

«Лечение до достижения цели» при спондилоартритах

Профессор Дж.Ч. Вэй

Медицинский университет Чунг Шань, Тайвань

РЕЗЮМЕ

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание, включающее в себя прогрессирующее поражение позвоночника, периферических суставов и внесуставные проявления. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника часто сочетаются с АС и составляют вместе с ним группу серонегативных спондилоартропатий. Целями лечения АС являются поддержание физической состоятельности опорно-двигательного аппарата, контроль активности болезни и предотвращение ее рентгенологического прогрессирования. Концепция «лечение до достижения цели» (Treat-to-target, T2T), хорошо зарекомендовавшая себя при ревматоидном артрите, по отношению к спондилоартропатиям остается пока незрелой в связи с тем, что убедительные клинические доказательства эффективности T2T при АС все еще отсутствуют.

Для разработки оснований стратегии T2T при АС необходимо выполнить несколько исследовательских программ: разработать и сформулировать общепринятую, контролируруемую измерениями цель лечения, которая должна определяться консенсусом экспертов; разработать четкий алгоритм мониторинга активности болезни и корректировки терапии; провести хорошо спланированные клинические исследования для сравнения стратегии T2T с рутинным стандартом терапии АС, чтобы продемонстрировать и долгосрочные положительные эффекты, и риски.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, псориаз, ремиссия, активность, «лечение до достижения цели».

Для цитирования: Вэй Дж.Ч. «Лечение до достижения цели» при спондилоартритах // РМЖ. 2018. № 4(1). С. 3–6.

ABSTRACT

Treat-to-target in spondyloarthritis

Wei J. C.

Chung Shan Medical University, Taiwan

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease involving spine, peripheral joints and extra-articular manifestations. AS is often combined with psoriasis and inflammatory bowel diseases, forming a group of «seronegative spondyloarthropathies». The treatment goals for spondyloarthritis are maintenance of physical function, control of disease activity and prevention of X ray progression. However, not like the well-established treat-to-target (T2T) guidance in rheumatoid arthritis (RA), the T2T concept for treating AS is still immature. Clinical evidence of T2T in AS is still lacking.

To develop the foundations of the T2T strategy in the AS, several research agendas need to be accomplished: to develop and formulate a generally accepted measurable treatment target, defined through experts' consensus; develop a clear algorithm for monitoring disease activity and adjusting therapy; well-designed comparative clinical trials to compare this T2T strategy with the current standard of treatment should be conducted to demonstrate long-term benefits and risks.

Key words: ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, psoriasis, remission, activity, treat-to-target.

For citation: Wei J.C. Treat-to-target in spondyloarthritis // RMJ. 2018. № 4(1). P. 3–6.

ВВЕДЕНИЕ

Серонегативные спондилоартриты — разнородная группа близких заболеваний с перекрестной симптоматикой, в которую входят анкилозирующий спондилит (АС), псориаз и псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), артрит, связанный с кишечными заболеваниями, — неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, и недифференцированный спондилоартрит. Общие клинические особенности серонегативных спондилоартритов — хроническое воспалительное поражение позвоночника (осевой АС), крестцово-подвздошного сочленения, пери-

ферических суставов и внесуставные проявления, такие как увеит, воспалительное бляшечное поражение кожи и воспаление кишечника.

Рабочая группа ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society) создала новые критерии ASAS для осевого и периферического спондилоартритов в 2009 и 2011 гг., опираясь в основном на клинические проявления. В то время в классификацию был добавлен так называемый рентгенонегативный осевой спондилоартрит, удовлетворяющий новым критериям ASAS 2009, который отсутствовал в модифицированных Нью-Йоркских критериях АС 1984 г.

Данная статья акцентирует внимание на существующих проблемах в отношении стратегии «лечения до достижения цели» при спондилоартритах.

«ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ» ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

«Лечение до достижения цели» (treat-to-target, T2T) — это известная концепция лечения, направленного на предотвращение повреждения органов и сохранение их функции. Концепция T2T была испытана и подтверждена при многих хронических заболеваниях и состояниях, таких как гиперурикемия, гиперлипидемия, сахарный диабет и артериальная гипертензия. При ревматоидном артрите (РА) цель лечения — достижение клинической ремиссии, определяемой индексом DAS-28, который должен быть менее 2,6, или если ремиссия недостижима, целью лечения должна быть низкая активность болезни (low disease activity — LDA), при которой индекс DAS-28 должен составлять менее 3,2.

Для сравнения режима T2T со стандартными схемами терапии были проведены контролируемые исследования, которые продемонстрировали преимущества нового подхода в отношении предотвращения структурного повреждения и сохранения физической функции суставов у пациентов с РА. В исследовании TICORA (Tight Control in RA) у больных, получавших интенсивное лечение, контролируемое строгим протоколом, отмечено значительное снижение активности РА, замедление рентгенологического прогрессирования, улучшение функции суставов и качества жизни без каких-либо дополнительных затрат после 18-месячного периода исследования.

Метаанализ также показал, что интенсивная терапия РА привела к значительно лучшим клиническим результатам, чем стандартное лечение. Был сделан вывод о том, что интенсивная терапия с корректировкой курса в соответствии со строгим протоколом обладает большими преимуществами, чем лечение, где такой протокол не использовался.

Хотя по отношению к стратегии T2T при РА существуют некоторые разногласия, в настоящее время она успешно внедряется и, по сути, уже стала руководством к действию в отношении ведения больных РА. Важность строгого протокола ведения больных РА была подчеркнута рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Британского Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE). Эти рекомендации широко используются ревматологами для достижения оптимальных результатов лечения РА.

«ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ» ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

В отличие от РА внедрение концепции T2T в практику лечения больных АС началось всего несколько лет назад, и доказательства действенности T2T при АС пока еще очень ограничены.

В 2013 г. была организована международная целевая группа для выработки рекомендаций по лечению спондилоартритов, включая АС и ПсА [1]. На основании систематического обзора литературы и экспертного заключения в Delphi были определены уровень доказательности, степень и сила рекомендаций. Группа выработала целевую программу лечения — достижение ремиссии или, если таковое невозможно, низкой активности болезни [2].

В настоящее время существуют проверенные методы оценки активности АС: индекс BASDAI использовался

для измерения активности АС, а функциональный индекс BASFI — для оценки функциональных нарушений при АС. BASDAI (Bath AS Disease Activity Index — Басовский индекс активности АС) основан на самостоятельном заполнении опросника больными и отражает их субъективные (прежде всего болевые) ощущения. Теоретической основой его разработки является концепция, согласно которой уровень боли является субъективным отражением активности АС. BASFI (Bath AS Functional Index — Басовский функциональный индекс АС) основан на субъективной оценке пациентом функциональных нарушений в суставах и позвоночнике. Разработана оценка активности болезни ASAS (ASDAS) у пациентов с АС [3]. ASDAS (AS Disease Activity Score — оценка активности болезни) — индекс, анализирующий субъективные признаки суставной патологии с учетом уровня лабораторных показателей воспаления. В зависимости от используемого лабораторного маркера воспаления имеются две версии индекса. Одна использует СРБ (определяемый высокочувствительным методом), а вторая — СОЭ (по Вестергрену). Конечные точки ASAS20 и ASAS40 являются приемлемыми для измерения эффекта терапии в клинических испытаниях.

Индексы ASDAS, по-видимому, лучше, чем BASDAI, в связи с более строгой валидностью и высокой дискриминантной способностью. Индексы ASDAS «работают» при АС, ранних формах спондилоартропатий, рентгено-негативном осевом и периферическом АС. С помощью индексов ASAS определяются неактивная болезнь, умеренная, высокая и очень высокая активность заболевания при соответствующих им значениях индексов ASDAS (1,3, 2,1 и 3,5 единицы). Интервал изменения $\geq 1,1$ единицы соответствует клинически значимому улучшению, а интервал $\geq 2,0$ единиц — значительному улучшению [4]. По мнению экспертов, ASDAS не более 2,1 является целью лечения T2T [5]. Нами ниже предложен алгоритм лечения аксиального АС (рис. 1). Однако данные строгих клинических испытаний, способных доказать данную концепцию, пока отсутствуют. Актуальность этих поисков демонстрируют результаты неуклонного прогрессирования болезни, требующего хирургического вмешательства, которые представлены на рисунках 2 и 3.

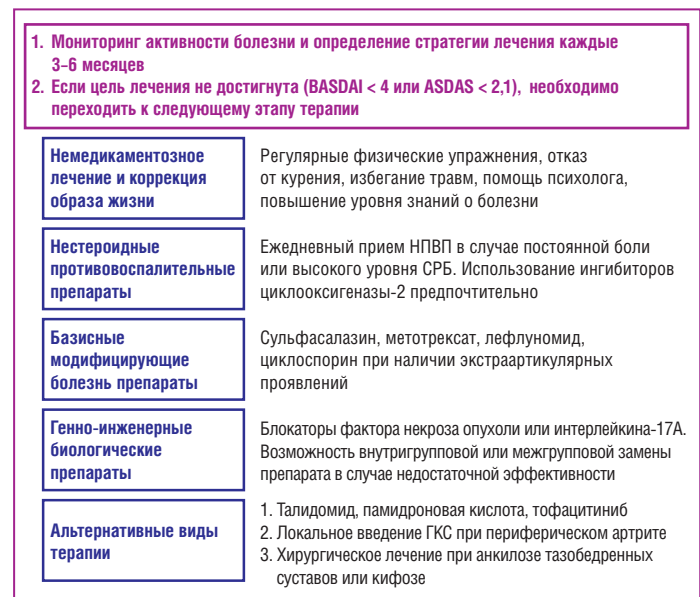


Рис. 1. Алгоритм «лечения до достижения цели» при спондилоартритах

«ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ» ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

При ПсА было проведено несколько исследований, ставящих целью разработку комплексных мер по борьбе с данной патологией. Для оценки активности ПсА в течение последнего времени предложено сразу несколько индексов [7]: индекс активности ПсА DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis), индекс подсчета активности ПсА PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), индекс активности для РА DAREA (Disease Activity Index for Reactive Arthritis). В литературе указывается, что индексы PASDAS, AMDF (среднее арифметическое значение для функции желательности) и модифицированный индекс CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index) лучше учитывают поражение кожи, энтезиты и дактилиты [6]. Индекс PASDAS рассчитывается на основе оценки врачом и пациентом общей активности болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), количества воспаленных и болезненных суставов, уровня СРБ, оценки энтезитов и дактилитов. Индекс CPDAI учитывает поражение кожи, позвоночника, количество воспаленных суставов, энтезитов, пораженных пальцев. Индекс DAPSA рассчитывается на основе суммы баллов оценки боли и общей активности болезни по ВАШ, количества болезненных и припухших суставов, уровня СРБ. В клинических испытаниях препаратов при ПсА использовались различные индексы активности, которые определяли тактику лечения. Индекс ACR-20/50/70 и число воспаленных суставов были использованы для описания эффекта лечения при периферической форме ПсА. В настоящее время эксперты достигли консенсуса, что целью T2T при ПсА является достижение минимальной активности болезни (minimal disease activity — MDA) [7, 8].

Исследование TICOPA (Tight Control of Psoriatic Arthritis) было первым рандомизированным контролируемым клиническим испытанием, сравнивающим интенсивную противоревматическую терапию раннего ПсА со стандартными схемами лечения [9]. Пациенты, находящиеся в группе интенсивного лечения, следовали строгому протоколу, в соответствии с которым продолжение лечения или повышение дозы препарата определялось путем объективной оценки критериев MDA.

Пациентам, находящимся в группе стандартной терапии, лечащим врачом было назначено лечение, которое считалось подходящим по его мнению, без установленного строгого протокола. После 48 нед. наблюдения первая группа пациентов показала достоверные признаки клинического улучшения, оцененные с помощью индексов ACR-20/50/70 и PASI-75. Рентгенологических изменений в течение 48 нед. отмечено не было. Вместе с тем исследование TICOPA показало, что доказательств влияния стратегии T2T на долгосрочный прогноз при спондилите, в частности, на структурные изменения позвоночника, все еще недостаточно. Некоторые исследователи рассматривали TICOPA лишь как сопоставительное испытание биологических препаратов и стандартного лечения. При этом в группе получавших интенсивную терапию отмечалось большое число побочных эффектов, вероятно, из-за большего использования биологических агентов.

В 2017 г. рекомендации по T2T при АС были обновлены. Целью лечения остается ремиссия или минимизация костно-мышечной и экстраартикулярной симптоматики АС. Цель должна быть индивидуализированной. Важно, чтобы ремиссия или минимальная активность болезни были



Рис. 2. Тотальный анкилоз позвоночника и поперечный перелом в пояснично-грудном отделе. Моделирование компьютерной томограммы пациента с анкилозирующим спондилитом в режиме 3D

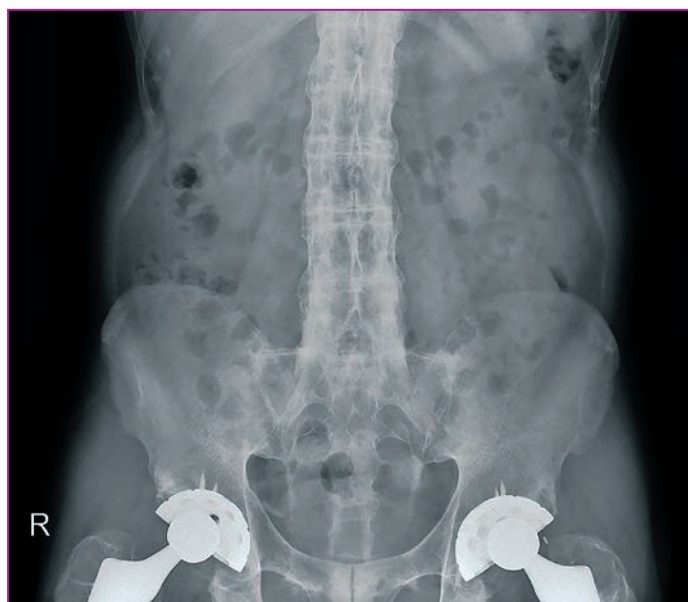


Рис. 3. Необратимая стадия анкилозирующего спондилита с развитием анкилоза крестцово-подвздошных сочленений. Двустороннее протезирование тазобедренных суставов

основаны на сочетании клинических и лабораторных параметров. Активность болезни следует оценивать, принимая во внимание как клиническую симптоматику, так и уровень белков острой фазы [10].

Таким образом:

1. Концепция Т2Т при серонегативных спондилоартритах, включая АС и ПсА, нуждается в большем количестве клинических доказательств, подтверждающих ее превосходство над рутинными стандартами лечения.
2. Оценка состояния болезни ASAS по индексу ASDAS не более 2,1 в настоящее время может считаться целью лечения АС. При ПсА таковой является достижение MDA.
3. Клиницисты должны мониторировать активность болезни каждые 3–6 мес. с целью корректировки курса лечения, направленного на достижение цели.

Выводы

Данные по стратегии Т2Т в лечении АС пока еще остаются ограниченными. Для развития концепции и рекомендаций Т2Т при АС требуется консенсус экспертов по целям и алгоритму терапии, включающему в себя мониторинг активности болезни и корректировки лечения. Дальнейшие клинические испытания по сравнению стратегии лечения Т2Т со стандартной терапией являются обоснованными. Дизайн клинических испытаний в таких сравнительных исследованиях должен иметь четкое определение болезни и, как следствие, четкие критерии включения пациентов. Для оценки достижения цели необходимо ориентироваться и на краткосрочные конечные точки, такие как ASAS20/40, и долгосрочные, основанные на оценке рентгенологического прогрессирования болезни и результатов МРТ.

Оригинальная статья: Wei J. C. *Treat-to-target in spondyloarthritis* // *Hong Kong Medical Diary*. 2017. Vol. 22(10). P. 20–21. Перевод и публикация согласованы с редакцией издания. This reprint was authorized by The Federation of Medical Societies of Hong Kong. *The Hong Kong Medical Diary May Issue 2017*.

Статью перевел к.м.н. М.В. Головизнин

Литература

1. Smolen J.S., Braun J., Dougados M. et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force // *Ann Rheum Dis*. 2014. Vol. 73 (1). P. 6–16.
2. Schoels M.M., Braun J., Dougados M. et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2014. Vol. 73 (1). P. 238–242.
3. Lukas C., Landewé R., Sieper J. et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis*. 2009. Vol. 68 (1). P. 18–24.
4. Machado P., Landewé R., Lie E. et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores // *Ann Rheum Dis*. 2011. Vol. 70 (1). P. 47–53.
5. Wei J. C. Treat-to-Target in Spondyloarthritis: Implications for Clinical Trial Designs // *Drugs*. 2014. Vol. 74 (10). P. 1091–1096.
6. Nell-Duxneuner V.P., Stamm T.A., Machold K.P. et al. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2010. Vol. 69 (3). P. 546–549.
7. Mumtaz A., Gallagher P., Kirby B. et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2011. Vol. 70 (2). P. 272–277.
8. Coates L. C., Fransen J., Helliwell P. S. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment // *Ann Rheum Dis*. 2010. Vol. 69 (1). P. 48–53.
9. Coates L. C., Navarro-Coy N., Brown S. R. et al. The TICOPA protocol (Tight COntrol of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis // *BMC Musculoskelet Disord*. 2013. Vol. 14. P. 101.
10. Smolen J. S., Schöls M., Braun J. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force // *Ann Rheum Dis*. 2018. Vol. 77 (1). P. 3–17.

«Лечение до достижения цели» при системной красной волчанке. Вызовы современности

Т.М. Мок, MD

Городской университет Гонконга
Больница Северного района Новых Территорий, Гонконг

РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — это аутоиммунное мультисистемное заболевание, которое может поражать такие жизненно важные органы, как почки и головной мозг. Хотя в последние десятилетия выживаемость больных СКВ значительно улучшилась в результате использования кортикостероидов и иммуносупрессантов, современное лечение сопровождается значительными побочными эффектами. И сама болезнь, и побочные эффекты лечения приводят к кумуляции органических повреждений, что снижает и качество, и продолжительность жизни пациентов. Международная экспертная группа сформулировала рекомендации для достижения хороших результатов лечения СКВ с учетом клинического течения, накопления необратимых органических изменений и функционального статуса. Рабочая группа установила четыре всеобъемлющих принципа ведения больных СКВ, подчеркивая важность вклада пациента в процесс принятия решений, мультимедицинского подхода, регулярного мониторинга и корректировки терапии с целью повышения продолжительности жизни, предотвращения повреждения внутренних органов, оптимизации качества жизни путем снижения активности СКВ, минимизации проявлений сопутствующей патологии и токсичности лекарственных препаратов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, лечение, ремиссия, активность, качество жизни.

Для цитирования: Мок Т.М. «Лечение до достижения цели» при системной красной волчанке. Вызовы современности // *PMJ*. 2018. № 4(1). С. 6–9.