



Наталья Владимировна Чичасова

Наталья Чичасова: «Основная цель лечения РА – это сохранение качества жизни больного»

Интервью с профессором кафедры ревматологии РМАНПО, членом президиума правления Ассоциации ревматологов России, членом Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, доктором медицинских наук, врачом высшей квалификационной категории Натальей Владимировной Чичасовой.

Natalya Chichasova: “The most important goal of treating rheumatoid arthritis is to preserve patients’ quality of life.”

Interview with Natalya V. Chichasova, professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (RMANPO), Member of the Presidium of the Board of the Association of Rheumatologists of Russia, Member of the Academic Council of the Federal State Budgetary Institution – V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Dr. Sci. (Med), Board Certified Physician.

– Уважаемая Наталья Владимировна, этиологическая первопричина развития ревматоидного артрита (РА) до сегодняшнего дня остается неизвестной. Чем это объясняется?

– Этому есть достаточно четкое объяснение: РА начинает развиваться задолго до появления клинических признаков (утомляемость, боль, припухлость суставов, их скованность и т. д.), на что указывают возникающие до клинического дебюта заболевания в крови лабораторные маркеры, такие как ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Такое бессимптомное течение РА может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Есть данные, что лабораторные маркеры были обнаружены в крови пациента за 15 лет до начала развития РА. Выяснить же, что было 15 лет назад, до возникновения первых симптомов (а больной обращается к врачу, естественно, когда они появились) просто невозможно. Первостепенной причиной заболевания может быть либо какая-то вирусная болезнь, либо аллергическое состояние, которое изменило работу иммунокомпетентных клеток, либо что-то другое. Поэтому мы никогда не узнаем, вследствие чего развивается РА.

– Что лежит в основе патологического процесса?

– РА – это в первую очередь болезнь синовиальных суставов, т. е. поражаются в основном суставы, внутри которых имеется синовиальная мембрана, покрывающая их структуру. При патологическом развитии воспаления именно в этих структурах нарушается работа иммунокомпетентных клеток.

Известно, что у любого человека в организме вырабатываются и нормально функционируют циклические пептиды, не вызывая никаких изменений. Но как только по какой-то причине иммунокомпетентные клетки начинают воспринимать эти белки как чужеродные, к ним вырабатываются антитела. Они попадают в кровоток, где начинают происходить патологические процессы. Развитие этих процессов связано со способностью данных клеток, аккумулирующихся

в синовиальной мембране, продуцировать очень большое количество различных молекул, участвующих в развитии воспаления. Речь идет о провоспалительных маркерах, таких как высокая экспрессия циклооксигеназы 2, и выброс очень большого количества белковых молекул – цитокинов, обладающих мощным провоспалительным действием.

Таким образом, в основе патологического процесса лежит поломка нормального действия иммунной системы человека, когда собственные структуры сустава воспринимаются не как свои, а как чужеродные, с которыми надо бороться. А затем развивается воспаление. При РА наиболее сильное воспаление возникает в суставах, но оно может развиваться в любых тканях и органах, где имеется соединительная ткань, т. е., по сути, РА – это системное заболевание, а не только болезнь суставов.

– Какие основные факторы приводят к развитию болезни?

– Этот вопрос, скорее, философский. Ни один человек не может знать о том, заболеет он РА или нет, вызовут ли перенесенные им вирусные заболевания, например грипп в легкой форме, какие-то изменения в его иммунной системе. Считается, что РА чаще развивается у тех пациентов, которые либо продолжают курить, либо курили раньше. Это связано с тем, что цитруллинирование пептидов в первую очередь происходит в легких. И если человек курит, то процесс цитруллинирования увеличивается, и, соответственно, к ним может вырабатываться все больше антител. В результате с большой долей вероятности может развиваться РА. Однако курильщиков в мире насчитывается значительно больше, чем больных РА. Поэтому практически невозможно определить, какие именно факторы приводят к дебюту заболевания.

– Как быстро прогрессирует РА? Каковы особенности течения заболевания?

– Основные симптомы, позволяющие врачу оценить вероятность прогрессирования РА и быстроту его развития, – это боли, припухлость, изменение конфигурации суставов,

скованность и нарушение функции суставов. Все они обусловлены активным воспалением, которое является основной мишенью для лечения пациентов РА. И если мы не сможем за короткое время подавить это воспаление, то дальше уже начинаются необратимые анатомические изменения, происходит разрушение сустава. Вот это и называется прогрессированием.

Еще полвека тому назад заболевание было быстро прогрессирующим у большинства пациентов, что, кстати, подтверждает и мой личный врачебный опыт. На сегодняшний день мы понимаем, что лечить РА нужно с самой ранней стадии. Прежде этого не делали, поскольку лечение РА сводилось к приему цитостатиков, вызывающих серьезные побочные реакции, и врачи не хотели назначать такую тяжелую терапию в дебюте заболевания. Но при этом болезнь оказывалась запущенной. РА развивался, а справиться с воспалением на развернутой стадии становилось все труднее.

Если говорить об особенностях течения заболевания, то сколько пациентов, столько, наверное, и особенностей. Двух одинаковых вариантов развития РА не существует. Но тем не менее на сегодняшний день есть четкое понимание того, что мы должны бороться с воспалением, чтобы изменить течение РА.

– Какова основная цель лечения РА, которую ставят перед собой ревматологи?

– К ответу на этот вопрос можно подойти с двух сторон. С одной стороны, основная цель в ближайшей перспективе – это подавление воспаления. С другой стороны, если думать о будущем пациента (как он будет жить дальше, насколько он будет способен сохранить свою трудоспособность), то с этой точки зрения основная цель лечения РА – сохранение качества жизни больного. Ставя ее перед собой, грамотный ревматолог продумывает тактику лечения на несколько лет вперед.

Сегодня, начиная терапию, мы постоянно мониторим степень подавления воспаления в суставах и в других тканях, что позволяет при недостаточном эффекте терапии своевременно корректировать фармакотерапию для достижения низкой активности РА, а в идеале – ремиссии заболевания, что и позволяет максимально сохранить функциональные способности пациента. Мы боремся за то, чтобы у пациента оставалась возможность трудиться, заниматься какими-то облегченными видами спорта, путешествовать, сохранить семью и т. д. Это наша глобальная цель.

– Наталья Владимировна, Вы сказали, что болезнь нужно начинать лечить в самой ранней стадии. А какова роль раннего лечения РА?

– Чем раньше мы начнем лечить пациента, тем более благоприятным для него будет дальнейшее течение заболевания. Но проблема состоит в том, что нам нужно организовать хорошую раннюю диагностику РА. Больной, у которого возникают боли в суставах, не может сразу понять, что с ним происходит, и он идет на прием не к ревматологу, а к врачу общей практики, поэтому в последние десятилетия мы очень много работаем с врачами общей практики: проводим для них огромное количество вебинаров, издаем множество брошюр в помощь терапевтам. Все врачи знают, что диагноз ставится по определенным диагностическим критериям. Но есть ситуации, когда критериев для постановки диагноза недостаточно, однако имеются симптомы, которые могут заставить

врача заподозрить РА. Вот за это мы сейчас и боремся. Мы обращаемся к врачам общей практики, чтобы они даже при отсутствии всех диагностических критериев РА, но при наличии определенных симптомов, позволяющих заподозрить это заболевание, срочно направляли больного к ревматологу. А ревматолог уже все четко поймет и решит, начинать ему лечение или еще некоторое время понаблюдать за больным.

В этом ситуации очень важна оперативность, потому что назначенное раннее лечение позволяет значительной части больных сохранить функции суставов, поддержать свой социальный статус.

Кстати, в прошлом веке, когда у нас еще не было таких современных мощных фармакологических средств, как генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы янус-киназы, а только самые обычные синтетические базисные препараты, мы сохраняли качество жизни у значительной части больных именно благодаря раннему лечению. Так, у 60% пациентов, которые начали контролируемо лечиться в первые шесть месяцев (в идеале это должны быть первые три месяца), не было отмечено никакой функциональной недостаточности через 15 лет. Сегодня, когда мы применяем самые современные и эффективные препараты, практически все пациенты, обратившиеся к нам в первые 3–6 мес., благополучно на фоне лечения не испытывают выраженных страданий, сохраняют возможность вести нормальную жизнь. Исключение составляют больные с торпидным течением РА, плохо поддающиеся лечению или не переносящие те или иные лекарственные средства. Но их доля незначительна.

– Между тем не все больные РА сегодня получают раннее лечение. С чем это может быть связано?

– Да, к сожалению, не всем больным удается назначить раннее лечение. И на это есть объективные причины. Не все больные РА живут в больших городах или рядом с ними, не всем легко доехать до ревматологических центров и своевременно получить необходимое лечение, поэтому есть пациенты, адекватное лечение которых начинается относительно поздно. К тому же его довольно сложно проводить, поскольку живущим вдали от ревматологических центров пациентам приходится каждый раз с трудом добираться до специалистов, которые с ними занимаются, корректируют назначенную терапию. Но ситуация сейчас меняется в лучшую сторону: решается вопрос создания в маленьких населенных пунктах фельдшерских пунктов, в которых работают достаточно грамотные специалисты, поэтому я думаю, что эта проблема будет со временем решена.

– Насколько тяжелыми могут быть последствия несвоевременной, а также неадекватной терапии РА?

– Естественное течение этого заболевания очень агрессивное. Из архивных источников известно, что во время Великой Отечественной войны, когда лечить РА было нечем, да и просто невозможно, все нелеченные пациенты стали инвалидами, да и в более поздние годы (50–80-е), когда не была внедрена стратегия лечения РА и не было арсенала современных фармакопрепаратов, инвалидизация больных происходила в первые 5–6 лет заболевания. Если не лечить РА должным образом, то уже в течение первых лет начинается необратимая деструкция суставов. Постепенно будут разрушаться как мелкие, так и крупные суставы. Необратимые изменения произойдут и во внутренних органах, что было в свое время

основной причиной гибели больных от РА. Эти больные умирали от амилоидоза – отложения амилоида, острофазового белка, вырабатывающегося в организме при развитии воспаления, в жизненно важных органах, прежде всего в почках, и развития хронической почечной недостаточности.

Поэтому несвоевременная, как и неадекватная терапия – это бич для больного. Самое главное для пациента – понимать, что он должен наблюдаться у специалиста (даже если больному кажется, что у него все в порядке и можно не лечиться) и выполнять его распоряжения, иначе начнутся серьезные проблемы со здоровьем.

У больного могут возникнуть различные подвывихи, стойкие деформации, когда кисть становится практически уже нерабочей, либо начинается разрушение крупных, опорных суставов – тазобедренного, коленного суставов. А если разрушен тазобедренный сустав, то о какой функциональной способности пациента можно говорить? Он ограничен, он должен ходить с костылем или передвигаться на кресле.

– Практикующие врачи зачастую сталкиваются с проблемой низкой приверженности пациентов к назначенной терапии. Насколько остро стоит эта проблема в случае РА? С чем она связана и как решается?

– Это очень серьезная проблема. Много лет мы призываем врачей просвещать и обучать пациентов уже на первых приемах. Пациент должен понимать, что у него не просто болят суставы, а развивается тяжелое хроническое заболевание, причем неизлечимое. Больной должен знать, что ему придется лечиться долго, возможно пожизненно, как, например, при артериальной гипертензии или другом тяжелом хроническом заболевании. Ему также нужно объяснить, что многие препараты начинают действовать не в день назначения и не через два дня, а через месяц-полтора. И все это время пациент должен ждать эффекта. Если же его не предупредить, то он может решить, что проблема во враче, выписавшем ему неэффективное лекарство, и отказаться от продолжения лечения.

Больной должен понимать, что приверженность лечению – это очень важный фактор успеха в борьбе с РА, о чем в 2014 г. заявила Всемирная организация здравоохранения, призвав врачей обратить на это внимание. И мы в свое время очень большое внимание стали уделять вопросам обучения больных. Так, совместно с пациентской организацией «Надежда» мы проводили школы пациентов в различных регионах России, на которых объясняли, что такое РА, как будет протекать болезнь, если больной станет лечиться недостаточно активно, какой должна быть роль пациента, какие лекарства и для чего их назначили. Пациенту также объясняют, что он должен сам следить за своими симптомами, вовремя сообщать врачу о каких-то изменениях в состоянии здоровья. К слову, такие школы можно вполне организовывать и онлайн либо записывать на видеоноситель, чтобы пациент мог в удобное для него время прийти и ознакомиться с этим роликом.

Также хотелось бы отметить, что приверженность лечению у пациентов с РА ниже, чем у людей, страдающих такими воспалительными ревматологическими заболеваниями, как, например, болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит) или псориатический артрит, которые поражают различные части опорно-двигательного аппарата. Видимо, это связано с особенностями психобиологии пациентов с РА. Пациенты с РА зачастую

вовремя не принимают препараты, прерывают курс лечения. Задача врача – объяснить пациенту, какими могут быть последствия такого отношения к болезни, провести с ним разъяснительную работу. Это важно как для больного, так и для самого специалиста, поскольку лечить обученных пациентов намного легче, чем необученных. Я это точно знаю.

– В чем заключается современная тактика лечения РА?

– Мы придерживаемся принятой во всем мире стратегии «Лечение до достижения цели» и стремимся добиться ремиссии заболевания (нашей главной цели) или по крайней мере снижения его активности до уровня, позволяющего пациенту нормально жить.

Пока активность РА сохраняется, пациент должен посещать врача каждый месяц для контроля за уровнем воспаления, т. е. проводится контролируемое лечение. На первом этапе назначается наш «якорный» препарат – метотрексат. В зависимости от результата лечения врач на этапах контроля может изменить дозу этого препарата или назначить его в другой форме. Если же терапия метотрексатом не позволяет добиться ремиссии или низкой активности РА, врач решает вопрос о выборе комбинированного лечения, учитывая в т. ч. наличие коморбидных состояний у пациента. Это связано с тем, что некоторые сопутствующие заболевания не позволяют применять то или иное лекарственное средство. Комбинированная терапия может проводиться с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или обладающими почти такой же высокой эффективностью ингибиторами янус-киназ – таргетными синтетическими базисными препаратами. Однако, учитывая высокую стоимость этих препаратов, ревматолог все-таки старается добиться необходимого максимального эффекта на стадии лечения классическими синтетическими препаратами. Как уже говорилось, для этого пациент должен своевременно обратиться к врачу и начать лечиться как можно раньше. При адекватно проводимой терапии потребность в дорогостоящей терапии ГИБП – примерно у 15% больных. Если же пациент обратится за врачебной помощью позже, то потребность в ГИБП будет, конечно, выше.

– Расскажите, пожалуйста, поподробнее о лечении РА биологическими препаратами. Какое место в терапии они занимают и насколько важны?

– Мы живем в XXI в., в котором был совершен невероятный прорыв в лечении РА. Это как раз и было связано с созданием и внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Первый препарат этой группы мы получили в 2002 г. И это было просто чудо – видеть, что уже на следующий день после его применения у больного исчезает чувство скованности суставов и он может свободно ими управлять. В дальнейшем на российском рынке появлялось все больше и больше генно-инженерных препаратов. И тогда перед нами встала задача – попытаться определить, выделить индивидуализированные показания для назначения того или иного биологического препарата, а также и ограничения их применения. Так, например, больному с хронической сердечной недостаточностью не следует назначать препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), чтобы не ухудшить его состояние.

Здесь также надо сказать, что со временем эффективность ряда генно-инженерных биологических препаратов снижается, поскольку это большие белковые молекулы,

к которым вырабатываются антитела. Так, некоторые препараты из группы ингибиторов ФНО-альфа, особенно если в состав молекулы включен не только человеческий, но и чужеродный белок, начинают постепенно терять свой эффект после 6–8 мес. очень результативного лечения, и пациент просит участить введение препарата.

Важно отметить, что подбор адекватной терапии всегда проводится для данного конкретного пациента. Здесь нет никакого четкого закона о том, какие именно препараты и в каком порядке применять, а наличие сопутствующих заболеваний, конечно же, ограничивает подбор именно индивидуальной терапии.

– Среди генно-инженерных препаратов, появившихся в последние годы в практике российских ревматологов, есть препарат олокизумаб. Как бы Вы оценили его роль в выборе оптимальной схемы терапии РА?

– Олокизумаб – препарат из группы ингибиторов интерлейкина 6. Его действие отличается от других препаратов этой группы, т. к. направлено на связывание самого интерлейкина 6 (ИЛ-6) – очень мощного цитокина, который не только вызывает воспаление в синовиальной оболочке, но и участвует в формировании анемии хронического воспаления, в развитии остеопороза, а также приводит к повышенной утомляемости и способствует развитию лихорадки. ИЛ-6 вызывает повышение выработки т. н. острофазовых белков – С-реактивного белка, амилоидного белка.

Олокизумаб эффективно блокирует работу ИЛ-6, что подтверждено результатами международной клинической программы CREDO, состоящей из 3 многоцентровых клинических исследований, – CREDO-1, CREDO-2, CREDO-3. Они проводились в 19 странах с участием 2,5 тыс. пациентов.

Так, например, в CREDO-1 олокизумаб прекрасно показал себя у пациентов, которые не ответили на метотрексат. В CREDO-2 его сравнивали с широко используемым в клинической практике генно-инженерным биологическим препаратом из группы ингибиторов ФНО-альфа – адалимумабом. Олокизумаб не только продемонстрировал не меньшую эффективность, чем у адалимумаба, но даже более высокую у пациентов с активным РА. Кстати, это подтвердили и результаты относительно недавно опубликованного большого метаанализа с включением почти 5 тыс. больных РА. Они свидетельствуют о том, что эффективность олокизумаба выше, чем у адалимумаба.

Важные результаты были получены и в CREDO-3 – большом исследовании с участием почти 400 пациентов из разных стран. В него были включены больные РА с неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНО-альфа. Выяснилось, что олокизумаб эффективен у пациентов, не отвечающих на другие мощные генно-инженерные биологические препараты. При этом было показано, что олокизумаб в этой группе больных значительно уменьшает воспаление в суставах. И у этих пациентов олокизумаб способствовал быстрому и выраженному снижению уровня С-реактивного белка.

Таким образом, ревматологи видят большое количество достоинств у этого препарата, включая его безопасное применение у коморбидных пациентов. Ретроспективный анализ 2 групп пациентов с высокой и низкой коморбидностью показал отсутствие значимой разницы как в эффективности препарата, так и в частоте развития нежелательных явлений.

Для ревматологов это имеет очень большое значение, поскольку РА – это болезнь людей среднего и пожилого возраста, как правило, имеющих коморбидные диагнозы.

Также заслуживает внимания еще одно, дополнительное исследование CREDO-4, которое было призвано оценить введение олокизумаба при длительном лечении больных РА. Было показано, что эффект, развившийся в первые 6 мес. лечения этим препаратом, сохранялся и в дальнейшем, причем без появления новых нежелательных явлений.

Совсем небольшая доля пациентов прекратила лечение в силу разных причин.

И конечно, для ревматологов, как и для других врачей, очень важен аспект взаимозаменяемости препаратов. В этом плане олокизумаб тоже хорошо себя проявил. Клиническая практика показала, что перевод пациентов на олокизумаб с другого препарата, влияющего на ИЛ-6, не вызывал нарастания активности РА. Такая взаимозаменяемость очень важна сегодня, когда доставка пациенту импортного лекарства, которым он лечится, осложнилась и может задерживаться. Олокизумаб прекрасно заменяет такой препарат, что позволяет не прерывать терапию. Здесь также важно отметить удобный для пациентов режим введения – 1 раз каждые 4 нед.

Таким образом, мы имеем очень мощное лекарственное средство, которое прекрасно работает и хорошо переносится, позволяя поддерживать ремиссию и низкую активность РА.

– Олокизумаб (Артлегия) – российский препарат. Насколько важно появление отечественных разработок для повышения доступности лечения РА в нашей стране? Нет ли предубеждения против отечественных продуктов?

– Олокизумаб действительно разработан и производится в России, причем на одном из крупнейших фармацевтических предприятий страны, не уступающих зарубежным заводам по возможностям выпуска генно-инженерных биологических препаратов. В сегодняшних реалиях, когда доставка и своевременное получение импортных препаратов в любой момент может оказаться под вопросом, появление такой отечественной разработки для нас, ревматологов, – это просто еще один подарок XXI века.

С другой стороны, я уже говорила о клинических исследованиях этого лекарственного средства – все они выполнены на уровне последних международных стандартов, на достаточно большом количестве пациентов, в 19 странах: его эффективность и безопасность доказана. При этом статьи по препарату приняты и опубликованы в ведущих международных изданиях. Мы можем гордиться такой отечественной разработкой, достойной любого требовательного потребителя, включая международное здравоохранение. Что касается отношения врачей к отечественным продуктам, то наши ревматологи умеют оценивать достоинства и недостатки любого препарата. Олокизумаб, эффективность которого оценивалась и за рубежом в европейской когорте больных, и в азиатской когорте больных, и, как упоминалось выше, в международных программах CREDO, был по достоинству оценен ревматологами РФ. Еще раз хочется подчеркнуть, что в настоящее время в России созданы очень мощные фармацевтические предприятия, способные производить генно-инженерные биологические препараты

Беседовала Ирина Широкова