дебютом РА, семейный врач должен в течение 2 нед с минимальными лабораторными обследованиями направить пациента к ревматологу. Следует понимать, что на ранних стадиях рентгенологическое исследование при РА не имеет диагностического значения: первые признаки (сужение суставной щели, эрозии) появляются в среднем через 2 года от начала болезни. В то же время, согласно действующим рекомендациям и современной стратегии «treat to target», базисная терапия РА должна быть назначена в течение первых 3 мес от начала симптоматики. Такой подход позволяет значительно улучшить отдаленные исходы РА.

В полномочия семейного врача не входит установление редких диагнозов, назначение или коррекция базисной терапии. Задача семейного врача – контроль процесса длительного лечения и течения заболевания. В случае ухудшения состояния пациента следует вновь направить его на консультацию к ревматологу.

Для семейных врачей и терапевтов основная трудность заключается в том, что многие ревматические заболевания – системная красная волчанка, болезнь Шегрена, системные васкулиты и другие имеют полиморфный характер, могут дебютировать неспецифическими симптомами неблагополучия со стороны практически любого органа. Это затрудняет определение нозологии, особенно если дебют заболевания протекает нетипично. Вся надежда в таких случаях – на общий уровень подготовки врача, поэтому мы активно приглашаем терапевтов и семейных врачей на наши профильные мероприятия и даже организуем специальные заседания, на которых знакомим их не только с простыми диагностическими алгоритмами, но и с редкими клиническими случаями, ведь в любой ситуации пациент в первую очередь обратится именно к этим специалистам. На последнем конгрессе ревматологов Украины представление клинических случаев сопровождалось обсуждением и интерактивным голосованием, что дало возможность каждому участнику проверить, насколько правильным было бы его решение в данной ситуации.

? В настоящее время украинские врачи имеют возможность пользоваться новыми протоколами по РА, саркоидозу, псориатическому артриту, общему вариабельному (первичному) иммунодефициту – единственными, которые удалось утвердить за последние два года соответствующими приказами МЗ Украины. На какие руководства нашим специалистам следует ориентироваться при ведении пациентов с другими заболеваниями, например остеоартритом, спондилоартритом, подагрой?

– К сожалению, новые украинские протоколы по диагностике и лечению этих заболеваний разработаны, но не утверждены, что затрудняет деятельность специалистов, тем более далеко не все из них могут использовать в своей практике зарубежные рекомендации: уровень знания иностранных языков среди врачей старших возрастных категорий слишком низкий. Сегодня предлагается разрабатывать локальные протоколы, но их также необходимо готовить на основе каких-либо официальных рекомендаций. В связи с этим рассматривается вопрос о том, чтобы подготовить адаптированные переводы тех рекомендаций, которые можно было бы использовать в нашей клинической практике. Пока же мы стараемся ознакомить врачей с обновленными зарубежными рекомендациями, и именно этому было посвящено отдельное заседание на VII Национальном конгрессе ревматологов Украины.

? Можно ли сказать, что базисная терапия ревматических заболеваний и проблемы, связанные с ней, теряют актуальность в тех странах, где возможности применения иммунобиологической терапии достаточно широки?

– Это не верно. Возможности таргетного воздействия на ключевые звенья патологических процессов, прекращение прогрессирования заболеваний и, как следствие, возвращение пациентов к обычной активной жизни – все это, конечно, открывает перед нами широкие перспективы. В то же время базисная терапия не утратила своей актуальности, и, например, метотрексат остается препаратом первого ряда для лечения иммуновоспалительных артропатий – РА, псориатического артрита и других заболеваний в связи с благоприятным соотношением эффективности и безопасности препарата, а также его доступной ценой.

Что касается биологической терапии, то ее внедрение обусловило необходимость изучения и оценки всех рисков, связанных с применением БП, включая побочные эффекты и иммуногенность.

? С чем связаны новые ожидания ревматологов?

– В настоящее время происходит поиск новых лекарственных средств для лечения ревматических заболеваний, и осуществляется он быстрыми темпами по разным направлениям. На разных стадиях клинических исследований находится множество новых БП разных классов; одновременно изучаются возможности создания препаратов с небелковой структурой и другими механизмами действия.

Весьма перспективным является направление, при котором в качестве терапевтических целей используются протеинкиназы, участвующие в патогенезе ревматических заболеваний. В последнее время среди них активно изучались митоген-активированная фосфокиназа p38, селезеночная тирозинкиназа и янускиназа (Janus kinase – JAK). Многообещающие клинические результаты при РА достигнуты в отношении ингибиторов JAK – они оказались эффективнее БП, которые до этого были представлены на рынке; кроме того, ингибиторы JAK лишены иммуногенности и для них характерен меньший риск побочных эффектов. Внедрение этих препаратов станет новым шагом в развитии ревматологии.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о том, что ревматические заболевания из сфер, где «...в самой безнадежности борьба остается надеждой», переместились в категорию тех, о которых говорят «отчаянные болезни лечатся и средства самые отчаянные». И пусть эти средства действительно «отчаянные» с точки зрения стоимости терапии, но самое главное то, что они теперь существуют и обеспечивают результат. Обеспечение этими средствами всех нуждающихся в них пациентов – уже вопрос времени, и когда это произойдет, зависит не только от властных структур, но и от врачей. Нам не следует недооценивать и другие направления нашей работы: улучшение ранней диагностики ревматических заболеваний, взаимодействие с семейными врачами и терапевтами, выявление пациентов с неэффективностью базисной терапии, информирование их о возможности современных методов лечения, привлечение внимания к данной проблеме – это то, что каждый из нас может делать на своем рабочем месте.

Подготовила **Наталья Очеретяная**