

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

проф. С.Ш.Ахмедханов

Ревматоидный артрит (РА)

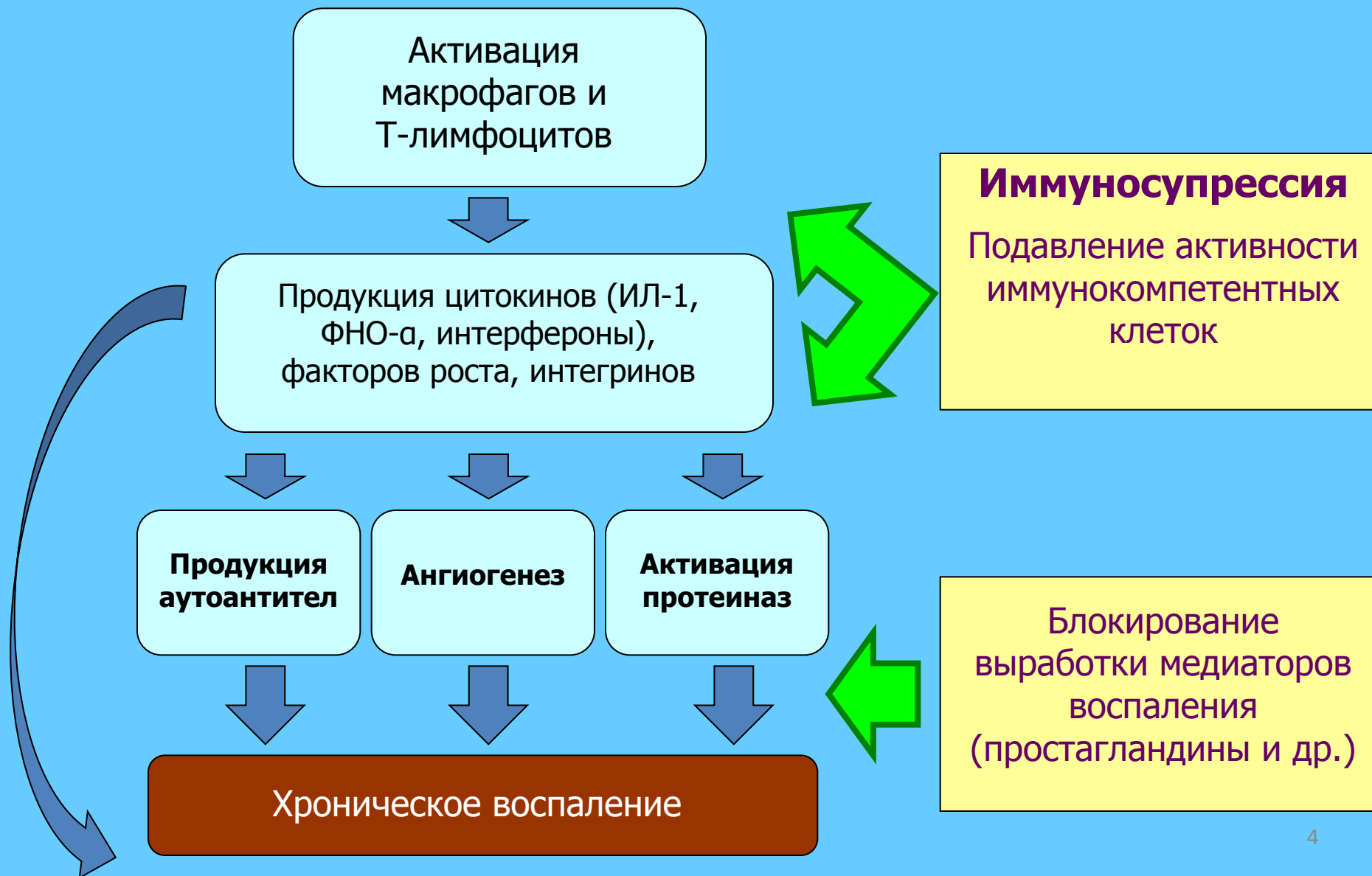
Определение

- 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.

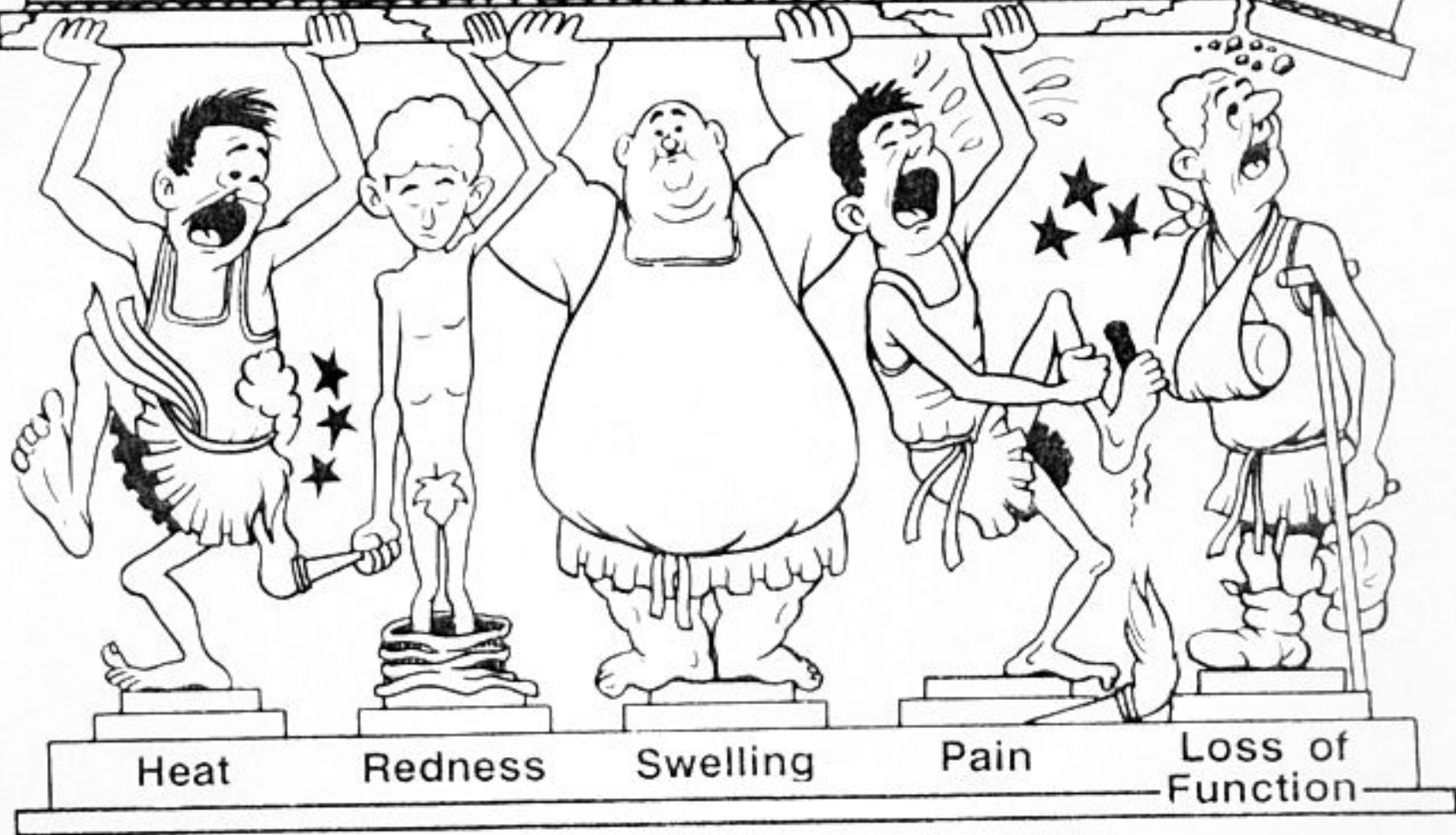
Социальная значимость РА

- 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



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

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 <u>проксимальных межфаланговых</u> , <u>пястнофаланговых</u> или <u>плюснефаланговых</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 активности₈ 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

Простацikli

H

Эндотелиальная к-ка

Тромбоциты

Снижение частоты кардиоваскулярных осложнений

Ингибиторы ЦОГ-2

Тромбоксан

ЦОГ-2

Тромбоциты

Простацikli

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

Профилактика поражения ЖКТ при приеме НПВП

Заболевания	Эффективны
Язва желудка	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
Язва 12 перстной кишки	Блокаторы H2 рецепторов гистамина Мизопростол 200 мг х 4 раза в сутки ИПП Препараты висмута При наличии язвы- Не менее 4 недель
НПВП энтеропатия	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...

Название молекулы	Название препарата
Гидроксихлорохин	Плаквенил, Иммард
Метотрексат	Реуматрекс
Сульфасалазин	Азулфидин EN
Лефлуномид	Арава

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 отличается началом 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 ≤ 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 дипроспана 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)

Монотерапия:

- 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, α_1 —, α_2 —, β —, γ — 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

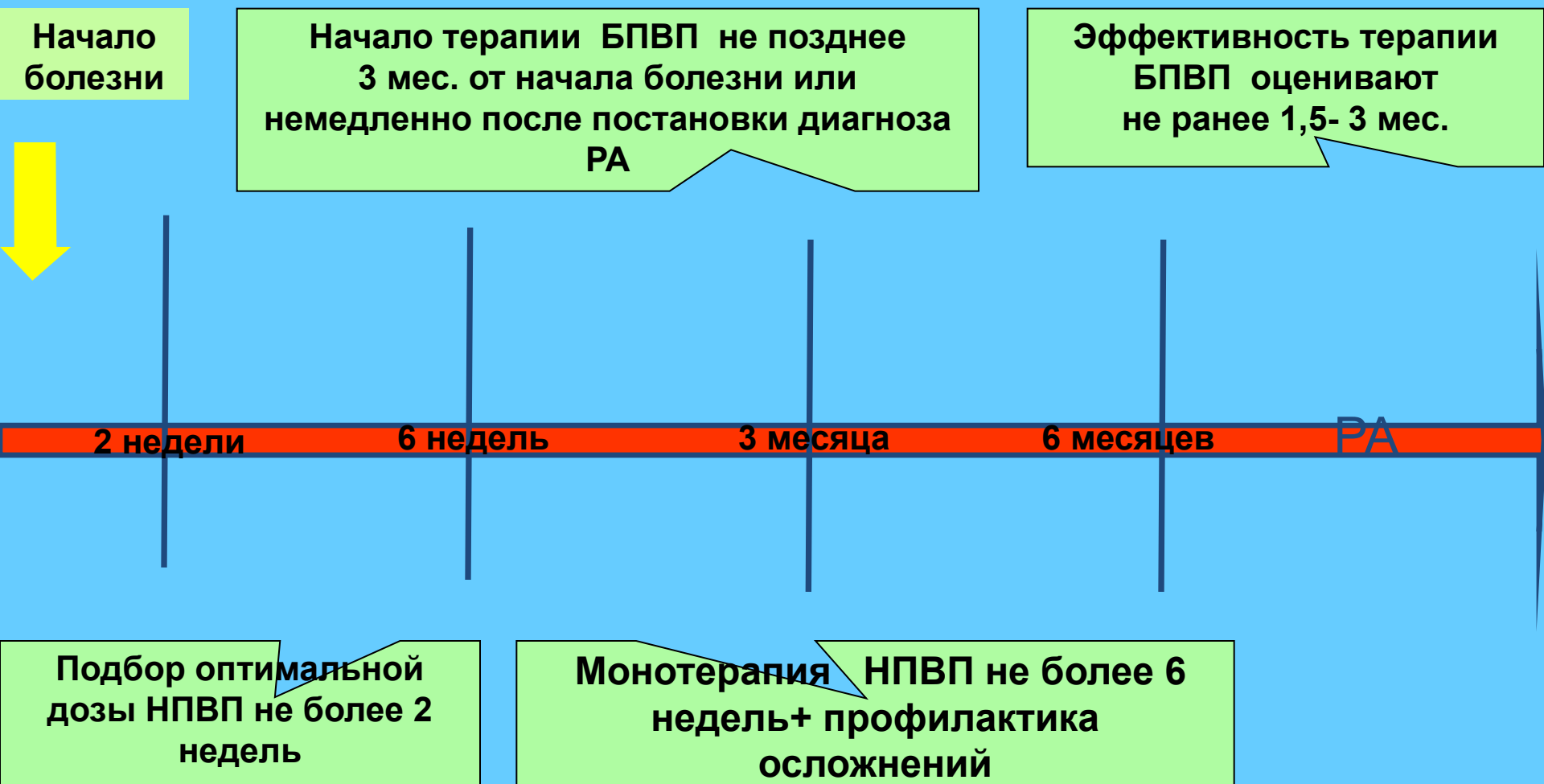
*Rheumatology 2006 ; 45:106-11

*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**

Препарат	Время развития эффекта	Общепринятая доза
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

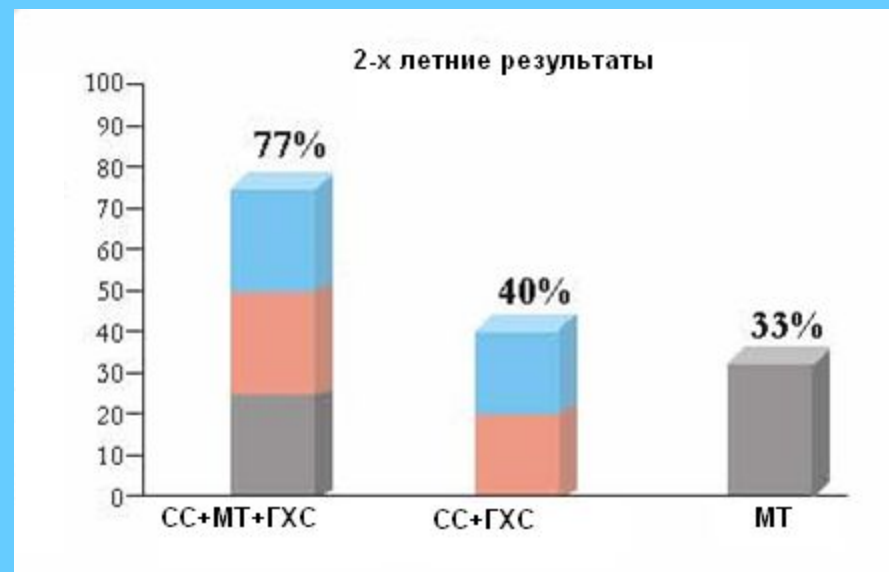
РА

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-α	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-α</p> <p>2. Адалimumаб (Хумира) – моноклональные антитела к ФНО-α 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>

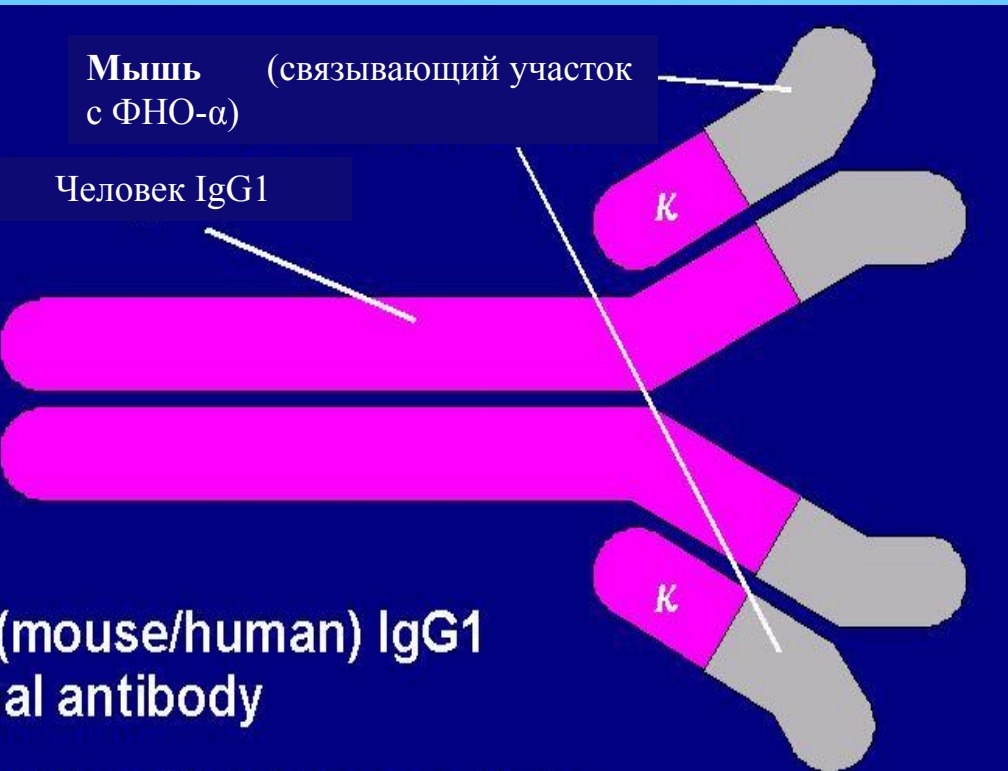
1.1. Инфликсимаб

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

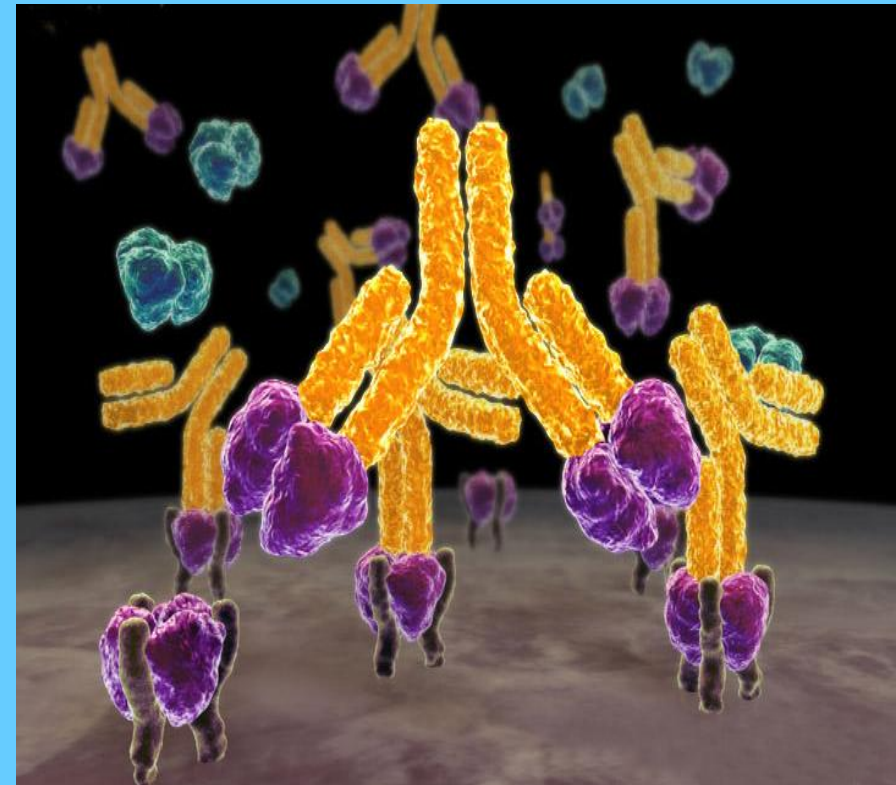
В нашей стране ремикейд (инфликсимаб) зарегистрирован с 2001 года

Моноклональные антитела к ФНО- α (Infliximab, РЕМИКЕЙД) связываются с ФНО- α с высокой специфичностью и нейтрализуют растворимый и мембранный ФНО- α

Структура



Механизм действия



Как действуют ингибиторы ФНО- α ?

- Блокируя действие ФНО- α , 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/м²

Адалimumаб - 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

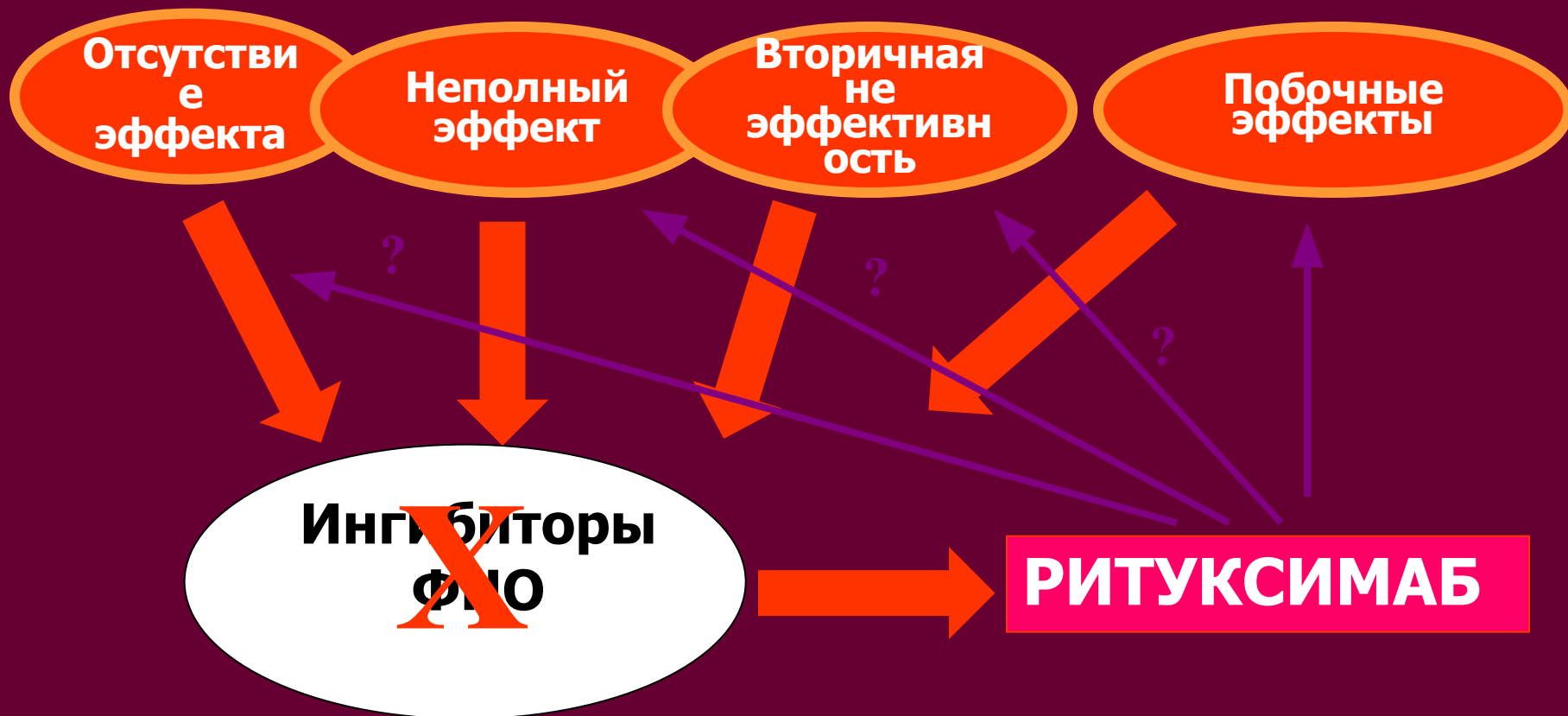


* В случае предварительного обучения технике инъекций

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.

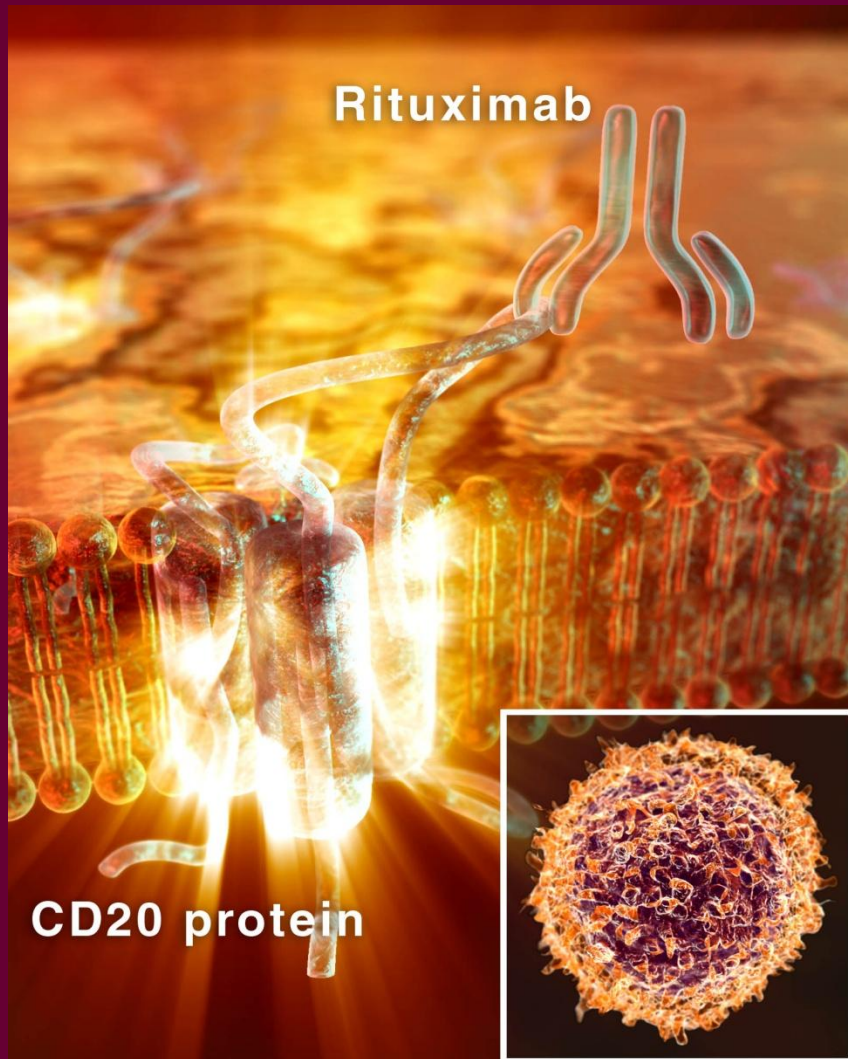
Фармакотерапия РА биологическими агентами



2-1. Ритуксимаб МАБТЕРА

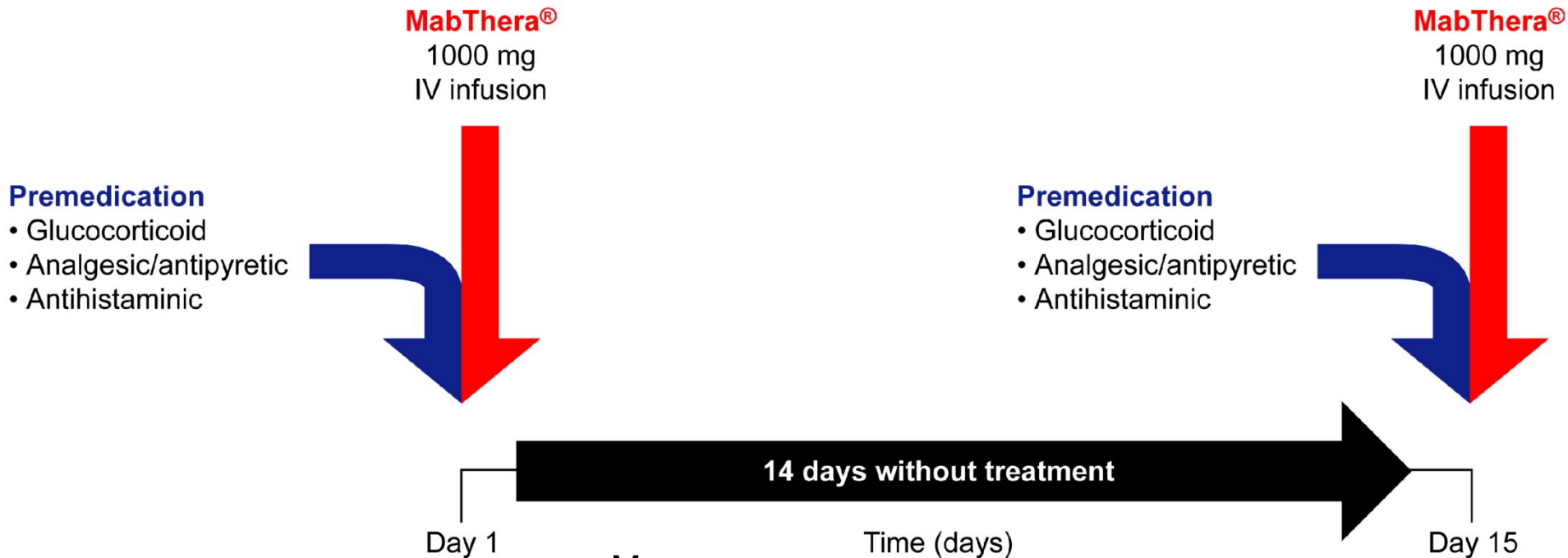
Разрешен к применению для лечения РА
(FDA, 2006)

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.

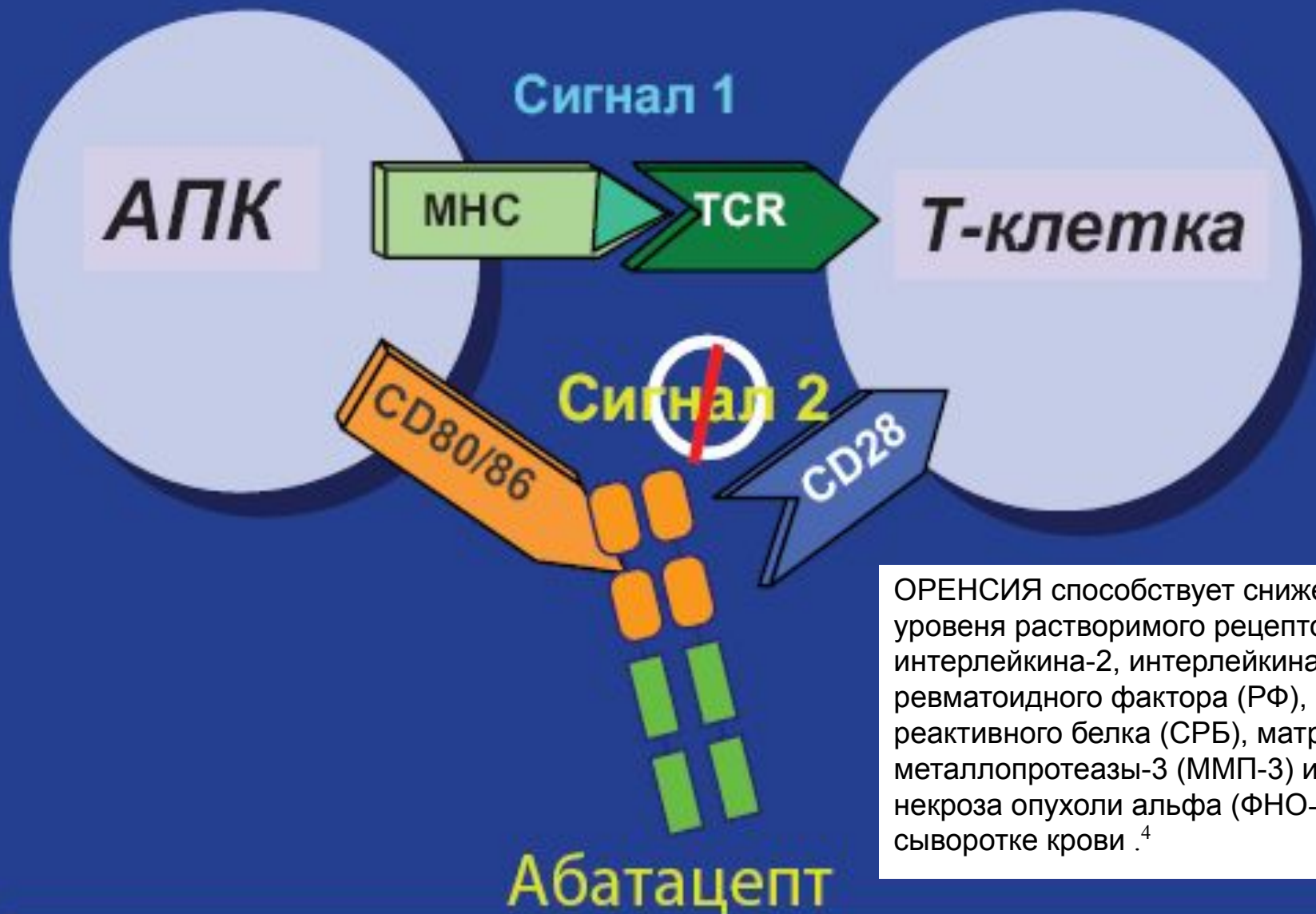
 400 мг (20 мл)

 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- α) в сыворотке крови .⁴

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 !