НАУЧНИ ОБЗОРИ

СЪВРЕМЕННИ СХВАЩАНИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ С ПРОМЕНЯЩИ БОЛЕСТНАТА АКТИВНОСТ СРЕДСТВА

Зл. Коларов

Клиника по ревматология, МУ – София

CONTEMPORARY CONCEPTS ON TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH DISEASE-MODIFYING DRUGS

Zl. Kolarov

Rheumatology Clinic, Medical University – Sofia

Резюме: *Разгледани са съвременните схващания за целта на лечението на ревматоидния артрит, ползите и недостатъците от приложението на класическите променящи болестната активност препарати (златни соли, Salazopyrin, Methotrexat, антималарици, Methotrexat, D-penicillamin, Leflunomide), възможността за комбиниране между тях и комбинирането им с биологични средства, съвременните индекси и скали за отчитане на болестната активност, настъпването на клинична ремисия, рентгеновата прогресия на болестта. Посочени са резултатите и изводите от клинични проучвания, проследяващи възможността за спиране на лечението с променящите болестната активност средства.*

Ключови думи: *променящи болестната активност средства, ревматоиден артрит*

Адрес за кореспонденция: *Проф. д-р Златимир Коларов, Клиника по ревматология, Медицински университет, ул. „Урвич" №13, 1612 София, тел. 958-29-27*

Summary. *Viewed are the contemporary concepts on the aim of rheumatoid arthritis treatment, benefits and disadvantages of the use of disease-modifying agents (Aurum salts, salazopyrin, methotrexat, antimalarics, D-penicillamine, leflunomide), possibilities for their combined use as well as for combination with biological agents. Presented are modern indices and scales for assessment of disease activity, clinical remission onset and radiographic disease progression. There are shown results and conclusions of clinical studies on the opportunity for cessation of the treatment with disease-modifying drugs.*

Key words: *disease-modifying agents, rheumatoid arthritis*

Address for correspondence: *Prof. Zlatimir Kolarov, MD, Clinic of Rheumatology, Medical University, 13, Urvich Str., Bg – 1612 Sofia, tel. +359 2 958-29-27*

Целта на лечението на ревматоидния артрит (РА) е [1, 3]:

1. Да се овладеят проявите на болестта – оток, болка и скованост.
2. Да се съхранят максимално ставните структури от разрушаващото въздействие на възпалителната ставна реакция.
3. Да се подобри качеството на живот и ежедневната двигателна активност на болните.
4. Да се постигне клинична ремисия.

Функционалната активност на болните зависи от активността на болестта и степента на ставната деструкция [26]. С овладяването на тези два фактора се подобрява и двигателната активност, съответно и качеството на живот на болния.

Основни лечебни средства, с които се постигат тези цели, са променящите болестната активност средства (ПБАПРС), кортикостероидите (КС) и нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС). Въвеждането им в клиничната практика значително подобри прогнозата на болестта, облекчи страданията и отложи във времето необратимото инвалидизиране на болните [8, 17]. Първите препарати с променяща болестта активност са парентерално прилаганите златни соли, въведени в клиничната практика от

Forrestier преди 70 години. Следват: Salazopyrin – през 40-те години на миналия век, Methotrexat и антималариците – през 50-те години, като Methotrexat е окончателно одобрен за лечение на РА през 1988 г., D-penicillamin – през 60-те години, пероралното злато Auranofin – през 1982 г., Leflunomide – през 1999 г. Auranofin е първият антиревматичен препарат, оценен със съвременни контролирани проучвания относно ефективността, въздействието върху качеството на живота и съотношението цена–ефективност [13].

Изискванията към ПБАПРС са [23]:

1. Да овладяват бързо и ефективно основните клинични прояви – ставната болка и скованост.
2. Да овладяват бързо и стабилно активността на болестта, отчетена по клинични и лабораторни показатели.
3. Да повишават физическата активност.
4. Да повишават качеството на живот на болните.
5. Да потискат Rö-прогресия на ставната деструкция.
6. Да постигат стабилен и продължителен терапевтичен отговор.
7. Да имат добро съотношение полза/риск.

Овладяването на проявите на артрита е дефинирано като намаление поне с 20% (ACR20) на броя на болезнените и на оточните стави и поне на 3 от следните 5 критерия:

1. Обща оценка на лекаря.
2. Обща оценка на пациента.
3. Функционална оценка на ставата.
4. Определяне на силата на болката по визуалната аналогова скала и
5. CYE или CRP.

ACR-N включва същите критерии като ACR20, изчислени за най-слабо изразеното подобрение на броя на оточните стави и броя на болезнените стави, и средната стойност на другите 5 критерия на ACR.

Структурното увреждане (ерозии и стесняване на ставната цепка) както на ставите на ръцете, така и на ставите на краката се оценяваше по промяната в сравнение с изходната стойност на модифицирания скор по Van der Heijde-Sharp (0-440).

За определяне промяната на физическото състояние в сравнение с изходното се използва въпросникът за оценка на здравето (ВОЗ, 0-3 степен).

Въпреки че намаляват проявите на възпалението и овладяват симптомите на болестта, ПБАПРС не оказват съществено влияние върху далечната прогноза на РА [6, 21]. Независимо от лечението над 70% от болните развиват ерозии до края на 2-рата година от началото на болестта [24]. Поради НЛР и/или слаба ефективност лечението с ПБАПРС обикновено продължава от 2 до 5 години [10]. Около 50% от болните на лечение с Methotrexate прекъсват терапията поради изчерпване на лечебния ефект или поради токсични прояви в рамките на 5 години [4]. По-малко от 20% от болните поддържат лечението с ПБАПРС непроменено 5 години. Половината болни прекъсват лечението поради липса на ефект и по-голямата част – поради токсични прояви [9]. Постигането на ниска болестна активност или клинична ремисия изисква [24]:

1. Ранно диагностициране.
2. Ранно, агресивно и постоянно лечение и
3. Мониториране на болестната активност.

При лечението с ПБАПРС в клиничната практика са изпробвани няколко терапевтични стратегии:

1. Монотерапия с едно ПБАПРС за дълго време.
2. Step-up – включването последователно на различни противоревматични средства в различни моменти от развитието на болестта поради липсата на клиничен ефект от монотерапията с едно ПБАПРС.
3. Step-down – започване на лечението с две или по-рядко с повече ПБАПРС и постепенно изключване от схемата на един или повече препарати при постигане на клиничен ефект.
4. Bridge – включването на определен препарат в определен момент и изключването му от схемата след настъпването на клинично изявен ефект след различно дълъг период.
5. Комбинирано лечение с две и по-рядко с повече ПБАПРС.

Не е доказано превъзходството на нито една от посочените стратегии пред останалите за всички болни от РА [19]. Данните относно клиничната ефективност от комбинирането на две или повече ПБАПРС са противоречиви. Част от клиничните проучвания отчитат повишена ефективност от комбинираната терапия [18], други не установяват по-висока ефективност на комбинираната пред монотерапията със съответните препарати [25]. Във всички случаи комбинирането на ПБАПРС с КС повишава терапевтичната ефективност [33]. Лечението с ПБАПРС изисква стриктно следене на болните за ефекта от лечението, появата на НЛР и смяна на препарата при токсични прояви или при изчерпване на ефекта [32]. Веднъж

започнато, лечението с ПБАПРС продължава до края на живота. Ранното агресивно лечение в началните максимално ранни стадии на артрита овладява клиничните прояви, забавя прогресията на ставната деструкция и подобрява прогнозата на болестта [15, 19]. Агресивно лечение означава използването на високи дози на едно ПАБПРС или на комбинация от 2 и по-рядко от 3 препарата за постигане на максимален ефект при максимална поносимост и максимално ниска токсичност. Комбинираното лечение може да бъде реализирано по схемата „step-up" или „step-down" в зависимост от активността и стадия на болестта, общото състояние на болния, придружаващите заболявания и лечение и т.н. [24].

Много съществен въпрос при лечението на РА – все още без окончателен отговор – е възможността за спиране на лечението с ПБАПРС: при кои болни това е възможно и кога да стане, в кой етап от болестта и при какви условия? Интересни в тази насока са данните от следното проучване [32]: Ефектът на 4 различни терапевтични стратегии е сравнен при болни с начален РА в проучването BEST (акроним от норвежки „Behandel Strategieën" – „терапевтични стратегии") – монотерапия с ПБАПРС, комбинирана терапия с включване последователно на нов препарат към приеманото до момента ПБПРС, включване още в началото на комбинирано лечение с Prednisolone и на начално комбинирано лечение на ПБАПРС и Infliximab. Четирите групи са:

1. Начално лечение с Methotrexate (MTX), последвано от Sulfasalazine (SSA), Leflunomide и Methotrexate + Infliximab (INX).
2. Начално лечение с MTH, последвано от MTX + SSA, MTH + SSA + Hydroxychloroquine (HCQ), MTH + SSA + HCO + Prednisolone и MTH + IFX.
3. Начално лечение с MTX + SSA + Prednisolone (от 60 намален на 7.5 mg дневно), последвано от MTH + Cyclosporine + SSA + Prednisolone 7.5 mg дневно и MTX + IFX.
4. Начално лечение с MTX + IFX, последвано от SSA, Leflunomide.

Четири години след приема на комбинацията Methotrexate и Infliximab 18% от болните са прекъснали приема на всякакви противоревматични препарати и са останали в трайна клинична ремисия и добро функционално състояние при минимални ставни промени независимо от терапевтичната стратегия. 51% от болните са прекъснали лечението с Infliximab поради задържане на ниската активност на болестта в продължение средно на 35 месеца (DAS $\leq$ 2.4). При 35% от пациентите лечението е било възобновено поради обостряне на болестта (нарастване на DAS с 1.6). При 10-30% от болните в клинична ремисия без приложението на лекарства е установена прогресия на рентгеновите промени в края на 4-тата година въпреки липсата на клинични прояви. Задържането на прогресията на деструктивните промени е по-изразено при пациентите на комбинирана терапия в сравнение с болните на монотерапия. Клиничната ремисия е постигната предимно при болните с отрицателни анти-CCP АТ, от мъжки пол и с краткотрайна продължителност на артрита. Тези данни подкрепят възможността да се постигне максимален терапевтичен ефект при максимално ранното лечение с противоревматични средства, както и на комбинацията Methotrexate с Infliximab в началните ранни стадии на артрита. Това е т.нар. оптимален „терапевтичен прозорец" в началните стадии на болестта за постигане на максимални резултати върху активността и прогресията на артрита [29, 30, 32]. Комбинираната терапия оказва по-добър ефект върху всеки един от изброените показатели от монотерапията със същите препарати и може да се обсъжда като стратегия за постигане на ремисия при болни с начален РА, както и да подобри прогресията и прогнозата на болестта. Данните са от проследяване на болните над 3 години в проучването BEST [30, 31].

Освен добър клиничен ефект ранната терапия позволява максимално рано да се установят неотговарящите на съответното лечение болни и терапевтичната стратегия да се смени своевременно. Една от алтернативите в този случай е преминаване на комбинирано лечение с 2 и много рядко с 3 ПБАПРС [19, 32]. Допълнителен, но съществен момент е фактът, че във всички случаи ранното лечение е с по-ниска цена поради бързото овладяване на проявите на болестта в сравнение с късното лечение при напредналите костно-ставни промени, които изискват мощно лечение с много средства при незадоволителен терапевтичен отговор при повечето болни [19]. Тази терапевтична постановка налага максимално ранно и максимално сигурно диагностициране на РА при първите прояви на болестта преди настъпването на необратимите ерозивни промени. Подобни прояви се установяват при 40% от болните в края на 6-ия месец от първите болкови оплаквания [11].

Костномозъчният едем, който предхожда ерозивните промени, се установява с ЯМР в края на 4-тата седмица [28]. На настоящия етап ранното диагностициране на РА все още не е решен проблем поради липсата на специфични клинични, лабораторни и инструментални маркери. Въпреки това усилията днес са насочени към „много ранното" диагностициране и съответно „много ранното лечение" на РА [17].

Лечението на РА изисква стриктно дефиниране на активността на болестта, стриктно дефиниране на ремисията и стриктно мониториране на болните за ефекта и появата на НЛР. В тази насока подходящите критерии и индекси за оценка на болестната активност и на терапевтичната ефективност в ежедневната клинична практика са [24]:

I. Симптоми и прояви на болестта:

1. Disease activity score (DAS)/DAS28
2. ACR20/50/70
3. Simplified disease acivity index (SDAI).

II. Функционална активност и качество на живот:

1. Standard health assessment questionnaire (HAQ)
1. Short form-36 health survey (SF-36)
2. Euro QOL.

III. Рентгенографска прогресия и структурни промени:

2. Sharp/Modified Sharp score
3. Larsen score.

Преценка за постигната ремисия за нуждите на ежедневната клинична практика:

I. Симптоми и прояви на болестта:

1. Липса на болезнени и отекли стави
2. DAS28 < 2.6
3. SDAI < 5.

II. Качество на живот:

1. Без функционални ограничения – HAQ < 0.5.

III. Лабораторни и рентгенови показатели:

1. Нормални стойности на CRP
2. Липса на рентгенологична прогресия на болестта.

Персистиращата болестна активност се определя като: DAS28 > 3.2, SDAI > 5.5, значителен брой болезнени и отекли стави и високи стойности на CRP.

Трябва да се има предвид, че трайна клинична ремисия не се постига при до 72% от болните, лекувани с традиционните ПБАПРС [24]. Други автори смятат този процент за значително по-нисък [17].

Прекъсването на приема на ПБАПРС възвръща проявите на болестта в рамките на 3-4 месеца. Както беше посочено, съобщенията за спиране на лечението с противоревматични препарати при болните от РА са единични [29, 30, 31]. Това са болни с максимално ранно започнато агресивно комбинирано лечение в ранните фази на артрита, включително и с биологични препарати, преди настъпването на необратими костно-хрущялни структурни промени.

Значителен брой морфологични и клинични характеристики определят същността на РА: развитие на първите костни ерозии непосредствено след появата на първите симптоми на болестта [16], наличие на лимфоцитни инфилтрати в СМ в клинично неангажираните стави [14], поява на автоантитела дълго време преди развитието на болестта [2, 20], активиране на остеокластите при появата на първите клинични прояви при опити върху животни [12], което предполага наличието на различно дълъг предклиничен стадий на болестта при различните болни [27]. Посочените данни потвърждават за пореден път необходимостта от ранна диагноза и ранно и агресивно лечение с ПБАПРС още в началните стадии на заболяването. Тази стратегия неизменно е свързана и с по-висок риск от НЛР поради по-високите дози и комбинирането на съответните препарати [3]. Между 30 и 50% от болните, лекувани с общоприетите класически противоревматични средства, не получават пълноценно потискане на активността и достатъчен контрол на болестта. Под 50% постигат подобрение 50% и около 20% – подобрение 70%, на болестната активност според критериите на ACR (ACR50 и ACR70) [7]. Над 40% от пациентите в края на петата и над 50% в края на десетата година от началото на болестта са инвалидизирани и нетрудоспособни [22]. В края на 20-ата година мнозинството от болните са напълно инвалидизирани [5].

Бъдещето на ПБАПРС е комбинираното им прилагане с биологични средства при липсата на задоволителен клиничен отговор при приложението им в максимални дози – с анти-TNF препарати в най-голяма степен (Etanercept, Infliximab, Adalimumab), следвани от анти-CD20 биологични средства (Rituximab) и др.

Библиография

1. Ш е й т а н о в, Й. Ревматоиден артрит. С., Мед. и физк., 1989, 40-42.
2. A h o, K., M. et al. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid artritis. J. Rheumatol., **18**, 1991, 1282-1284.

3. A k i l, M. et R. S. Amos. Rheumatoid arthritis – II: Treatment. – Br. Med. J., **310**, 1995, 652.
4. A l e t a h a, D. et J. Smolen. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. – J. Rheumatol., **29**, 2002, 1631-1638.
5. B u c k l e y, C. D. Science, medicine, and the future. Treatment of rheumatoid arthritis. – Br. Med. J., **315**, 1997, 236.
6. C h o y, E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. – Rheum. Dis. Clin. N. Am., **30**, 2004, № 2, 405-415.
7. E m e r y, P. Introduction to IL-6. Advances in Rheumatoid arthritis: the science of IL-6 made easy. – Annual European Congress of Rheumatology, An official satellite symposium of the 2007, 13-16 june, Barcelona, Spain.
8. F i n c k h, A. et al. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. – Arthritis Rheum., **55**, 2006, 864-872.
9. F i r e s t e i n, G. S. et N. J. Zvafler. Anticytokine therapy in rheumatoid arthritis. – N. Engl. J. Med., **337**, 1997, 195.
10. G r o s s m a n, J. M. et E. Brehn. Rheumatoid arthritis: current clinical and research directions. – J. Women's health, **6**, 1997, 627.
11. H a n n o n e n, P. et al. Sulphasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48 week double-blind, prospective, placebo-controlled study. – Arthritis Rheum., **36**, 1993, 1501-1509.
12. H a y e r, S. et al. Tenosynovitis and osteoclast formating as the initial preclinical changes in a murine model of inflammatory artritis. – Arthritis Rheum., **56**, 2007, 79-88.
13. J ö n s s o n, B., G. Kobelt et J. Smolen. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. – Eur. J. Health Econ., **8**, 2008, Suppl. 2, S61-S86.
14. K r a a n, M. C. et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. – Arthrtritis Rheum., **41**, 1988, 1481-1488.
15. L a r d, L. R. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-oncet rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. – Am. J. Med., **111**, 2001, 446-451.
16. M a c h o l d, K. P. et al. Very recent onset rheumatoid arthiritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. – Rheumatology (Oxford), **46**, 2007, № 2, 342-349.
17. N e l l, V. P. et al. Benefit of very early refferal and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. – Rheumatology (Oxford), **43**, 2004, № 7, 906-914.
18. O`D e l l, J. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulphasalazine and hydoxichloroquine, or a combination of all three medication. – N. Engl. J. Med., **334**, 1996, 1287-1291.
19. Q u i n n, M. A., P. G. Conaghan et P. Emery. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? – Rheumatology, **40**, 2001, 1211-1220.
20. R a n t a p a a – D a h l q v i s t, S. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum., **48**, 2003, 2741-2749.
21. S c h i f f, M. Early diagnosis and treatment of RA. Satellite symposium: A new era in the treatment of RA. Importance of TNF inhibition in early and longlasting RA. – EULAR congress of Rheumatology, Prague, Czech Republic, 2001, 13-16 June.
22. S c o t t, D. et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. – Lancet, **1**, 1987, 1108-1111.
23. S m o l e n, J. Advancing rhematoid arthritis control. Salellite Symposium: Advancing rhematoid arthritis control. – EULAR Congress on Reumatology, Lisbon, Portugal, 18 June 2003.
24. S m o l e n, J., Objectives and strateges for RA therapy: Yesterday vs today. – EULAR Congress on Reumatology, Salellite Symposium: Advancing rhematoid arthritis control, Lisbon, Portugal, 2003, 18-21 June.
25. S m o l e n, J., D. Aletaha et E. Keystone. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis. Fact or fiction? – Arthritis Rheum., **52**, 2005, 2975-2983.
26. S m o l e n, J. Maintaining patient function in RA: How much can we get back? Satellite symposium: Reaching new insights: Evolving treatment outcomes in rheumatoid artritis. – EULAR congress on Rheumatology, Barcelona, Spain, 2007, 13-16 June.
27. S m o l e n, J. et al. Prearthritis – a concept whose time has come. – Future Rheumatol., **12**, 2006, 1-4.
28. V a n d e r H o r s t – B r u i n s m a, I. et al. Diagnosis and course of early-oncet arthritis: results of a special early arthritis clinical compared to routine patient care. – Br. J. Rheumatol., **37**, 1998, 1084-1088.
29. V a n d e r K o o i j, S. M. et al. Initial versus delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the BEST study. – Ann. Rheum. Dis., **66**, 2007, Suppl. 11, 5.
30. V a n d e r K o o i j, S. M. et al. Clinical and radiological efficacy of four different treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis: 3-year follow-up of BEST study. – Ann. Rheum. Dis, **66**, 2007, Suppl. 11, 6.
31. V a n d e r K o o i j, A. E. et al. Remission induction in early rheumatoid arthritis with initial infliximab and methotrexate therapy: 4-year follow-up data of the disease course after infliximab disontinuation in the BEST trial. – Ann. Rheum. Dis., **66**, 2007, Suppl. 11, 11.
32. V a n d e r K o o i j, S. M. et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent oncet rheumatoid arthritis. – Ann. Rheum. Dis., **68**, 2009, № 6, 914-921.
33. V a n E v e r d i n g e n, A. A. et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. – Ann. Inrtern. Med., **136**, 2002, 1-12.

Постъпила – 26.01.2009 г.