

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-3-36-39>
УДК 617.723-002

Оценка эффективности различных методов лечения увеита, ассоциированного с анкилозирующим спондилитом

И.Ю. Разумова, А.А. Годзенко

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Ретроспективно оценить влияние комбинированной терапии сульфасалазином (СС) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), монотерапии НПВП и терапии ингибиторами фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) на частоту обострений увеита при анкилозирующем спондилите (АС).

Материал и методы. В ретроспективный анализ включены 159 пациентов с увеитом, ассоциированным с АС. Все больные имели на протяжении болезни 1 и более обострений увеита в год. У 49 пациентов оценивали частоту обострений увеита на фоне комбинированной терапии СС и НПВП, у 62 – на фоне монотерапии НПВП и у 48 – на фоне ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α).

Результаты. 49 пациентов из 159 получали комбинированную терапию СС и НПВП, продолжительностью в среднем $3,9 \pm 2,28$ лет; у 43 пациентов из 49 было не более трех эпизодов увеита в год, у

6 – на фоне этого лечения отмечали свыше 3 эпизодов увеита в год. 62 пациента принимали только НПВП, продолжительность которой в среднем составила $7,2 \pm 6,4$ лет; у 9 из них средняя частота обострений увеита – более трех атак в год, у 53 – не более трех атак в год. Из 48 пациентов, имевших более 1 эпизода увеита в год и получавших ингибиторы ФНО- α не менее 1 года, 25 пациентов получали инфликсимаб, 15 – адалимумаб, 11 – этанерцепт.

Заключение. Комбинированная терапия СС и НПВП существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных АС с часто рецидивирующим течением увеита (свыше трех раз в год), но достоверно снижает частоту обострений у пациентов с нетяжелым течением (не более 3 атак в год). В случаях тяжелого, часто рецидивирующего течения увеита показано назначение ингибиторов ФНО- α .

Ключевые слова: увеит, сульфасалазин, НПВП, ингибиторы ФНО- α , анкилозирующий спондилит. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;3:36–39.

ABSTRACT

Assessment of the effectiveness of various methods of treatment of uveitis associated with ankylosing spondylitis

I.YU. Razumova, A.A. Godzenko

Research institute of Eye Disease, Moscow

Purpose: to use retrospective analysis to compare the effect of combination therapy of Sulfasalazine (SS) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to NSAIDs mono-therapy and inhibitors of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) on exacerbation rate of uveitis associated with ankylosing spondylitis (AS).

Material and methods. 159 patients with uveitis associated with AS were included in the retrospective analysis. During the disease duration, all patients had at least one exacerbation event per year. Among them, 49 were receiving combination therapy of SS and NSAIDs, the average duration of treatment was $3,9 \pm 2,28$ years. 62 – NSAIDs mono-therapy, the average duration of treatment was $7,2 \pm 6,4$ years, and 48 – TNF- α inhibitors at least 1 year.

Results. 43 patients of the 49 that were receiving SS and NSAIDs combination therapy had 3 or less acute uveitis episodes per year, 6

patients – more than 3 episodes. 62 patients were receiving only NSAIDs during the observation period; among them 9 had on the average more than 3 acute uveitis episodes per year, 53 – 3 or less episodes. Among the 48 patients who had more than one acute uveitis episode per year and were treated with TNF- α inhibitors for at least one year, 25 were receiving infliximab, 15 – adalimumab, 11 – etanercept.

Conclusion. Combination therapy of SS and NSAIDs does not significantly affect the exacerbation rate of uveitis in patients with AS who have frequent acute episodes (more than 3 times a year), but significantly reduces the exacerbation rate in patients with mild uveitis (3 or less acute episodes a year). TNF- α inhibitors can be recommended for cases with severe uveitis with high exacerbation rate.

Key words: uveitis, Sulfasalazine, NSAIDs, TNF- α inhibitors, ankylosing spondylitis. ■

Point of View. East – West. 2020;3:36–39.

Лечение увеита у больных анкилозирующим спондилитом (АС) требует совместных усилий офтальмологов и ревматологов. Офтальмологу принадлежит приоритетная роль в классифика-

ции увеита на основании анатомической локализации воспаления, характера начала и течения болезни, наличия осложнений, а также морфологических особенностей, свойственных тем или иным формам уве-

ита. Правильная оценка этих параметров ревматологом в совокупности с данными лабораторных и инструментальных исследований помогает не только в установке нозологической принадлежности увеи-

та, но и в оценке тяжести заболевания и, следовательно, своевременная адекватная терапия.

Примерно у 25% больных АС увеит протекает с частыми рецидивами: более двух обострений в год и более десяти – на протяжении болезни, а у 1/3 больных развиваются осложнения, приводящие к снижению зрения, причем развитие их коррелирует с частотой обострений увеита [1]. Поэтому предотвращение повторных эпизодов увеита является важной задачей в стратегии лечения АС.

Эффективным методом воздействия на увеит при АС является терапия ингибиторами фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α). Эти препараты не только существенно уменьшают симптомы АС, но и достоверно снижают частоту обострений увеита [2-6]. Однако широкое применение ингибиторов ФНО- α ограничено необходимостью тщательной оценки состояния пациента для исключения латентнопротекающих инфекций, что требует поиска более доступных терапевтических опций для воздействия на увеит при АС и, в первую очередь, оценки эффективности стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

При затяжном и рецидивирующем течении увеита в схему лечения, как правило, добавляют противовоспалительные препараты системного действия: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП). НПВП являются препаратами первого ряда при лечении пациентов с увеитами, ассоциированными с АС. Среди БПВП в комплексном лечении увеита при АС чаще других применяют сульфасалазин (СС). Немногочисленные данные исследований показывают, что длительный прием СС достоверно снижает воспалительный процесс в глазу, а также свидетельствуют о способности этого препарата предотвращать рецидивы увеита. Однако оба исследования [7, 8], на которые обычно ссылаются, проведены на небольших группах больных.

В связи с этим представляется важным оценить реальный вклад СС, НПВП и ингибиторов ФНО- α в предотвращение обострений увеита у больных АС.

ЦЕЛЬ

Ретроспективно оценить эффективность комбинированной терапии СС и НПВП с монотерапией НПВП и ингибиторами ФНО- α на частоту обострений увеита при АС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование были включены 159 пациентов с увеитом, ассоциированным с АС. По поводу увеита всех пациентов наблюдали в ФГБНУ «НИИГБ», а по поводу АС – в НИИР им В.А. Насоновой. Все пациенты соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям диагноза АС и имели в анамнезе по крайней мере один эпизод увеита [9].

Средний возраст больных составил $42,4 \pm 16,3$ года. Средняя продолжительность АС – $18,9 \pm 13,5$ лет. 49 человек получали комбинированную терапию, включавшую СС (2 г/сут.) и НПВП, не менее года. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила $3,9 \pm 2,3$ года. У 6 из 49 пациентов на фоне этого лечения было часто рецидивирующее течение увеита – более 3 эпизодов в год.

Только НПВП на протяжении всего периода наблюдения принимали 62 пациента; продолжительность лечения составила в среднем $7,2 \pm 6,4$ лет. У 9 из них частота увеита в среднем составила более 3 атак в год, у 53 – не более трех. Из 49 пациентов, получавших комбинированную терапию НПВП и СС, 23 человека до назначения последнего ≥ 1 года принимали только НПВП, причем у 10 из них в этот период было течение с частыми рецидивами – более 3 эпизодов увеита в год, у 13 – не более трех.

В исследовании эффективности ингибиторов ФНО- α включены 48 пациентов, получавших лечение не менее года и имевших в анамнезе более 1 эпизода увеита: 25 пациентов получали инфликсимаб, 15 – адалимумаб и 11 – этанерцепт. Медиана числа обострений увеита в период до начала лечения ингибиторами ФНО- α составила 1 ($0,4-3$) [0,1; 12] в год для всех пациентов.

Наибольшим этот показатель был у пациентов, которым назначали адалимумаб – 1,75 ($1-4,5$) [0/2; 12] атак в год, наименьшим – в группе этанерцепта – 0,95 ($0,5-1,75$) [0,1; 3], до начала терапии инфликсимабом число обострений увеита было в среднем 1 ($0,2-2,75$) [0; 8] в год.

Для оценки эффективности лечения сравнивалась частота обострений увеита на фоне применения комбинированной терапии СС и НПВП и монотерапии НПВП, а также на фоне применения ингибиторов ФНО- α .

Статистическая обработка данных (определение средних величин и стандартного отклонения, достоверности различий) производили при помощи компьютерных программ Microsoft office Excel-2007 и Statistica-6 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее число обострений увеита для всей группы на фоне монотерапии НПВП составило $2,06 \pm 2,04$ в год, на фоне комбинированной терапии НПВП и СС меньше – $1,41 \pm 1,83$ в год, однако различия были недостоверны ($p=0,08$). Среди пациентов с частотой атак увеита не более 3 в год, среднее число обострений на фоне комбинированной терапии было достоверно меньше, чем на фоне монотерапии НПВП: $0,99 \pm 0,87$ и $1,37 \pm 0,91$ соответственно ($p=0,04$).

Среди пациентов с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 атак в год) среднее число обострений в год достоверно не различалось на фоне монотерапии НПВП и комбинированной терапии: $5,7 \pm 2,5$ и $5,5 \pm 2,7$ соответственно ($p=0,9$).

В подгруппе пациентов, получавших последовательно монотерапию НПВП и комбинированную терапию НПВП и СС, достоверное уменьшение частоты обострений увеита отмечено у 13 больных с исходной частотой атак не более 3 в год: с $1,92 \pm 0,96$ до $0,4 \pm 0,44$ ($p=0,00003$). У 10 человек с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 эпизодов увеита) снижения частоты обострений на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией не произошло:

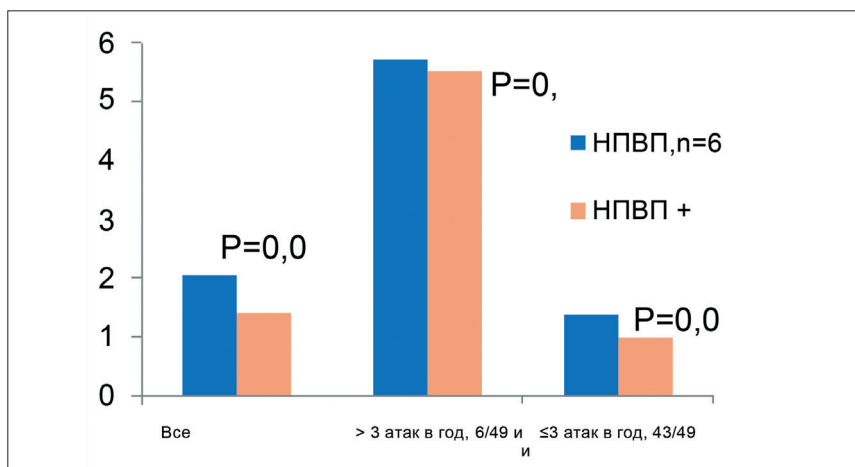


Рис. 1. Средняя частота атак увеита на фоне монотерапии НПВП в сравнении с комбинированной терапией НПВП и сульфасалазином

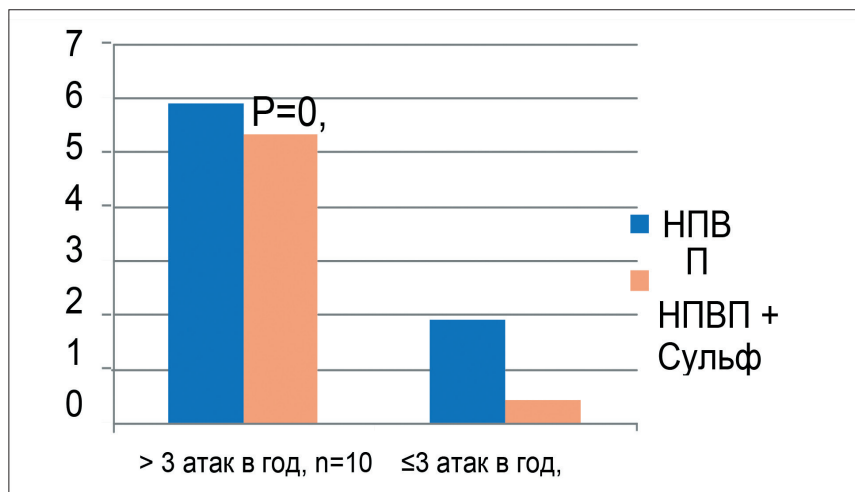


Рис. 2. Снижение частоты атак увеита у пациентов, последовательно получавших монотерапию НПВП и комбинированную терапию НПВП и сульфасалазином

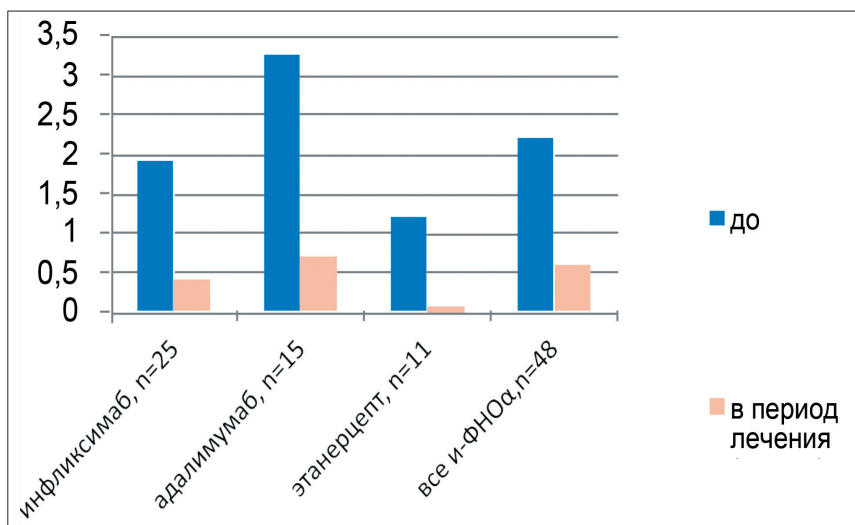


Рис. 3. Уменьшение частоты эпизодов увеита у больных АС на фоне лечения ингибиторами ФНОα

5,9±3,02 до 5,33±1,1 (p=0,6) (рис. 1, 2). У пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α, отмечено достоверное снижение числа обострений увеита (рис. 3).

Среднее число атак увеита (медиана для всех препаратов) на фоне лечения ингибиторами ФНО-α уменьшилось с 1 (0,4-3) [0,1; 12] до 0 (0-0,5) [0;- 8] в год, p=0,0007. Частота обострений увеита при использовании инфликсимаба снизилась с 1 (0,2-2,75) [0; 8] до 0,1 (0,- 0,8) [0; 3] в год, p=0,002. При использовании адалимумаба частота обострений снизилась с 1,75 (1- 4,4 [0,2; 12] до 0 (0-0,07) [0;-7] в год, p=0,04. При использовании этанерцепта – с 0,95 (0,5-1,75) [0,1; 3] до 0 (0- 0,07) [0; 0,6] в год, p=0,001. У 19 из 48 пациентов (40%) во время применения ингибиторов ФНО-α не отмечалось обострений увеита. Результаты анализа влияния различных препаратов на течение увеита позволили предложить алгоритм подхода к лечению рецидивирующего увеита, ассоциированного с АС (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная терапия СС и НПВП существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом с часто рецидивирующим его течением (более 3 атак в год), но достоверно снижает частоту обострений у пациентов с нетяжелым течением (не более трех атак в год). Основываясь на полученных нами результатах и данных литературы, можно рассматривать СС как компонент комплексной терапии больных с рецидивирующим увеитом, ассоциированным с АС. При этом в случаях тяжелого, часто рецидивирующего течения увеита показано назначение более активной терапии – ингибиторов ФНО-α, которые достоверно превосходят традиционную терапию по эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разумова И.Ю., Годзенко А.А., Воробьева О.К. Гусева И.А. Проспективное исследование увеита при спондилоартропатиях и их ассоциация с антигенами гисто-

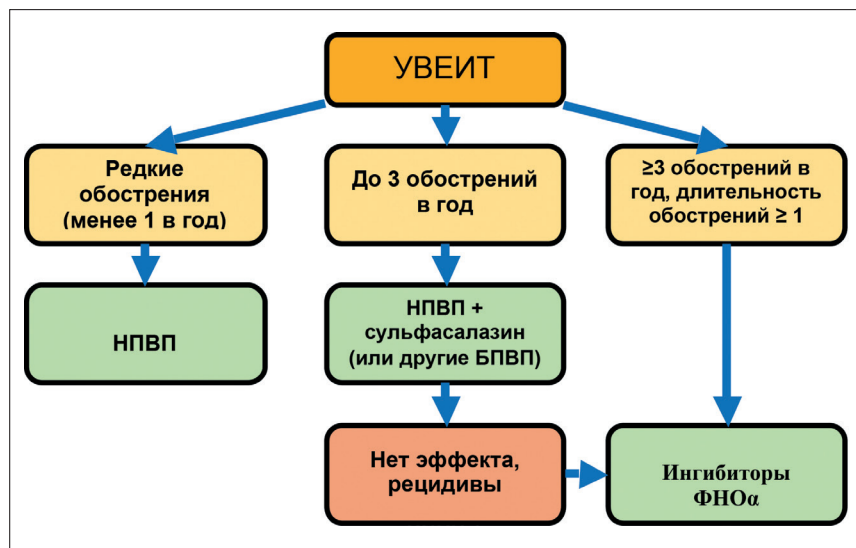


Рис. 4. Схема лечения увеита при АС

совместимости HLA-B27. Вестник офтальмологии. 2016; 132(4): 4-9.

2. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. Ann. Rheum.

Dis. 2009; 68(5): 696-701.

3. Taban M, Dupps WJ, Mandell B, Perez VL. Etanercept-associated inflammatory eye diseases: case report and review of the literature. Ocul. Immunol. Inflamm. 2006; 14(3): 145-150.

4. Coates LC, McConagle DG, Bennett AN et al. Uveitis and tumour necrosis factor

blockade in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 2008 May; 67(5): 729-730.

5. Van Denderen JC, Visman I, Nurmohamed M et al. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. J. Rheumatol. 2014; 41(9): 1843-1848.

6. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Разумова И.Ю. и др. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли – α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(1): 27-30.

7. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. Eye (Lond.). 2000; 14: 340-343.

8. Munos-Fernandes S, Hidalgo V, Fernandes-Melon J. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. J. Rheumatol. 2003; 30(6): 1277-1279.

9. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984; 27: 361-368.