

СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

Съгласно препоръките на EULAR и Национален консенсус на Българското дружество по ревматология

Ревматоидният артрит (РА) е имунномедирано възпалително ставно заболяване със системни прояви и хроничен ход. Налице е засягане на съединителната тъкан в синовиалните стави, като симетричен ерозивно деструктивен артрит. Лечението и проследяването на болните е динамичен процес, изискващ добра връзка между лекар и пациент. Спазването на препоръките на EULAR (Европейската лига срещу ревматизъм) и препоръките на Българското дружество по ревматология е съобразено с изискванията на НЗОК и икономическите условия в България.

предпочитане е вътреставната апликация на гепо КС пред интрамускулното им приложение.

Възможните за употреба лекарства в България за лечение на РА

Болестпроменящите антиревматични лекарствени средства (БПАРЛС) се разделят на две големи групи:

Синтетични БПАРЛС

- Конвенционални синтетични: Метотрексат, Сулфасалазин, Лефлуномид
- Таргетни синтетични: Тофацитиниб

Биологични БПАРЛС

- Биологични оригинални молекули – Адалimumаб, Цетролизумаб пегол, Голимумаб, Етанерцепт, Тоцилизу-



д-р **Борислава Железарова,**
д-р **Милена Денчева,**
доц. д-р **Николай Николов**

Клиника по ревматология,
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“,
гр. Плевен

Целта, която си поставят лекарите ревматолози е стратегията Treat-to-Target, с възможно най-ранна диагноза и начало на терапията, овладяване и намаляване проявите на болестта, съхраняване на ставните структури, т.е. постигане на ремисия или ниска болестна активност. По този начин могат да бъдат избегнати инвалидизиращите последици на ревматоидния артрит върху ставите, функционалният дефицит и инвалидизацията. Лечението е комплексно и включва както медикаментозното лечение (болестпроменящи антиревматични лекарствени средства – БПАРЛС), така и немедикаментозни подходи, като физиотерапевтични програми, психологична подкрепа на болния и близките му.

Използването на медикаментите от различните групи на нестероидните противовоспалителни средства (НСПВС), аналгетиците и комбинациите между тях, е удачен подход при първата изява на ставно-възпалителния синдром и обострянията му. Тези медикаменти нямат болест-модифициращ ефект и не могат да се използват дългосрочно и заради страничните им прояви върху гастроинтестиналния тракт, сърдечно-съдовата система, бъбречната функция. Аналогично е мястото на глюкокортикостероидите (ГК) – краткосрочни курсове при започване или промяна на базисната терапия, в променящи се дозови режими с намаляване на дозата възможно най-бързо съобразно клиничния отговор. За

маб, Ритуксимаб

- Биоподобни (биосимилар) – Ремсима, биосимилар на Инфликсимаб

Лечението с Метотрексат продължава да бъде „златен стандарт“ и медикамент на първи избор. Прилага се в дози от 12.5-25 mg седмично, перорално или парентерално, със задължителна добавка от Фолиева киселина. Разчита се както на ефикасността му като монотерапия, така и в комбинация с биологичните средства, като този начин се повишава тяхната ефективност. При наличие на противопоказания или ранна непоносимост към Метотрексат, се преминава към лечение с Лефлуномид x 20 mg

дневно перорално или Сулфасалазин до 3 g дневно перорално. Използването на антималяриците е най-често в комбинация с останалите синтетични БПАРАС. Самостоятелното приложение на антималярици не повлиява в достатъчна степен структурните ставни увреди. Комбинирането на различните синтетични БПАРАС цели повишаване на терапевтичната им ефективност, а добавянето на ГК във възможно най-ниска ефективна доза в кратък период, подобрява еволюцията на болестта. От няколко десетилетия в България не се прилагат златни соли, макар и постиганата с тях в миналото ремисия да е достатъчно продължителна и устойчива.

Ако целта на лечението не е постигната от терапията със синтетични БПАРАС като моно или комбинирана, и/или при наличие на лоши прогностични фактори, се преминава към биологичен или таргет-синтетичен медикамент. За лоши прогностични фактори се приемат задържащи се повишени острофазови реактанти, пер-

систирането на умерена и висока болестна активност при оценка с DAS 28 индекс с голям брой възпалени стави, високи стойности на имунологичните маркери – ревматоиден фактор (РФ) и антитела срещу цитрулинирани пептиди (анти-ССР). Терапията с биологични средства се обмисля внимателно при пациенти с хронични инфекции, сърдечна недостатъчност от III и IV функционален клас, неоплазми. Биологичните средства, използвани за лечението на РА в България, са насочени към туморнекротичен фактор (TNF) и интерлевкин 6 (IL-6). Те са моноклонални антитела, насочени срещу цитикини, рецептори, адхезионни молекули и имунокомпетентни клетки. Част от тях са чисто човешки белтъци, други съдържат различно количество модифицирани животински протеини. Те



имат доказана терапевтична ефективност – повлияват бързо клиничната изява, потискат болестната активност, подобряват двигателната функция и качеството на живот на болните. Доказано е спирането на рентгенографската прогресия на артрита. Според механизма на действието си се подразделят на:

Блокери на IL-6

Тоцилизумаб (RoActemra), прилаган в доза 8 mg/kg.t.m. венозно веднъж на 4 седмици или подкожно ежеседмично в доза 162 mg/1 ml.

Блокери на TNF

Прилагат се подкожно в следните дозови режими:

- Адалимумаб (HUMIRA) x 40 mg на 14 дни.
- Етанерцепт (Enbrel) x 50 mg на 7 дни.
- Голимумаб (Simponi) x 50 mg на 28 дни.
- Цетролизумаб пегол (Cimzia) натоварваща доза 400 mg на 0, 2 и 4 седмици, след което x 200 mg на 14 дни.
- Инфликсимаб (Remsima) 3 mg/kg.t.m. в интравенозна инфузия на 0, 2, 6 седмици, след което на всеки 8 седмици.

Разрешена е употребата и на антилимфоцитен блокер на В лимфоцитите – Ритуксимаб. Патогенетичният му механизъм е индуцирана клетъчна смърт чрез апоптоза. Използва се при възрастни пациенти с тежък РА и рефрактерен на лечението с един или повече инхибитори на TNF.

Анти В-клетъчна антияло-базирана терапия

Ритуксимаб (MabThera) 1.0 g и.в. на 0 и 2 седмици, необходимостта от следващ курс се оценява след 24 седм.

Таргетсинтетичните БПАРЛС мо-

гат да бъдат прилагани самостоятелно при тази част от пациентите, при които терапията с Метотрексат е довела до странични реакции и усложнения. Реимбурсиран от НЗОК в България е Тофацитиниб. Той е селективен блокер на фамилията JAK кинази, като по този начин се отслабват сигналите от интерлевкини и интерферони и в резултат настъпва модулиране на имунния и възпалителен отговор.

Тофацитиниб (Xeljanz) 2x5 mg/гн. п.о.

Самостоятелно, без Метотрексат, и достатъчно ефективно могат да бъдат приложени Тоцилизумаб и Тофацитиниб. Комбинацията на анти-TNF блокери с Метотрексат е с по-голяма ефикасност от монотерапията с биологично средство. Всички медикаменти от тази група имат сходен терапевтичен потенциал и профил на безопасност.

Лечението с биологични средства изисква редовно проследяване на болните по отношение ефективността на терапията, оценена от клиничния преглед, нивата на острофазови реактанти, DAS 28 индекс. Проследяват се и за нежелани лекарствени реакции-повишение на артериално налягане, нарушения в сърдечен ритъм, коремна болка, алергичен обрив, едем на Квинке до алергичен шок.

Критериите за започване на биологична терапия са регламентирани в Националния консенсус на Българското гружество по ревматология, с тях са съобразени изискванията на НЗОК при реимбурсиране на лечението. Намаляването и преустановяване апликациите на биологичното средство е въпрос, изискващ внимателна и динамична преценка.

Ремисията трябва да е продължителна (поне 12 месеца) и устойчива, да е налице и след редуциране дозата на медикамента. Биологичните БПАРЛС се намаляват бавно чрез удължаване интервала между приложенията или корекция на дозата, след което се преустановяват. Няма фиксиран период, за който да се титрира терапията, разчита се на опита на ревматолога и проследяването на конкретния пациент. Синтетичните БПАРЛС се продължават до постигане на дълготрайна ремисия.

Като част от комплексната терапия на РА спада и приложението на интравенозни имуноглобулини. Те са биологични препарати от нормален поливалентен серумен имуноглобулин, използвани в дози 0.4-0.5 g/kg t.m. 1-2 пъти месечно в общ курс 6 месеца. Наблюдава се редуция на ставен синдром, намаляване на СУЕ и СРП. Ендопротезирането е оперативен метод за лечение на настъпила вече деструкция на ставата в хода на заболяването. Важно е прецизирането на оперативния протокол с имунокомпрометираното състояние на болния, често съпътстващата хронична анемия и придружаващите заболявания, вкл. и кортикостероид индуцираната остеопороза. Не на последно място е важно използването на възможностите на физиотерапевтично и баланеолечение, кинезитерапията.

Лечението на пациентите с РА и проследяване еволюцията на болестта е динамичен процес, основаващ се на професионализма на ревматолога, доверието на болния в условията на икономическите условия в България и бюджет на НЗОК. ■