

# РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

**проф. С.Ш.Ахмедханов**

# Ревматоидный артрит (РА)

## Определение

- Ревматоидный артрит - хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита и системным воспалительным поражением внутренних органов.

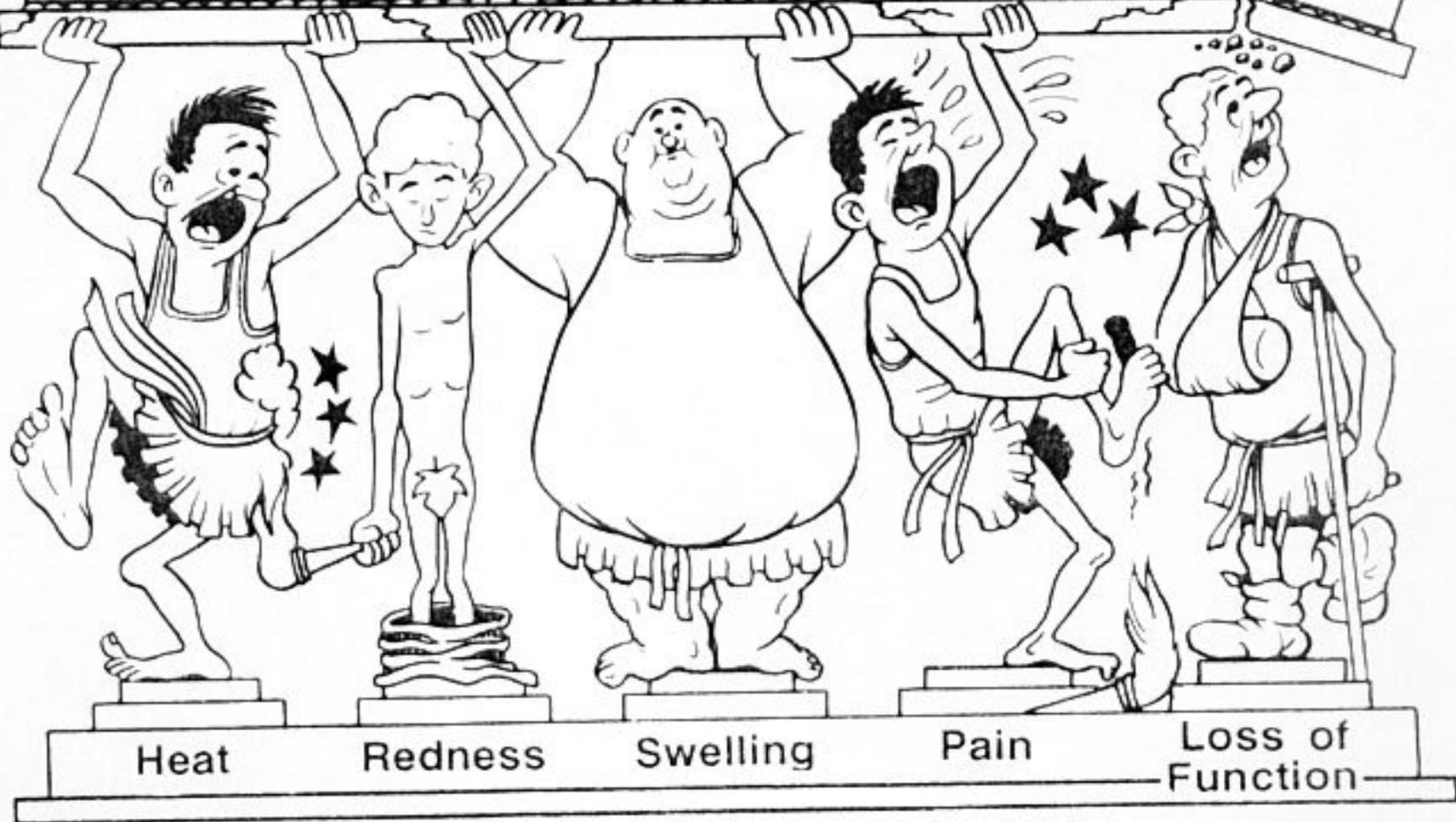
# Социальная значимость РА

- Ранняя инвалидизация больных РА, при отсутствии своевременно начатой активной терапии может наступать в первые 5 лет от дебюта болезни.
- После 10 лет болезни менее 50 % больных сохраняют трудоспособность и могут выполнять обычные повседневные действия.

# Основные звенья патогенеза ревматоидного артрита и возможности воздействия на них



# INFLAMMATION



# МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ

- M05 Серопозитивный ревматоидный артрит
- M06.0 Серонегативный ревматоидный артрит

# Ранняя фаза РА имеет фундаментальное клиническое и патофизиологическое значение

---

- **Максимальная активность процесса**
- **Максимально быстрое прогрессирование деструкции суставов**
- **Максимально быстрая потеря костной ткани (остеопороз)**

# Early Destruction in RA



<b>Длительность</b>	<b>Стадия</b>	<b>Диагноз</b>
<b>Первые 3-6 мес.</b>	<b>Ранняя</b>	<b>Недифференциро- ванный артрит</b>
<b>До 2 лет</b>	<b>Развернутая стадия</b>	<b>Ранний РА</b>
<b>Более 2 лет</b>	<b>Поздняя стадия</b>	<b>Поздний РА</b>

# Stages of RA

Недифференциро-  
ванный артрит

Intermediate RA

Late RA



# Обязательные лабораторные исследования

- Общий анализ крови, тромбоциты (1 раз в неделю).
- Двукратно: С-РБ, сиаловые кислоты, общий белок и фракции, общий анализ мочи.
- Однократно: биохимическое исследование (печеночные ферменты, билирубин, креатинин), РФ, исследование синовиальной жидкости.

# Обязательные клинические исследования

- Число болезненных суставов;
- Число припухших суставов;
- Общая оценка активности болезни врачом (по ВАШ);
- Общая оценка активности болезни пациентом (по ВАШ);
- Продолжительность утренней скованности (мин)
- Уровень боли, оцениваемый пациентом (по ВАШ);
- Определение функционального индекса по

# Обследование

- **Обязательные инструментальные исследования**
- Однократно: рентгенография суставов кистей и дистальных отделов стоп, ЭКГ, флюорография органов грудной клетки.
- **Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования** проводятся в зависимости от наличия сопутствующей патологии, наличия висцеропатий и осложнений медикаментозной терапии.
- **Консультации специалистов по показаниям**

# Диагностика

- Диагноз РА правомочен только при наличии, по крайней мере, 4 из 7 критериев.
- Критерии 1-4 должны присутствовать, по крайней мере, в течение 6 недель. Не исключаются больные с 2 клиническими диагнозами.

# Американская Коллегия Ревматологов,

1987г

Критерий	Проявление
1. Утренняя скованность	Утренняя скованность в (или вокруг) суставах продолжительностью минимум 1 час до максимального уменьшения
2. Артрит 3 или более суставных зон	Отек или выпот, по крайней мере, в 3 суставах, установленный врачом. Возможно поражение 14 суставных зон на правых и левых конечностях: <u>пястнофаланговые</u> , <u>проксимальные межфаланговые</u> , <u>запястные</u> , <u>локтевые</u> , <u>голеностопные</u> суставы.
3. Артрит суставов кистей	Отек, по крайней мере, одной суставной зоны запястья, <u>пястнофаланговых</u> , <u>проксимальных межфаланговых</u> суставов.
4. Симметричный артрит	Одномоментное поражение одинаковых суставных зон на обеих частях тела (двухстороннее поражение проксимальных <u>межфаланговых</u> , <u>пястнофаланговых</u> или <u>плюростефаланговых</u> суставов возможно без абсолютной симметрии)
5. Ревматоидные узелки	Подкожные узелки, локализующиеся на выступающих участках тела или разгибательных поверхностях или в окколосуставных участках, установленные врачом
6. Ревматоидный фактор в сыворотке крови	Обнаружение повышенной концентрации " <u>ревматоидного фактора</u> " в сыворотке любым методом, дающим положительные результаты не более, чем у 5% лиц в контроле.
7. Рентгенологические изменения	Рентгенологические изменения, типичные для РА в кистях и стопах, включающие эрозии или несомненную костную <u>декальцификацию</u> , локализующиеся или наиболее выраженные в пораженных суставах (только <u>остеоартритические</u> изменения не учитываются)

## Определение активности

Модифицированный индекс Wilke (Н.В. Чичасова, 2000)

Признак/ баллы	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Боль	нет	Непостоянная только при движении	При движении и в покое	Постоянная прерывающая сон
Длительность утренней скованности (мин)	0-15	15-30	35-120	>120
Кол-во болезненных суставов	0-1	2-5	6-10	>10
СОЭ мм/час	<20	20-30	30-45	>45
Кол-во баллов	0-1 баллов	2-3 баллов	4-6 баллов	7 и более
Степень активности	Нет	Слабая	Средняя	Выраженная

# Характеристика лечебных мероприятий

- **Задачи терапии**
- Уменьшение симптомов, включая недомогание, боли, отек и скованность суставов
- Предотвращение деструкции, нарушения функции и деформации суставов
- Сохранение качества жизни
- Достижение клинической ремиссии
- Увеличение продолжительности жизни

# Нефармакологические методы лечения

- Рекомендации по изменению стереотипа двигательной активности для профилактики прогрессирования деформации, лечебной физкультуре, санаторно-курортному лечению (только больным с минимальной активностью или в стадии ремиссии), применению ортопедических ортезов из термопластика, диетическому питанию.

# При РА не прогрессирующего течения (5-20% больных)

- А) Симптом – модифицирующая терапия.
- НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ:  
«Стандартные»: Диклофенак 50 мг 3 раза в сутки или Ибупрофен 400 - 600 мг 3-4 раза в сутки после приема пищи 3-4 недели, затем Диклофенак 25 мг 3 раза или Ибупрофен 400 мг 3-4 раза в сутки или ЦОГ-2 ингибиторы (при наличии факторов риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта): Мелоксикам 15 мг/сутки или Нимесулид 100 мг 2 раза в сутки или Целекоксиб 100-200 мг 2 раза в сутки.

# При РА не прогрессирующего течения (5-20% больных)

- Б) Болезнь – модифицирующая терапия: Хлорохин 0,25 или Гидроксихлорохин 0,2. 1 т на ночь (постоянно).
- В) При минимальной или умеренной активности – физиотерапия (особенно лазерное облучение пораженных суставов).

# При РА с умеренным прогрессированием

- А) Симптом – модифицирующая терапия.
- **НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ:**  
«Стандартные»: Диклофенак 50 мг 3 раза в сутки или Ибупрофен 400 - 600 мг 3-4 раза в сутки после приема пищи 3-4 недели, затем Диклофенак -25 мг 3 раза или Ибупрофен 400 мг 3-4 раза в сутки или ЦОГ-2 ингибиторы (при наличии факторов риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта): Мелоксикам 15 мг/сутки или Нимесулид 100 мг 2 раза в сутки или Целекоксиб 100-200 мг 2 раза в сутки.
- Глюкокортикостероидные препараты (при недостаточности или непереносимости НПВП, обязательно в сочетании с препаратами кальция и витамином D) Преднизолон 7,5 мг/сутки в один прием в ночные часы и/или внутрисуставно: Бетаметазон суспензия 7 мг по 1,0 мл в крупные суставы (в тазобедренные суставы не вводить!), по 0,5 в средние, по 0,3 мл в межфаланговые суставы 1 раз в 10 дней.

# При РА с умеренным прогрессированием

- **Б) Болезнь – модифицирующая терапия.**
- Метотрексат 7,5 - 15 мг в неделю: по 5 мг через 12 часов 2-3 дня в неделю в сочетании с Фолиевой кислотой 1 мг/день (кроме дня приема Метотрексата) или
- Натрия ауротиомалат внутримышечно по 10 мг 2 раза в неделю №3, по 20 мг 2 раза в неделю №3, с 7-й инъекции по 50-100 мг 1 раз в неделю до суммарной дозы 1,6-2 г. При отсутствии клинического эффекта лечение прекратить. В случае достижения клинического эффекта – переход на поддерживающие дозы 100 мг 1 раз в месяц.
- При наличии противопоказаний для назначения Метотрексата и Натрия ауротиомалата - Сульфасалазин 0,5 по 1т 4 раза в сутки 1,5 – 2 месяца с последующим переходом на поддерживающую дозу по 1т 2 раза в сутки.
- В) При минимальной или умеренной активности – физиотерапия (особенно лазерное облучение пораженных суставов).

# Критерии эффективности терапии

- Свидетельством эффективности терапии может быть улучшение обязательных параметров:
- А) Число болезненных суставов;
- Б) Число припухших суставов; и улучшение 3 из 5 следующих параметров:
- Общая оценка активности болезни врачом (по ВАШ);
- Общая оценка активности болезни пациентом (по ВАШ);
- Продолжительность утренней скованности;
- Уровень боли, оцениваемый пациентом (по ВАШ);
- СОЭ и концентрация С-реактивного белка (СРБ)
- Уменьшение оцениваемых параметров: менее, чем на 20% свидетельствует об отсутствии эффекта, 20% улучшение - минимальный эффект, 30-40% улучшение соответствует удовлетворительному эффекту, 50-60% улучшение - хорошему эффекту, 70% улучшение и более - очень хорошему эффекту.

# Основными целями лечения при РА являются

- купирование симптомов заболевания, достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни;
- торможение прогрессирования структурных изменений в суставах и соответствующих функциональных нарушений;
- улучшение качества жизни больных, сохранение трудоспособности.

# Основные цели лечения при РА

- Надо иметь в виду, что цели лечения могут существенно изменяться в зависимости от длительности болезни.
- На ранней стадии болезни, т. е. при длительности болезни 6–12 мес, достижение клинической ремиссии — вполне реальная задача, так же как и торможение развития эрозий в суставах.

# Основные цели лечения при РА

- На поздних стадиях РА длительная поддерживающая базисная терапия может использоваться для вторичной профилактики осложнений болезни, таких как системные проявления (васкулит и др.), вторичный амилоидоз.
- При далеко зашедшем РА возрастает роль реабилитационных мероприятий, ортопедической хирургии.

## Стратегия «Treat to target» – «Лечение до достижения цели»

- На сегодняшний день в основе **терапии РА** лежит международная инициатива Treat to Target (T2T) — лечение до достижения цели.
- Эти положения были приняты в марте 2009 г., в их разработке приняли участие 60 экспертов из 25 стран Европы, Северной и Латинской Америки, Японии и Австралии, а также представители пациентов.

# Стратегия «Treat to target»

## – «Лечение до достижения цели»

1. **Первичная цель лечения РА – достижение состояния клинической ремиссии.** До тех пор, пока не будет достигнута цель лечения, пересмотр лекарственной терапии необходимо осуществлять **не реже 1 раза в 3 мес.**
2. Необходимо регулярно оценивать и документировать данные об активности заболевания: **у пациентов с умеренной/высокой степенью активности – ежемесячно**, у пациентов со стойко низкой активностью или в состоянии ремиссии – реже (1 раз в 3–6 мес.).
3. В каждодневной клинической практике для принятия решений о лечении необходимо использовать валидированные комплексные показатели активности<sub>8</sub> заболевания. **включающие оценку состояния**

# Стратегия «Treat to target»

## – «Лечение до достижения цели»

1. На выбор (комплексного) показателя активности заболевания и целевых параметров могут повлиять сопутствующие заболевания, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с приемом лекарственных препаратов.
2. Пациент должен быть в достаточной степени информирован о цели лечения и запланированной **стратегии** для достижения этой цели под наблюдением ревматолога.

# Под ремиссией РА подразумевается:

- **сохранение пяти из шести следующих признаков в течение не менее 2 месяцев:**
  1. утренняя скованность менее 15 мин.,
  2. отсутствие болей в суставах,
  3. отсутствие болей в суставах при движении,
  4. отсутствие припухлости суставов,
  5. СОЭ <30 мм/ч у женщин и <20 мм/ч у мужчин (по критериям ACR); **(не менее 20 мм/ч для женщин и 15 мм/ч для мужчин)**-(по критериям EULAR).
  6. значение индекса DAS28 <2,8 (по критериям EULAR).

# Критерии эффективности терапии

## ***Успешная терапия:***

- снижение на 20% числа припухших суставов
- снижение на 20% лабораторных показателей (СОЭ, СРБ)
- **О хорошем эффекте** того или иного препарата говорят при снижении данных параметров более чем на 50% от исходного, **очень хорошем эффекте** – на 70%.

## ***Неэффективная терапия***

- определяется, как отсутствие положительной динамики вышеперечисленных показателей через 12 нед. (3 мес.) лечения.

# НПВП

- НПВП являются препаратами выбора для стартовой терапии артритов.
- Они активно уменьшают интенсивность боли в суставах, длительность и выраженность утренней скованности, а также улучшают функциональную способность опорно-двигательного аппарата.

# НПВП

- В эквивалентных дозах НПВП не различаются по эффективности, но отличаются по переносимости, в связи с чем необходим индивидуальный подбор препаратов.
- **Эффект лечения оценивается в течение 7-14 дней, при отсутствии эффекта ставится вопрос о смене НПВП.**
- Применять НПВП необходимо с учетом факторов риска, гастроинтестинальных, кардиоваскулярных и почечных побочных эффектов. **Они должны обязательно сочетаться с базисной терапией.**

# Тактика НПВП

1. Начинать следует с:
  - препаратов с коротким периодом полувыведения
    - диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, нимесулид, флурбипрофен, этодолак,целекоксиб
  - минимальной эффективной дозы
2. Не следует назначать одновременно 2 и более различных НПВП
3. При достижении эффекта максимально снизить дозу препарата

# Классификация НПВП, принятая в России

---

- **Селективные ингибиторы ЦОГ-1**  
*Низкие дозы аспирина*
- **Неселективные ингибиторы ЦОГ-1/ЦОГ-2**  
*Большинство НПВП*
- **Селективные ингибиторы ЦОГ-2**  
*Мелоксикам (Мовалис)  
Нимесулид (Найз, Нимесил)  
Этодолак (Эльдерин)*
- **Специфические ингибиторы ЦОГ-2**  
*Целекоксиб (Целебрекс)  
Рофекоксиб (Виокс)  
Вальдекоксиб*

# Ингибиторы ЦОГ-2 и сосудистая патология

**Аспирин**

**ЦОГ-1**

**Тромбоксан**

**Простацикли**

**H**

**Эндотелиальная к-ка**

**Тромбоциты**

**Снижение частоты кардиоваскулярных осложнений**

**Ингибиторы ЦОГ-2**

**Тромбоксан**

**ЦОГ-2**

**Простацикли**

**H**

**Эндотелиальная к-ка**

**Увеличение частоты кардиоваскулярных осложнений?**



# Гастротоксичность НПВП

## Факторы риска:

- возраст старше 65 лет
- Курение, алкоголизм
- Семейный язвенный анамнез
- Прием ГКС, антикоагулянтов,  
одновременный прием двух НПВП

## Наиболее гастротоксичны:

- аспирин, индометацин, пироксикам

# Нефротоксичность НПВП

## Факторы риска:

- возраст старше 65 лет
- Цирроз печени
- Предшествующая почечная патология
- Длительный прием НПВП
- Сопутствующий прием диуретиков
- Снижение ОЦК

## Наиболее нефротоксичны:

- **индометацин, фенилбутазон**
- Причины: ухудшение почечного кровотока, задержка воды, отеки, гипертония, гиперкалиемия, рост креатинина
- «Анальгетическая» нефропатия - фенацетин

# Токсичность НПВП

Гематотоксичность – пиразолоны –  
апластическая анемия,  
агранулоцитоз

Гепатотоксичность – желтуха, гепатит

Коагулопатия – торможение синтеза  
протромбина – кровотечения из ЖКТ

Бронхоспазм – у больных  
бронхиальной астмой

Аллергия – анафилактический шок,  
отек Квинке, аллергический нефрит

К наиболее часто применяющимся при ревматоидном артрите НПВП относятся:

- диклофенак (50–150 мг/сут);
- нимесулид (200–400 мг/сут);
- целекоксиб (200–400 мг/сут);
- мелоксикам (7,5–15 мг/сут);
- ибупрофен (800–2400 мг/сут);
- лорноксикам (8–12 мг/сут).

Заболевания	Рекомендуется	Не рекомендуется
<b>Язва желудка и язва 12 перстной кишки (15-50%)</b>	Селективные НПВП - целекоксиб или неселективные + ИПП	Неселективные НПВП
<b>НПВП энтеропатия (у 40-70%)</b>	Целекоксиб 100 –1-2 раза (до 400 мг в сутки)	Неселективные НПВП
<b>Поражения почек (1-5%)</b>	Целекоксиб	Наиболее часто <b><u>индометацин</u></b>

# Профилактика поражения ЖКТ при приеме НПВП

Заболевания	Эффективны
<b>Язва желудка</b>	Фамотидин 80 мг сутки При отсутствии Хеликобактер Мизопростол 200 мг х 4 раза в сутки. эффективнее ИПП При наличии хеликобактер - ИПП При наличии язвы -до 12 недель
<b>Язва 12 перстной кишки</b>	Блокаторы H2 рецепторов гистамина Мизопростол 200 мг х 4 раза в сутки ИПП Препараты висмута При наличии язвы- Не менее 4 недель
<b>НПВП энтеропатия</b>	Сульфасалазин Препараты висмута Мизопростол

Обследование	Частота обследования
Общий анализ крови	1 раз в месяц
Общий анализ мочи	
Функциональные пробы печени	1 раз в 3 мес
Клиренс креатинина	
Анализ кала на скрытую кровь	

# Действие НПВП при РА

- НПВП обладают обезболивающим, противовоспалительным, жаропонижающим эффектом, но мало влияют на лабораторные показатели воспаления.
- В подавляющем большинстве случаев НПВП не способны как-либо заметно изменить течение заболевания.
- Их назначение в качестве единственного противоревматического средства при достоверном диагнозе РА в настоящее время считается ошибкой.

## **БПВП назначаются сразу после установления диагноза РА**

### **К базисным относят следующие группы препаратов:**

- цитостатики (метотрексат, лефлуномид, циклофосфамид),
- салазопрепараты (сульфосалазин, салазопиридазин),
- аминохинолиновые производные (плаквенил, гидроксихлорохин, иммард).

# Часто используемые для монотерапии БМАРП...

<b>Название молекулы</b>	<b>Название препарата</b>
<b>Гидрохлорохин</b>	<b>Плаквенил, Иммард</b>
<b>Метотрексат</b>	<b>Реуматрекс</b>
<b>Сульфасалазин</b>	<b>Азулфидин EN</b>
<b>Лефлуномид</b>	<b>Арава</b>

# **Метотрексат является «золотым» стандартом терапии при РА**

- Он также выступает в качестве основного компонента комбинированной терапии РА с использованием БПВП. Метотрексат рекомендуется применять в качестве первого БПВП при раннем РА.**
- При этом заболевании монотерапия метотрексатом не уступает по своей эффективности монотерапии ингибиторами (ФНО)-а**

# Метотрексат

При назначении **метотрексата** как базисного препарата нужно придерживаться следующих условий:

- начальная доза 10 мг\нед, оценка эффективности действия проводится каждые 4-6 недель.
- при неэффективности препарата доза увеличивается на 5-7,5 мг. Оценка эффективности также проводится через 4-6 недель
- максимальная доза метотрексата может быть доведена до 20 мг/нед.
- каждые 1,5-2 месяца осуществляется контроль общего анализа крови и подсчет числа тромбоцитов, функциональных проб печени (АЛТ и АСТ).

# Метотрексат

- При внутримышечном введении метотрексата его переносимость лучше, чем при пероральном приеме, а эффективность – выше.
- Более того, показано, что инъекционный метотрексат обеспечивает улучшение клинической картины у 60-70% пациентов, для которых пероральная терапия была неэффективной.

# Метотрексат

- При назначении метотрексата необходим прием фолиевой кислоты для уменьшения риска развития побочных эффектов (гастроэнтерологических и печеночных и вероятно цитопении).
- Фолиевая кислота в дозе 5-10 мг в неделю назначается через 24 часа после приема метотрексата.
- Доза фолиевой кислоты не должна превышать недельную дозу метотрексата.

## Метотрексат

Для уменьшения выраженности побочных эффектов рекомендуется

- избегать назначения ацетилсалициловой кислоты (и по возможности диклофенака),
- в день приема метотрексата заменять НПВП на глюкокортикоиды в низких дозах,
- уменьшить дозу НПВП до и/или после приема метотрексата,
- исключить прием алкоголя (увеличивает токсичность метотрексата) и веществ или пищевых продуктов, содержащих кофеин (снижает эффективность метотрексата)

# Лефлуноמיד

- Лефлуноמיד отличает начало эффекта (через 2-4 недели от начала лечения). Ожидаемый эффект развивается только к 3-му месяцу лечения.
- Терапия лефлуноמידом длительная, годами. Начальная доза 100 мг в течение 3 дней (насыщающая), затем по 20 мг ежедневно (поддерживающая). Возможен вариант начала терапии сразу с 20 мг, но в этом случае эффект наступает позднее.

# Важным компонентом лечения РА остаются глюкокортикоиды (ГК)

- при раннем РА низкие дозы ГК ( $\leq 7,5$  мг/сут. в пересчете на преднизолон) могут уменьшать рентгенологическое прогрессирование;
- при развернутом и позднем РА дозы ГК  $\leq 15$  мг/сут. способствуют снижению активности болезни;
- доза ГК может медленно снижаться по достижении успеха.

# Показанием к назначению стероидной терапии при РА являются:

1. ГК эффективны в качестве бридж–терапии (то есть при относительно кратковременном назначении в низких и средних дозах на период до развертывания действия БПВП либо при смене базисных препаратов);
2. генерализованный артрит с выраженным экссудативным компонентом, торпидный к терапии НПВП и локальным глюкокортикоидам,
3. неэффективность НПВП и БПВП, максимальная активность воспалительного процесса,
4. системные проявления заболевания (подкожные узлы, синдром Стилла и Фелти), другие проявления ревматоидного васкулита,
5. нежелательные явления проводимой терапии БПВП (например, фиброзирующий альвеолит).

# Локальная терапия глюкокортикоидами

## Показания:

1. воспалительный процесс в ограниченном числе суставов (моно-, олиго-артрит)
2. ярко выраженный артрит одного-двух суставов у больного с умеренным полиартритом
3. воспалительный процесс в периартикулярных тканях (тендиниты, тендовагиниты, бурситы, энтезиты)
4. плечелопаточный синдром, торпидный к терапии НПВП
5. противопоказания к системному применению глюкокортикоидов
6. малая эффективность других симптом-модифицирующих средств

**Повторные инъекции в один и тот же сустав возможны не чаще 3 раз в год.**

**Используют: дипроспан (флостерон), депо-медрол, кеналог.**

- Дипроспан является комбинированным препаратом, содержащим бетаметазона фосфат 2 мг (быстрорастворимую соль) и бетаметазона дипропионат 5 мг (медленнорастворимую соль).**
- Такая комбинация обеспечивает длительный терапевтический эффект -21-28 дней.**
- Положительным свойством дипропана является малая величина кристаллов, что предупреждает развитие вторичного кристаллического артрита.**

# Сульфасалазин

1. **Сульфасалазин** назначается лишь при нетяжелых формах РА. Наступление клинического эффекта сульфасалазина определяется в среднем через 1,5- 2 месяца.
2. Эффективная доза препарата составляет 2 г в сутки, которая достигается постепенным увеличением ее с 0,5 г в сутки.
3. Можно использовать у пациентов, которым противопоказано лечение метотрексатом.
4. Важный компонент комбинированной терапии (в первую очередь метотрексатом, лефлюномидом, сульфасалазином)

# Гидроксихлорохин ГХЛ (Иммард)

1. Дозы Иммарда - начальная 400-600 мг/д 4-12 недель, поддерживающая – 200-400 мг/д
2. Исследование биоэквивалентности подтвердило, что Иммард биоэквивалентен оригинальному препарату ГХЛ.
3. [Иммард одобрен US FDA ANDA](#)
4. Можно использовать у пациентов, которым противопоказано лечение метотрексатом, у больных с сопутствующим сахарным диабетом, хр. гепатитом В,С.
5. Важный компонент комбинированной терапии (в первую очередь метотрексатом, лефлюномидом, сульфасалазином)

# Гидроксихлорохин (Иммард)

## Моноterapia:

- Ранняя стадия РА, недифференцированный артрит
- Ранняя стадия при низкой активности и отсутствии признаков неблагоприятного прогноза
- Сочетание у больного РА с СД

## Комбинированная терапия:

- **Непереносимость или плохая переносимость МТХ**
- **Достижение ремиссии с последующей отменой МТХ**

# Иммард (Гидроксихлорохин)

- монотерапия - 63% пациентов ответили на терапию в первые 6 месяцев и у 12% восстановились функции суставов за 9 месяцев
- число пациентов, ответивших на терапию Иммардом, увеличивается при увеличении лечебной дозы.
- Иммард статистически значимо уменьшает симптомы при лечении серонегативного артрита
- Гидроксихлорохин обеспечивает значительное улучшение при синовитах, боли и физической нетрудоспособности на начальных этапах развития РА.

# Обследование при РА

1. **Общий анализ крови**
2. С-реактивный белок (СРБ),
3. Ревматоидный фактор (РФ)
4. Показатели функции печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, глутамилтрансфераза), креатинина, уровня электролитов в сыворотке (натрий, калий),
5. Общий белок с протеинограммой (альбумины,  $\alpha_1$  —,  $\alpha_2$  —,  $\beta$  —,  $\gamma$  — глобулины- для определения активности РА),
6. Общий анализ мочи
7. Анализ кала на скрытую кровь
8. Исследование маркеров вирусов гепатита В, С и ВИЧ
9. **АЦЦП - антитела к циклическому цитруллиновому пептиду**  
Особенно важно определение АЦЦП у серонегативных по РФ больных
10. Проба Манту, Диаскин-тест
11. Консультация окулиста

# Рентгенологическое исследование суставов

- **Не зависимо от того, какие суставы поражены,** в обязательном порядке проводится рентгенография двух кистей с захватом лучезапястных суставов и стоп с захватом голеностопных суставов в прямой проекции.
- **Рентгенография должна проводиться ежегодно в течение первых 3 лет болезни — контроль за течением болезни и эффективности базисной терапии.**

# УЗИ и МРТ суставов при РА

- В то же время, характерные изменения на рентгене в большинстве случаев формируются только через 1-2 года от начала заболевания. **Поэтому при раннем РА актуальны УЗИ и МРТ суставов**, позволяющие увидеть те изменения, которые на рентгенограмме еще не видны (первый год заболевания).
- **По УЗИ суставов определяется субклинический синовит**, костные эрозии, не обнаруживаемые при стандартном рентгенологическом исследовании, изменения связочного аппарата.
- **МРТ выявляет синовит, тендосиновит, костный отек, эрозии костной** ткани, которые также не видны на рентгене.

## Руководство АКР (2008) начинающим терапию не биологическими БМАРП рекомендует

1. Проводить обследование на вирусный гепатит В и С пациентам при назначении Лефлюномида и Метотрексата
2. Вакцинация против пневмококковой инфекции и противогриппозную вакцинацию рекомендована пациентам, начинающим лечение Лефлуномидом, Метотрексатом и Сульфасалазином\*
3. Вакцинация не требуется до начала лечения препаратами ГХЛ (плаквенил, иммард)

\*Ann Rheum 2006; 65, 191-4

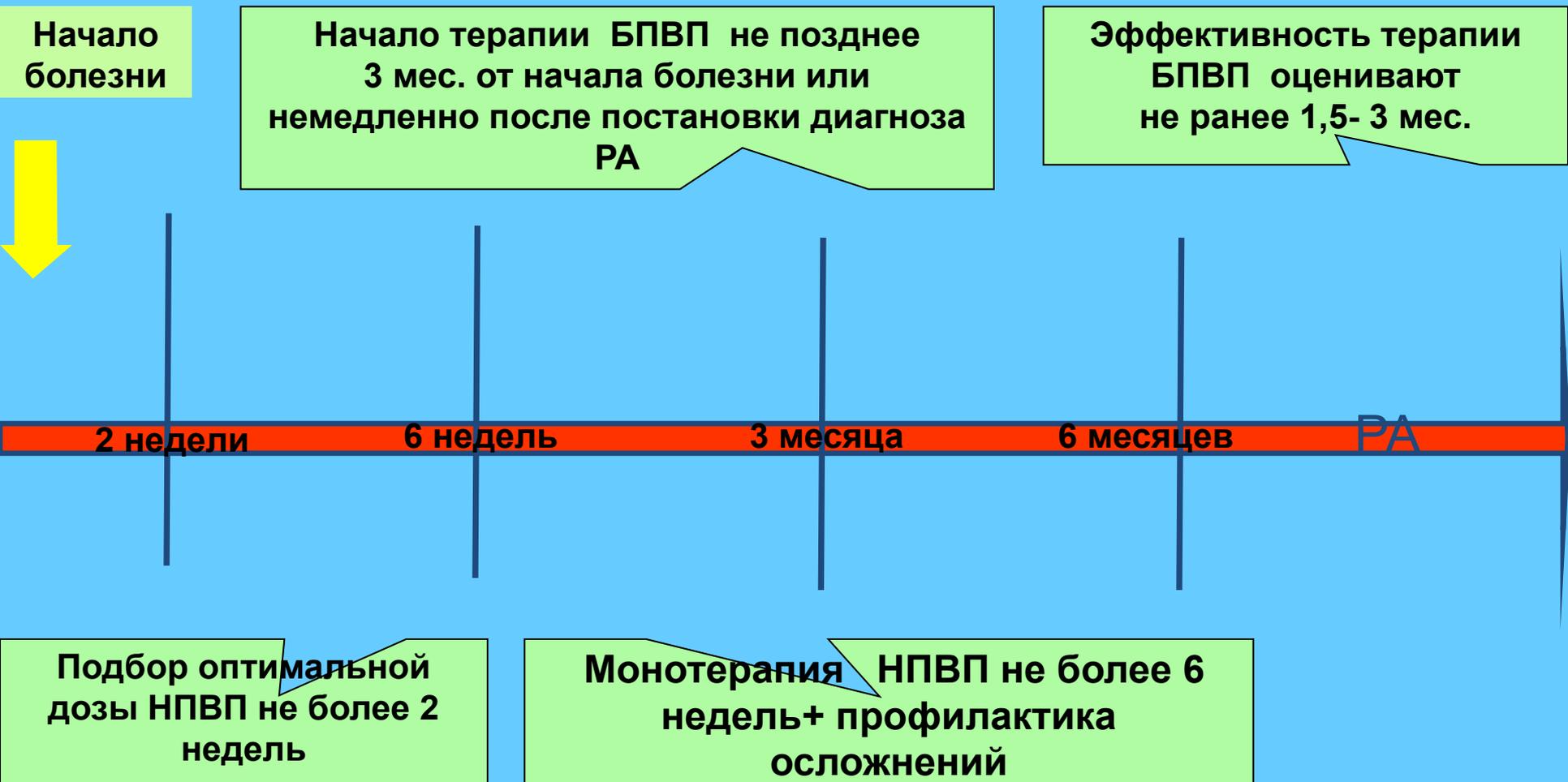
\*Rheumatology 2006 ; 45:106-11

\*Clin infe Disease 2003:34:147-43

# Базисная терапия ревматоидного артрита

- БПВП ( базисные препараты, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты) являются главным компонентом лечения РА
- **Особенно важно** максимально быстрое назначение БПВП на ранней стадии, когда имеется ограниченный период времени для достижения наилучших отдаленных результатов — так называемое **«терапевтическое окно»**

# Этапы оптимального лечения «раннего» РА



# Важность настойчивого лечения ревматоидного артрита

Достоверные рентгенологические определяемые повреждения могут быть выявлены у пациентов в **первые 2 года** от начала ревматоидного артрита



Возможность контроля  
активности процесса

**Таблица «Базисные»  
противовоспалительные препараты – I**

<b>Препарат</b>	<b>Время развития эффекта</b>	<b>Общепринятая доза</b>
Гидроксихлорохин	2–6 мес	200 мг в день
Сульфасалазин	1–2 мес	1000 мг 2–3 раза в день
Метотрексат	1–2 мес	7,5–20 мг в неделю п/о или в/м
Лефлюномид	4–12 недель	10–20 мг в день
Азатиоприн	2–3 мес	50–150 мг в день
D–пеницилламин	3–6 мес	250–750 мг в день
Соли золота	3–6 мес	25–50 мг каждые 2–4 недели, в/м
	4–6 мес	3 мг 2 раза в день, п/о
Циклоспорин А	2–4 мес	2,5–4 мг/кг в день

# Контроль эффективности терапии

- В связи с тем, что эрозивный процесс может развиваться даже при низкой воспалительной активности, помимо оценки активности болезни и ответа на терапию обязательно применяется рентгенография суставов.
- Прогрессирование деструктивных изменений в суставах оценивают путем стандартной рентгенографии кистей и стоп с использованием рентгенологической классификации стадий ревматоидного артрита, количественных методик по индексам Sharp и Larsen.

# Контроль эффективности терапии

Метод	Периодичность
Опрос, физикальный осмотр	При каждом визите (не реже 1 раза в 3 мес)
Клиническое исследование суставов, оценка функциональной способности больного	1 раз в 3 мес
Клинический и биохимический анализ крови, определение СОЭ и СРБ, общий анализ мочи	При первичном назначении БПВП и/или глюкокортикостероидов зависит от схемы мониторинга препарата. При стабильных дозировках препаратов 1 раз в 3 мес
Рентгенография кистей и стоп	Ежегодно
Рентгенография грудной клетки	Ежегодно

# Монотерапия БПВП

- В связи с медленным развитием клинического эффекта назначение БПВП на сроки менее 6 мес не рекомендуется.
- Длительность лечения определяется индивидуально, типичная продолжительность «курса» лечения одним препаратом (в случае удовлетворительного ответа на терапию) составляет 2–3 года и более.
- Большинство клинических рекомендаций подразумевают неопределенно долгое применение поддерживающих дозировок БПВП для сохранения достигнутого улучшения.

# **Эффективность лечения РА**

**Вероятность развития деструктивных изменений в суставах в первые два года болезни составляет около 70%, а назначение адекватной противоревматической терапии может существенно затормозить этот процесс.**

Существуют следующие пути преодоления резистентности к терапии:

- назначение биологических препаратов (инфликсимаб, ритуксимаб);
- назначение глюкокортикостероидов;
- применение комбинированной базисной терапии;

# КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

При недостаточной эффективности монотерапии каким-либо базисным препаратом может быть избрана схема комбинированной базисной терапии, т. е. сочетания двух-трех БПВП.

# Комбинированная терапия

## РА

Наиболее хорошо зарекомендовали себя следующие сочетания:

- метотрексат + лефлуномид;
- метотрексат + циклоспорин;
- метотрексат + сульфасалазин;
- метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин (иммард)

## Комбинация ГХС+МТ+ СС обеспечивает на 37-44% лучший ответ на терапию по сравнению с монотерапией СС и МТ.

- **Дизайн:** Двойное слепое исследование 102 человек с РА
- **Терапия:** МТ в виде монотерапии 7,5-15 мг/нед.;  
Комбинация с СС 500 мг 1р/д;  
Комбинация с ГХС 200 мг 2р/д.
- **Продолжительность:** 2 года.



- **Результаты:** Иммард демонстрирует более 50% ответ на терапию по критериям АКР (77%) в комбинации с МТ и СС в сравнении с МТ (33%).

Руководство АКР 2008 предупреждает о

## Проблемах при использовании БМАРП

- Каждый из них токсичен, что требует определения исходных показателей и регулярных лабораторных исследований.

## АКР (2008) рекомендует проводить контроль токсичности БМАРП

Препараты	ОАК	Печеночные ферменты	Креатинин	Гепатит В и С	Офтальмологическое исследование
Метотрексат	✓	✓	✓	✓	
Лефлунамид	✓	✓	✓	✓	
Сульфасалазин	✓	✓	✓		
Гидроксихлорохин (Иммард)					✓ 1 раз в 5 лет

Для начала терапии **Иммардом** не требуется исходного исследования, в отличие от **Сульфасалазина**, **Метотрексата** и **Лефлунамида**.

# Анализ токсичности комбинированной терапии с БПВП

1. Сочетание МТХ с солями золота в/м или азатиоприном приводит к увеличению числа побочных эффектов в целом.
2. Для сочетаний МТХ + ССЗ или МТХ + ЛФ характерно увеличение числа нежелательных явлений с поражением желудочно-кишечного тракта.
3. Сочетание МТХ + ЛФ увеличивает риск повышения активности печеночных ферментов
4. **Единственная комбинация, для которой было установлено положительное соотношение польза/риск по сравнению с монотерапией МТХ, было сочетание МТХ + ССЗ + гидроксихлорохин (ГХХ)**

# Biologics

генно-инженерные биологические  
препараты (**ГИБП**)



# Что такое Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) ?

- Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – группа лекарственных препаратов, характеризующаяся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления и представляющая собой моноклональные антитела к иммунокомпетентным клеткам или провоспалительным цитокинам, гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие иммунокомпетентных клеток.

# Биологические препараты в лечении РА

- Для биологических препаратов характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов.
- Характерная черта биологических средств — потенцирование эффекта в сочетании с БПВП, в первую очередь с метотрексатом.

# К отрицательным сторонам биологической терапии

## ОТНОСЯТСЯ:

- угнетение противои инфекционного и (потенциально) противоопухолевого иммунитета;
- риск развития аллергических реакций
- риск индуцирования аутоиммунных синдромов, связанный с тем, что биологические препараты по химической структуре являются белками;
- **высокая стоимость лечения**

## Биологическая терапия ингибиторами ФНО и метотрексатом рекомендуется при:

1. Длительно (3-6 мес.) высокой активности болезни
2. Высокой активности в течение менее чем 3 мес. при **наличии признаков неблагоприятного прогноза**
3. При РА, лечение которого как минимум двумя стандартными БПВП в максимально рекомендуемых дозах (метотрексат по 15-20 мг/нед; сульфасалазин по 2 г/сут; лефлуномид по 20 мг/сут) было неэффективным **в течение 3 мес.**
4. Наличие противопоказаний к БПВП

# Признаки неблагоприятного прогноза:

1. выраженные функциональные нарушения
2. внесуставные проявления
3. положительный тест на РФ
4. положительный тест на АЦЦП
5. эрозии в суставах по данным рентгенографии

**Отсутствие эффекта («неприемлемая» активность болезни) которая определяется, как сочетание следующих признаков:**

- 5 и более припухших суставов
- увеличение СОЭ более 30 мм/ч
- СРБ более 20 мг/л

# ГИБП, зарегистрированные в России: четыре класса

I. Ингибиторы ФНО- $\alpha$	II. Анти-В-клеточный препарат	III. Ингибитор рецепторов ИЛ-6	IV. Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов
<p>1. Инфликсимаб (Ремикейд) – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО-<math>\alpha</math></p> <p>2. Адалимумаб (Хумира) – моноклональные антитела к ФНО-<math>\alpha</math> полностью идентичные человеческим</p>	<p>Ритуксимаб (Мабтера) – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов</p>	<p>Тоцилизумаб (Актепра) – гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к мембранной и растворимой формам ИЛ-6R</p>	<p>Абатацепт (Оренсия) – растворимая гибридная белковая молекула (внеклеточный домен CTLA4 человека + Fc-фрагмент IgG1)</p>

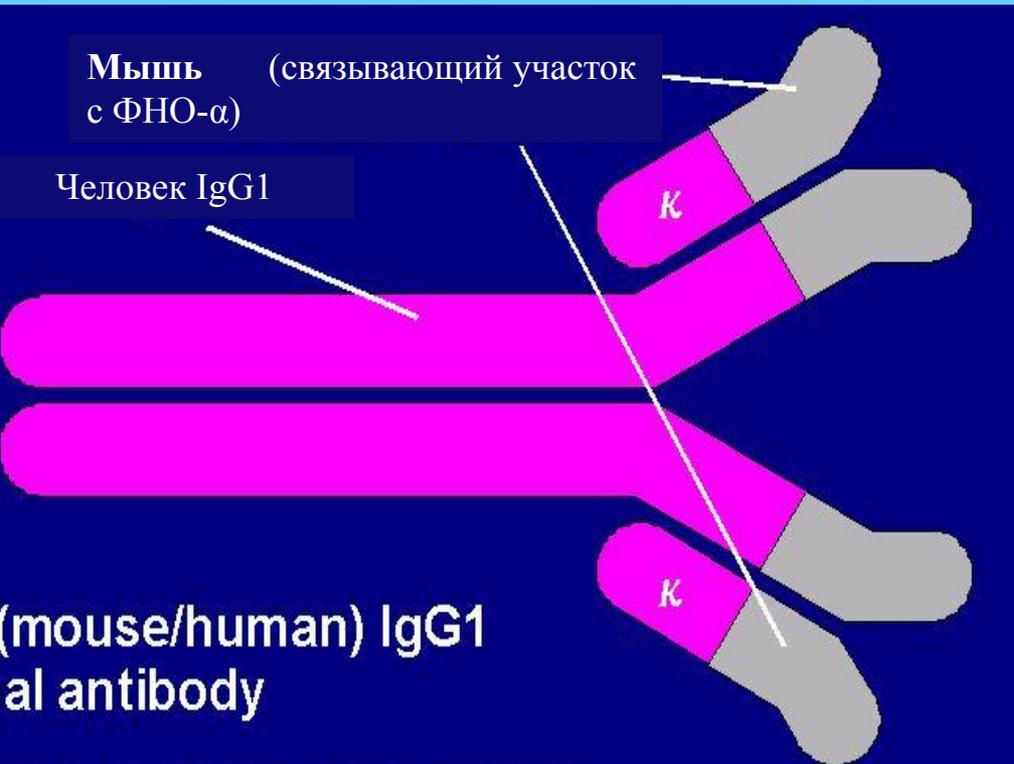
# 1.1. Инфликсимаб

- Представляет собой химерное (т.е. состоящее из разных типов белка) моноклональное антитело к ФНО- $\alpha$ .
- На 75% оно состоит из человеческого белка и на 25% – из мышиноного.

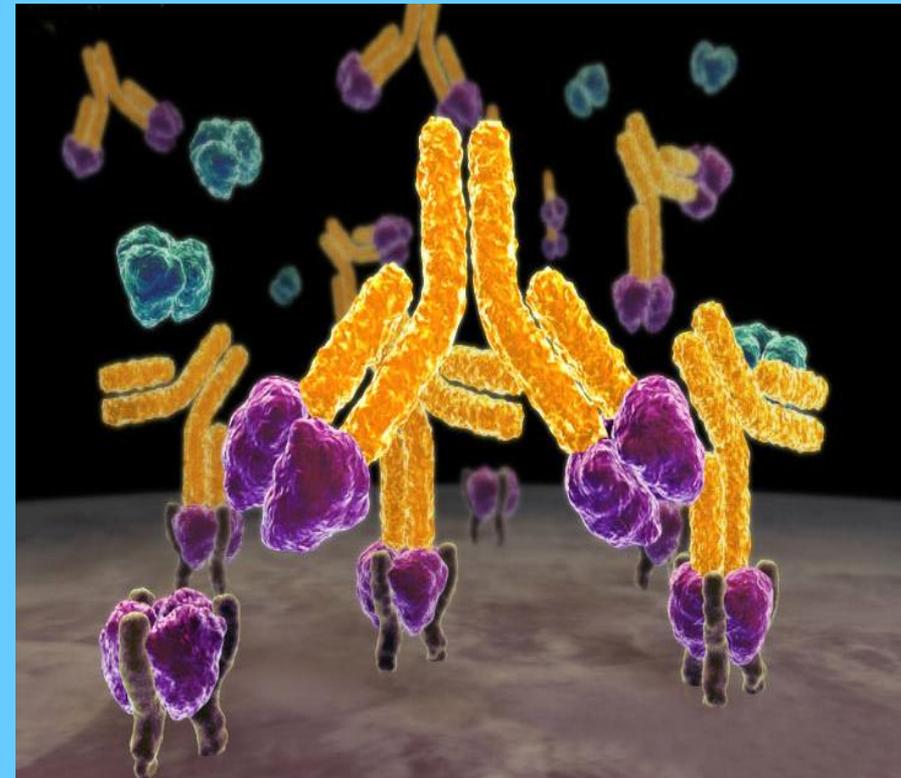
В нашей стране ремикейд (инфликсимаб) зарегистрирован с 2001 года

# Моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ (Infliximab, РЕМИКЕЙД) связываются с ФНО- $\alpha$ с высокой специфичностью и нейтрализуют растворимый и мембранный ФНО- $\alpha$

## Структура



## Механизм действия



# Как действуют ингибиторы ФНО- $\alpha$ ?

- Блокируя действие ФНО- $\alpha$ , который представляет собой провоспалительный цитокин с многообразным биологическим действием, они активно тормозят развитие аутоиммунных и воспалительных процессов, играющих важную роль в развитии РА.

# Профилактика тяжелых инфекций

- До начала лечения Инфликсимабом:
  - ✓ Рентгенография органов грудной клетки
  - ✓ Проба Манту
  - ✓ Анализ крови на ВИЧ, RW, гепатиты В, С
  - ✓ Исключение инфекции кожи, мочевой инфекции
- Тщательный сбор анамнеза перед каждой инфузией и клинический осмотр

**Наличие инфекции служит  
основанием для перерыва в лечении!!!**

# Инфликсимаб

- Инфликсимаб – форма выпуска флакон 100 мг 1 шт
- Препарат вводят внутривенно капельно, в течение не менее 2 часов, со скоростью не более 2 мл/мин
- При ревматоидном артрите доза инфликсимаба составляет **3 мг/кг**.

• Итого за год 14 флаконов, 7 инфузий (1,2,4,6,8,10,12

Мониторинг состояния пациента: за 15 минут до инфузии и во время нее проводить измерение  $t^{\circ}\text{C}$ , ЧДД, ЧСС, АД, оценку состояния кожных покровов.



Индукционный курс

Поддерживающий курс каждые 6-8 недель

# Причины замены одного антагониста ФНО на другой

Следует рассмотреть возможность замены одного антагониста ФНО на другой в следующих случаях:

- При отсутствии ответа на лечение  
→ *Первичная неэффективность*
- При снижении и исчезновении эффекта  
→ *Вторичная неэффективность (снижение эффективности)*

# 1-2. АДАЛИМУБАБ (ХУМИРА)

Полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО-а

**Дозировка:**

**п/к 1 раз каждые 2 недели в дозе 40 мг или 24 мг/м<sup>2</sup>**

**Адалимумаб - первый зарегистрированный в России представитель группы антагонистов ФНО-α, который может использоваться амбулаторно**

**Зарегистрирован в РФ в 2006 году**

# ХУМИРА

## Способ введения

- Подкожные инъекции
- Могут выполняться пациентом самостоятельно\* в домашних условиях
- Удобная форма введения
- Заранее заполненный шприц
- Создан специально для пациентов с функциональными нарушениями



\* В случае предварительного обучения технике инъекций

# Адалimumаб (ХУМИРА)

- Является единственным препаратом, влияющим на тяжелейшее, ранее некурабельное осложнение ювенильного РА - ревматоидный увеит, который в большинстве случаев приводит к полной потере зрения у детей.
- Адалimumаб индуцирует развитие ремиссии увеита, предотвращает прогрессирование дистрофических и склеротических изменений в глазном яблоке и развитие слепоты у детей.

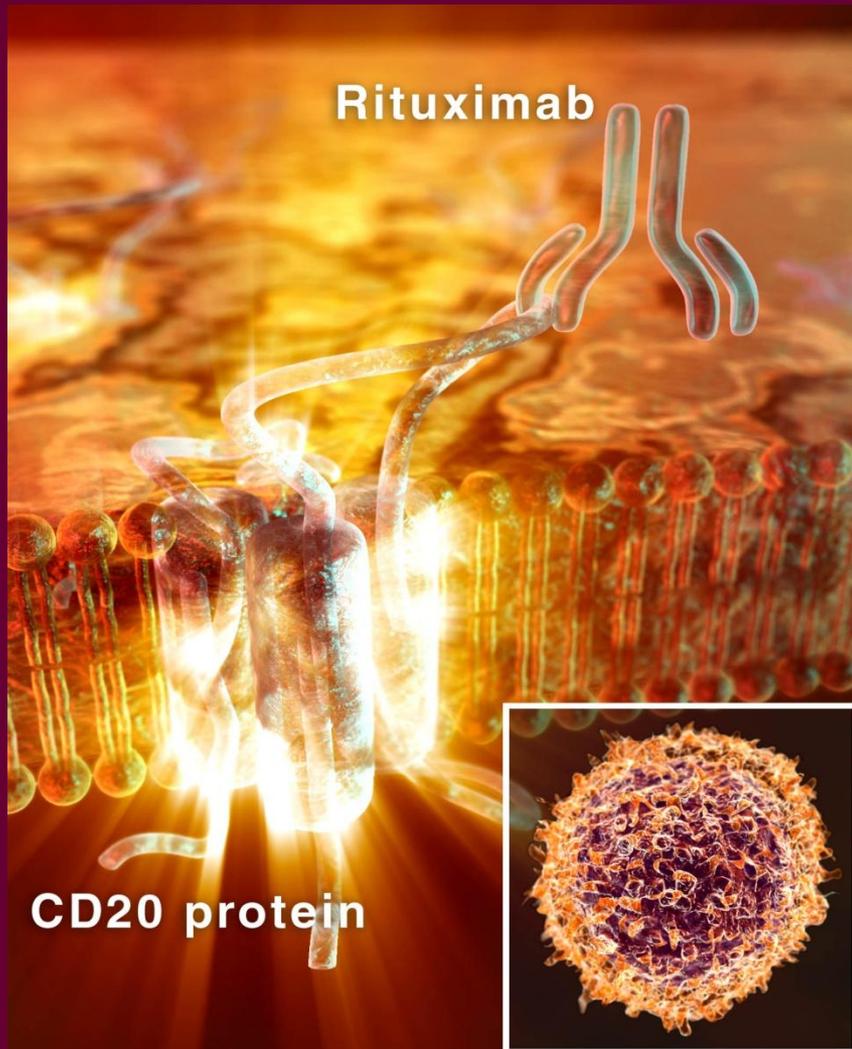
# Фармакотерапия РА биологическими агентами



## **2-1. Ритуксимаб МАБТЕРА**

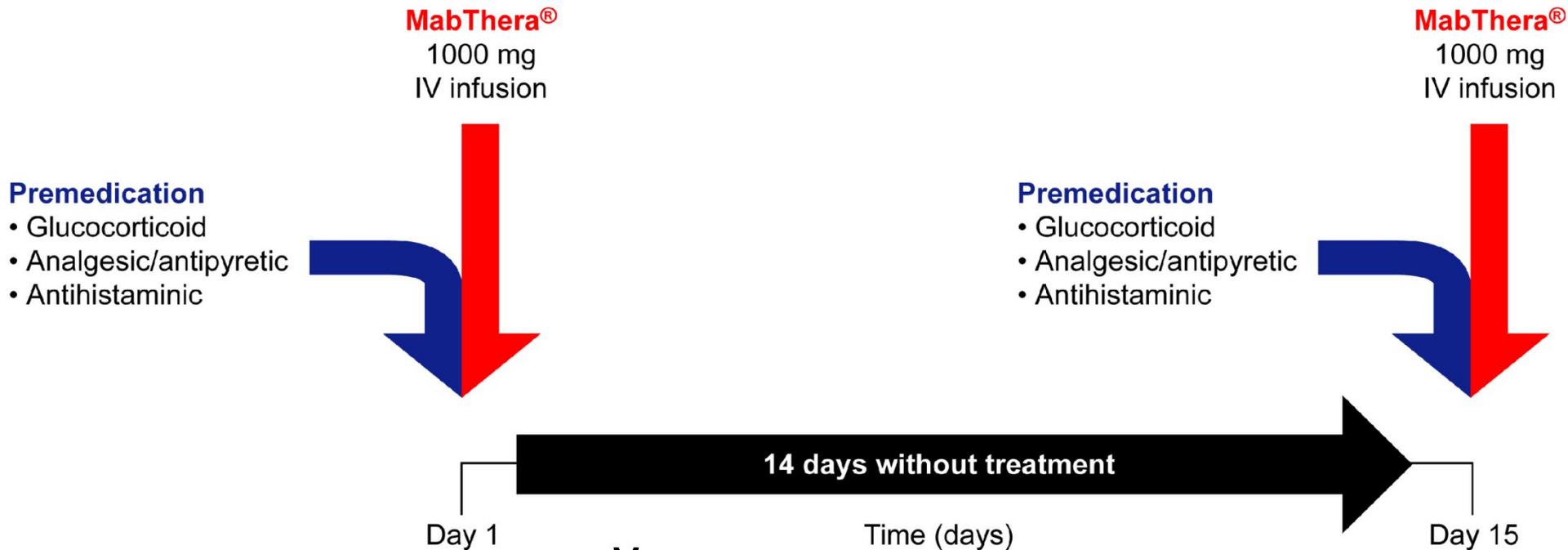
Разрешен к применению для лечения РА  
(FDA, 2006)

# Механизм действия ритуксимаба



- Ритуксимаб связывается с CD 20, что приводит к направленному сигналу в В-клетку и активации процессов апоптоза
- МабТера инициирует клеточно-опосредованную цитотоксичность через макрофаги и естественные клетки-киллеры

# Методики введения мабтеры



НАЧАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ЧЕРЕЗ 2 - 4  
МЕС

# 3.1. ТОЦИЛИЗУМАБ (Актемра)

Актемра является первым гуманизированным моноклональным антителом к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6).

*АКТЕМРА ингибирует интерлейкин-6 (ИЛ-6) – ключевой цитокин в синовиальной оболочке*

**В апреле 2009 г. АКТЕМРА** был зарегистрирован в России для лечения РА со средней или высокой степенью активности у взрослых в виде **монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом** или другими БПВП

АКТЕМРА – вводится 1 раз в 4 недели внутривенно капельно из расчета 8 мг/кг

Дозу рассчитывают с помощью следующей формулы:

**Масса тела пациента (кг) x 8 (мг/кг) = доза препарата АКТЕМРА® (мг)**

Для пациентов с массой тела менее 60 кг расчет по массе тела не производится. Поэтому, минимальная рекомендованная доза составляет 480 мг. Препарат АКТЕМРА® вводится в течение 1 часа в виде однократной капельной в/в инфузии.

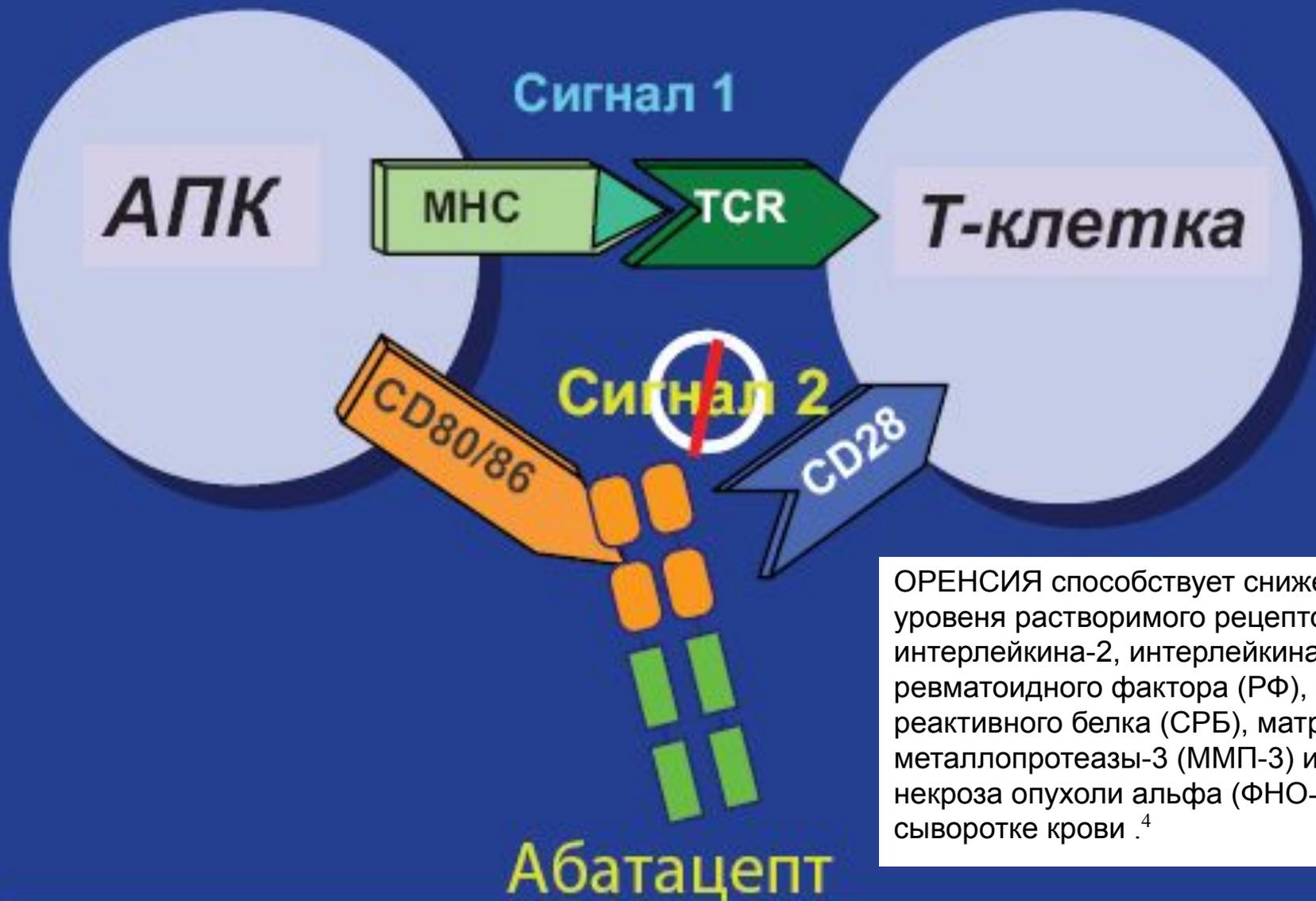
 400 мг (20 мл)

 200 мг (10 мл)

 80 мг (4 мл)

## **4.1.Абатасепт (Оренсия)**

селективный модулятор Т-клеточной ко-  
стимуляции



ОРЕНСИЯ способствует снижению уровня растворимого рецептора интерлейкина-2, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), матричной металлопротеазы-3 (ММП-3) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови .<sup>4</sup>

**Абатацепт отменяет активацию Т-клеток, блокируя ко-стимуляции**

# Лечение РА

- С точки зрения отдаленных результатов в отношении функциональных нарушений, качества жизни и ее продолжительности оптимальной стратегией терапии ревматоидного артрита является многолетнее лечение БПВП с планомерной сменой схемы их применения по мере необходимости

**Спасибо за внимание !**