

Ревматоидный артрит (РА) дифференцированное лечение





Ревматоидный артрит

- **Ревматоидный артрит (РА) - хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита.**



Особенности суставного синдрома при РА

- Воспалительный тип поражения
- Стойкий
- Эрозивный
- Прогрессирующий
- Симметричный
- Отсутствие реакции на НПВС (при оценке прогрессирования)

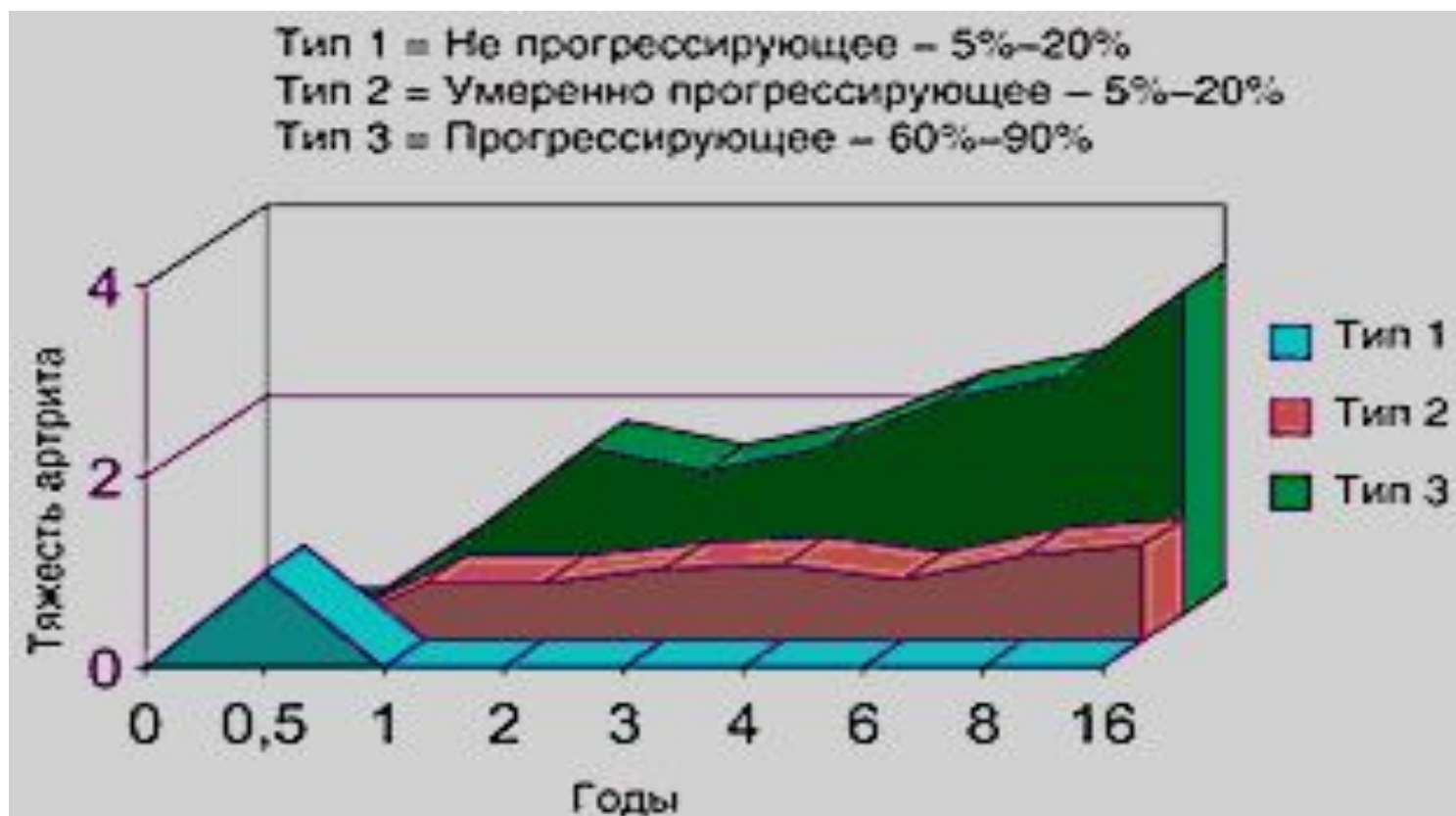


Диагностические критерии РА (ARA. 1987)

- 1. Утренняя скованность (больше 1 часа)**
- 2. Артрит 3-х и более суставных зон**
- 3. Артрит суставов кисти**
- 4. Симметричный артрит**
- 5. Ревматоидные узелки**
- 6. РФ в сыворотке крови**
- 7. R-о изменения**

**Сохранение 1-4 пп. в течение 6 недель диагноз РА
очень вероятен пп. 2-3 оцениваются врачом**

Течение РА





Лечение РА

Цель: достижение клинико-иммунологической ремиссии

- **Задачи:** купирование суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений
- предупреждение прогрессирования болезни
- контроль и профилактика осложнений болезни (амилоидоз почек, остеопороз) и терапии (гастропатии, лекарственная нефропатия, гепатотоксичность и др.).




Критерии клинической ремиссии РА

Пациент с РА должен удовлетворять 5 или 6 перечисленным ниже критериям в течение не менее двух месяцев:

- 1. Длительность утренней скованности не более 15 минут.**
- 2. Отсутствие утомляемости.**
- 3. Отсутствие болей в суставах в покое.**
- 4. Отсутствие болезненности суставов при пальпации.**
- 5. Отсутствие припухлости мягких тканей в области суставов или сухожилий.**

СОЭ менее 20 мм\ч у женщин и 15 мм\ч у мужчин по Панченкову (30 мм\ч и 20 м\ч соответственно по методу Вестергрена).



Состояния, исключающие полную клиническую ремиссию

Клинические проявления одного или более из перечисленных:

- 1. Активный васкулит.**
- 2. Перикардит.**
- 3. Плеврит.**
- 4. Миокардит.**
- 5. Необъяснимые снижение массы тела и лихорадка, вторичные по отношению к РА**



Общая схема патогенетической терапии РА

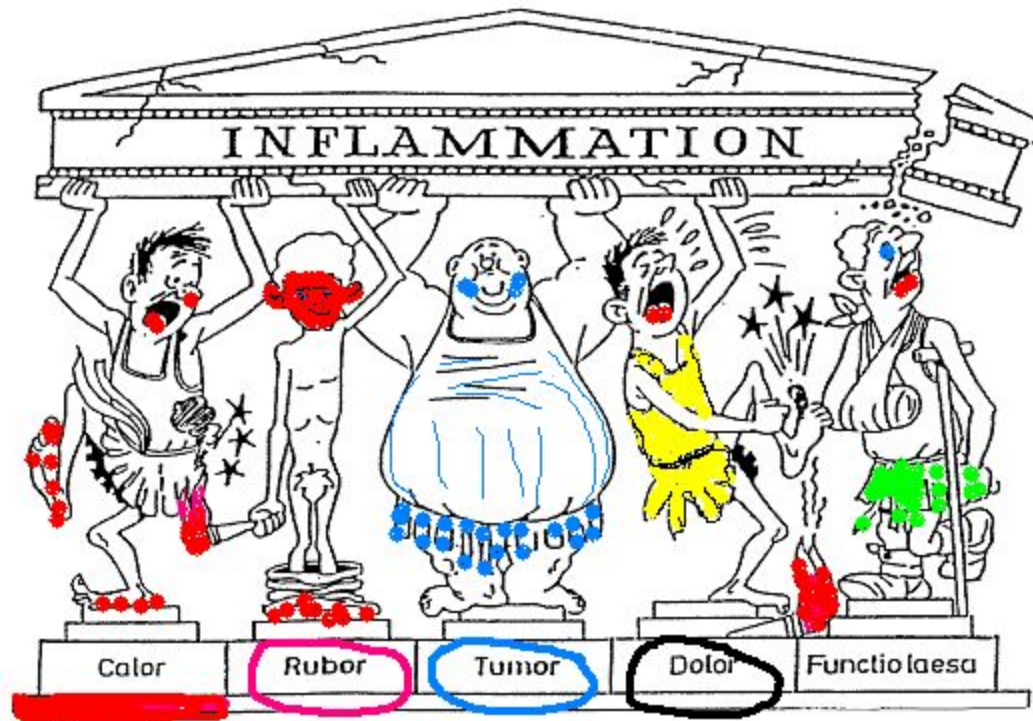
Лекарственная системная фармакотерапия

1. Противовоспалительные препараты (НПВС, ГКС).
 2. Медленнодействующие (базисные) препараты и методы
 3. Локальная терапия (ГКС внутрисуставно, мази с НПВС, димексид
- **Вспомогательные методы:** экстракорпоральные, физиолечение, сан.кур. лечение, ЛФК
 - **Хирургические методы:** ранняя синовэктомия, поздние коррегирующие операции



Классификация средств для лечения РА (*Edmonds J.P. et al. 1993*)

1. Симптом – модифицирующие антиревматические препараты (СМРТ) - А. НПВС, В. ГКС
2. Модифицирующие болезнь антиревматические препараты (МБАРП)
 - А. Нецитотоксические: 1. Антималарийные, 2. соли Au, 3. Сульфасалазин 4. Д-пеницилламин
 - Б. Цитотоксические 1. Метотрексат 2. ЦФ 3. Хлорбутин 4. Азатиоприн 5. Циклоспорин - А 6. Лефлуномид 7. Проспидин**
 - В. **Биологические агенты**
3. Болезнь – контролирующие антиревматические препараты - не существуют на сегодняшний день




Классические признаки воспаления:
Жар, покраснение, припухлость, боль, нарушение функции



НПВС

- **НПВС представляют собой класс фармакологических агентов, терапевтическая активность которых связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления. В настоящее время существует более 50 различающихся по химической структуре лекарственных форм, классифицируемых как НПВС.**



Основные показания к применению НПВС

- 1. Заболевания и травмы опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы, боль в спине, периартикулярных тканях)**
- 2. СЗСТ и васкулиты**
- 3. Боль любой локализации и происхождения**
- 4. Послеоперационная боль**
- 5. Профилактика сосудистых катастроф
(только аспирин)**

Повреждение клеток

Фосфолипиды клеточных мембран

Арахидоновая кислота



ПГ, регулирующие физиологический процесс

- цитопротекция
- активация тромбоцитов
- регуляция функции почек, печени
- Экспрессируются в 2-4 р. больше под влиянием гормонов и факторов роста: в тромбоцитах, сосуд. эндотелии,

слизистой желудка, пищевода, кишечника

ПГ воспаления

- боль, лихорадка
- нарушение пролиферации
- репарация тканей
- репродукция
- ремоделирование костной ткани
- сосудистый тонус

Классификация НПВС по ингибированию ЦОГ-1 / или ЦОГ- 2

Группа	Препараты
Преимущественно ингибиторы ЦОГ-1	Аспирин
Неселективные ингибиторы ЦОГ (стандартные или обычные)	Ибупрофен, Диклофенак, Напроксен , индометацин, ксефокам и др.
Преимущественно ингибиторы ЦОГ- 2 (селективные)	Нимесулид, Мелоксикам, Набуметон.
Специфические ингибиторы ЦОГ - 2	Рефекоксиб, Целекоксиб (Целебрекс).




Вопросы рациональной терапии НШВП

- 1. Выбор эффективного препарата**
- 2. Выбор оптимальной дозы и способа введения**
- 3. Определение длительности курса лечения**
- 4. Прогноз безопасности**
- 5. Расчет стоимости**
- 6. Оценка эффективности**
- 7. Оценка переносимости**



Общие принципы рационального применения НПВС

- 1. Учет главных противопоказаний (показания общие) к применению НПВС (язвенная болезнь, бронхиальная астма, индивидуальная непереносимость какой-либо группы НПВС в анамнезе).**
- 2. Желательна всегда монотерапия НПВС, т.к. при приеме двух и более препаратов увеличивается риск развития побочных эффектов и возможны нежелательные взаимодействия препаратов.**
- 3. Не существует одного самого лучшего препарата для всех больных. Выбор НПВС и дозы производится эмпирически, поскольку индивидуальная эффективность и переносимость отдельных препаратов колеблется в широких пределах.**



Общие принципы рационального применения НПВС

- 4. Препарат не следует менять, пока он проявляет свое действие и пока нет выраженным побочными эффектами.**
- 5. Следить за появлением побочных действий. Для профилактики гастропатии, предпочтение капсулированным препаратам и препаратам в оболочке, применять комбинированные препараты (артротек, в состав которого входит диклофенак и мизопростол).**
- 6. Лечение начинают с мин.дозы НПВС, чтобы уменьшить выраженность возможных побочных действий. При хорошей переносимости через 2-3 дня суточную дозу повышают.**




Общие принципы рационального применения НПВС

- 7. При сочетании НПВС с другими лекарственными средствами следует помнить об их перекрестном взаимодействии с противосудорожными, противодиабетическими средствами, дигитоксином и др.**
- 8. Кратность приема препаратов в течение дня зависит от особенностей фармакокинетики НПВС. Для большинства из них используются 3-4 разовые приемы (короткодействующие препараты).**
- 9. Для повышения эффективности НПВС имеет значение индивидуальное распределение величины разовых доз препарата в течение дня в зависимости от колебаний выраженности и ритма болей (при ОА усиление болей во второй половине дня и физической нагрузке).**




Влияние НПВС на ЖКТ

- **У 30-40% больных, получающих НПВС более месяца, наблюдаются эрозивный гастрит, диспепсия**
- **30% гастропатия протекает бессимптомно**
- **у 10-20% - развивается язва желудка,**
- **у 2-5% - кровотечение или перфорация язвы.**



Основные факторы риска развития НПВС - гастропатии

***1. Определенные:* возраст старше 65 лет, наличие патологии ЖКТ в анамнезе, прием высоких доз НПВС или одновременный прием нескольких НПВС, сочетанный прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов, длительность лечения НПВС более 3 месяцев).**



Основные факторы риска развития НПВС - гастропатии

2. Вероятные: наличие определенного заболевания (РА), женский пол, курение, прием алкоголя.

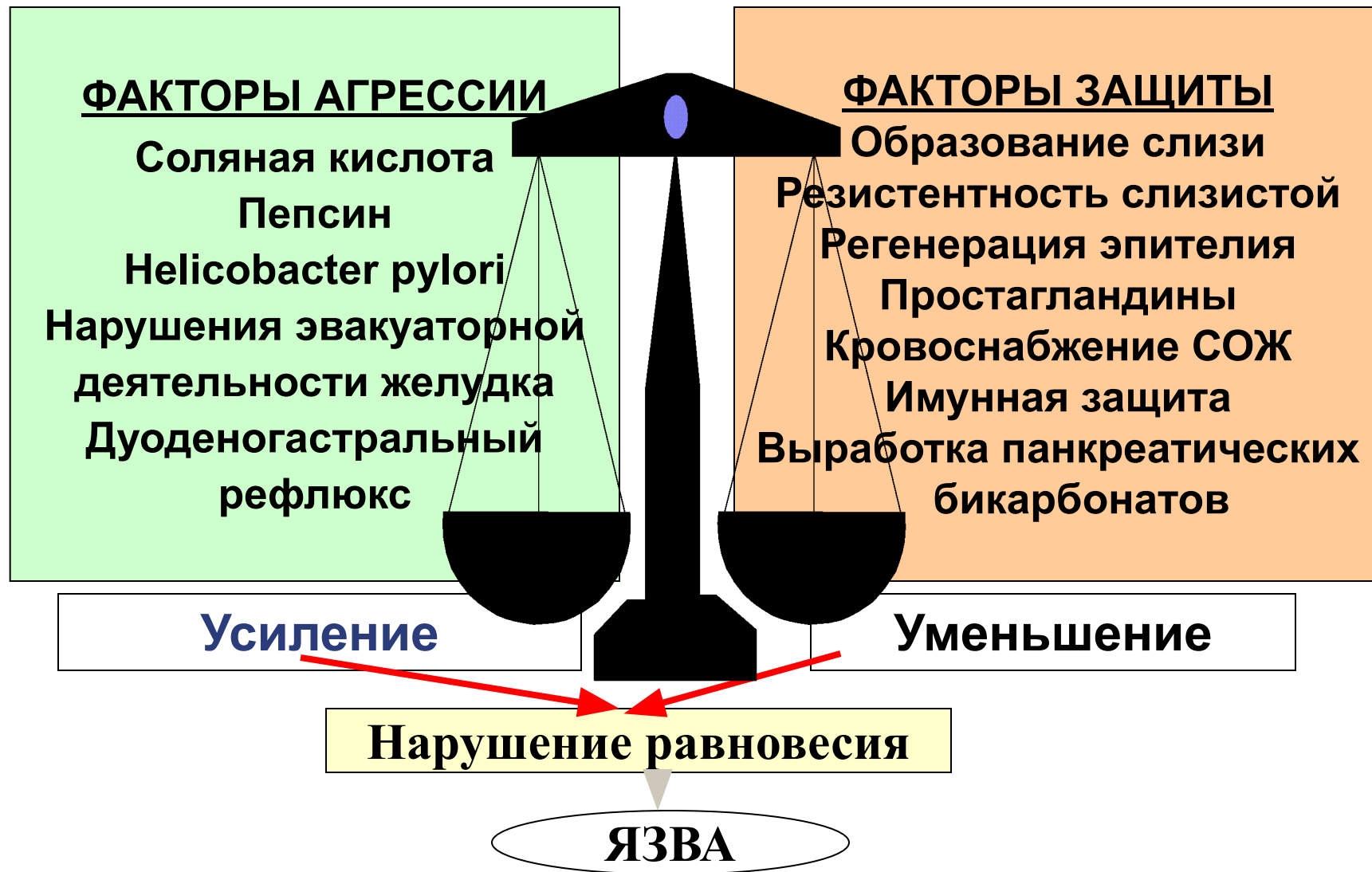
-первым проявлением этого состояния более чем у половины оказываются желудочно-кишечные кровотечения.



Причины бессимптомного течения НПВС-гастропатий

- **Анальгетический эффект самих НПВС**
- **Имеющийся болевой синдром, связанный с основным заболеванием**
- **Наличие сопутствующей патологии - заболевания сердца, сосудов, почек и др.**

Патогенетические механизмы язвообразования





Действие НПВП на слизистую оболочку желудка

Системное действие

- **Подавление синтеза простагландинов**
- **Снижение цитопротекции -уменьшение секреции слизи и снижение буферной способности слизистой оболочки**
- **Нарушение кровотока слизистой оболочки ЖКТ**
- **Повышение проницаемости ионов H**
- **Уменьшение секреции бикарбонатов**

Осложнения

A scanning electron micrograph (SEM) showing a complex, fibrous, and porous biological structure. The structure is primarily light-colored (tan or beige) with a dense network of fibers. Scattered throughout this network are numerous small, rounded, pinkish-red nodules or cells. Some of these nodules appear to have a distinct, slightly raised or crater-like surface. The overall appearance is that of a highly textured, possibly cellular or extracellular matrix.

1-4% ежегодно





НПВС - гастропатии

- Применение кишечнорастворимых лекарственных форм НПВС и ректальных форм позволяет лишь частично решить проблему побочного действия НПВС**
- развитие НПВС-гастропатии следует считать не местным, а системным побочным эффектом НПВС.**



НПВС – гастропатии (профилактика)

- **При наличии факторов риска и /или признаков НПВС- диспепсии, а также ГЭРБ применяются только селективные ингибиторы ЦОГ-2 :
Нимесулид (НАЙЗ) 200мг/сутки в сочетании с блокаторами протонной помпы
(ОМЕЗ 20мг на ночь)**



Побочные эффекты НПВС

- **Нефротоксичность (отеки, повышение АД)**
- **Гематотоксичность**
- **Бронхоспазм**
- **Гепатотоксичность**
- **Влияние на функции центральной нервной системы**
- **Аллергические реакции**
- **Кровоточивость**



Побочные эффекты НПВС

- По данным многолетнего контролируемого исследования кратковременный прием НПВС (<60 дней) не связан с увеличением кардиоваскулярного риска, а длительный (>60 дней) – ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда (ОР=2,86) .

Е.Л. Насонов «НПВС: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии.»
РМЖ, 2003, т.11, № 23 (195): 1280-1284.



Побочные эффекты НПВС

- **Отрицательное влияние на простагландины почек неселективных НПВС является фактом доказанным.**
- **По современным данным использование неселективных НПВП показано только для пациентов имеющих низкий фактор риска развития осложнений**



Побочные эффекты НПВС

- **Использование неселективных НПВП значительно увеличивает риск повышения систолического АД у пациентов, получающих антигипертензивные препараты. Chrischilles E.A., Waallace R.B. “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population.” J. Gerontol., 1993, 48: M91-M96**
- **особенно принимающих ингибиторы АПФ и β -блокаторы . Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. “A meta-analysis on the effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on blood pressure.” Arch. Intern. Med., 1993, 153: 477-484.**



ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

- * Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения.**
- * Выраженные нарушения функции печени и почек.**
- * Цитопении.**
- * Беременность.**
- * Индивидуальная непереносимость.**

Глюкокортикостероиды в терапии РА

Показания для использования низких доз ГК 10 мг/сутки

1. Неэффективность НПВС или противопоказания для назначения НПВС (+ базисная терапия)
2. Снижение активности РА, пока не начнут действовать базисные препараты
3. Снизить активность на короткий промежуток времени
4. Достижение ремиссии при некоторых вариантах РА
 5. Подавление прогрессирования деструкции суставов?




Глюкокортикостероиды в терапии РА

Недостатки


- Возможность прогрессирования болезни, несмотря на клиническое улучшение
- Развитие побочных эффектов
- Через 12 мес эффект ГКС становится равен эффекту НПВС
- Быстро развивается стероидозависимость

Преднизолон 10 мг/сут



Глюкокортикостероиды в терапии РА (средние дозы 25-40 мг/сутки и высокие дозы до 12 -15мг/кг)

- 1. Высокая активность болезни с системными и висцеральными проявлениями (плеврит , кардит, лимфаденопатия, цитопения и т.д.)**
- 2. Побочные действия при проведении базисной терапии (золотой дерматит ,нефрит и т.д.)**



Глюкокортикостероиды в терапии РА (высокие дозы от 1 до 12 -15 мг/кг)

- 1. Гломерулонефрит с нефротическим синдромом**
- 2. Тяжелый РА васкулит любой локализации**
- 3. ГКС используются в виде пульс –терапии по 1000мг №3 в сочетании с циклофосфаном 2мг/кг сутки или ЦФ используется в виде пульс-терапии**



Глюкокортикостероиды в терапии РА . Побочные действия

- 1. Быстро развивается стероидозависимость**
- 2. Катаболическое влияние на все виды обмена, органы и ткани (кроме жирового и углеводного обмена)**
- 3. Стероидный остеопороз**
- 4. АГ, сахарный диабет, склонность к инфекциям**
- 5. Базовое обследование – сахар крови, АД, костная денситометрия, R –графия легких 2 раза в год**



Базисная терапия РА

Основные принципы базисной терапии

1. БП должны назначаться сразу после установления диагноза
2. Лечение следует начинать с наиболее эффективных БП
3. Применение БП в течение неопределенно длительного срока
4. При отсутствии эффекта от конкретного препарата заменить его другим БП, либо назначить комбинированную базисную терапию



Общие свойства базисных препаратов

- 1. Общая эффективность 60-70%**
- 2. Частота побочных действий 30-40% в т.ч. требующих отмены 15-20%**
- 3. Медленное развитие эффекта**
- 4. Эффект последействия.**
- 5. Эффективность базисной терапии РА и частота побочных действий приводящих к отмене, являются 2-мя составляющими стратегии проведения базисной терапии**



Хинолиновые препараты

Монотерапия не замедляет темпы R – прогрессирования, но положительно влияет на клинические проявления болезни, особенно при «раннем РА»

- Показан для лечения пациентов на ранней стадии болезни, с низкой активностью воспаления и отсутствием факторов риска неблагоприятного прогноза. **Побочные эффекты:** сыпь, кожный зуд, диарея, ретинопатия, нейромиопатия

Гидроксихлорохин 0,2 – 0,3 г/сут

Делагил 0,25 г/сут



Препараты золота при РА

Тауредон (ауротиомалат натрия) 10,20 ,50 мг в 0.5мл ампулы

Применение у взрослых: 1 неделя - 10мг в/м (хорошая переносимость) 2 неделя - 20 мг 3 неделя – 50 мг и далее до 8-12 мес. до развития клинико –лабораторной ремиссии увеличение интервала между инъекциями до 2х, 3х и 4х недель, возможен прием препарата в течении 3-5 лет.



Препараты золота при РА

Противопоказания

- А) абсолютные: гиперчувствительность, поражение почек и печени, цитопения, НЯК, дерматит, СКВ, НК., беременность и лактация**
- Б) относительные: предрасположенность к аллергии, сахарный диабет, пат.мочевой синдром, поражение печени без нарушения функции.**



Препараты золота при РА

Побочные эффекты:

Частые (80-60%)- кожные реакции, стоматит, фотосенсибилизация, преходящая протеинурия, постинъекционные реакции (вазомоторные, артралгии, миалгии), Эозинофилия (при >12 % отмена)

Редкие: Цитопения, нефротический синдром, холестааз, энтероколит, энцефалопатия, поражение глаз.

Препараты золота при РА



«Золотой дерматит при РА»

Сульфасалазин

Показания: (РА, АС- периферическая форма, ПА, Болезнь Рейтера хр. течение, энтерогенные артриты, НЯК)

Дозировка – 0,5 сутки – с увеличением дозы на 0,5г 1 в неделю до 2,0 гр/сутки

Развитие клинического эффекта - через 2-3 мес.

Побочные эффекты: ЖКТ-диспепсия, дерматит, гепатотоксичность, Цитопенический синдром, олигоспермия (обратимая)

Методы контроля: ОАК, «печеночные пробы» – 1 раз в 2 недели в течении 3х мес. *Особые указания* – при инсоляции возможно развитие фотосенсибилизации с кожной сыпью.



Метотрексат (антогонист фолиевой кислоты)

Показания: РА, ПсА, АС, СЗСТ

Форма выпуска: 2,5мг - табл. 5,10,50 мг – ампулы,
флаконы

Дозировка (в ревматологии): 1. Низкие дозы 7,5-12,5
мг/ неделю 2. Средние -15-25 мг/неделю (п/к, в/м)
3. Высокие 30-50 мг/неделю (в/в)

Доза принимается за 1-2 дня с интервалом 12 часов

Развитие клинического эффекта - через 1,5 - 2 мес.



Метотрексат

- **Побочные эффекты:** ЖКТ расстройства, гепатотоксичность, язвенный стоматит, церебральные расстройства – головные боли, редко цитопенический синдром, ТФА.
- **Обследование:** R- графия гр.клетки, исключить вирусный гепатит (маркеры гепатита В,С), ОАК, печеночные пробы , креатинин.
- **Методы контроля:** ОАК, «печеночные пробы», креатинин, ЩФ, общий белок – 1 раз в 4 недели. При хорошей переносимости –1 раз в 2 мес. При суммарной дозе 2.0 гр – УЗИ печени (возможность развития фиброза).



Д- пенициламин (купренил)

Суточная доза: 150 –300 мг с постепенным увеличением до 600 –900 мг /сутки

Развитие клинического эффекта - через 3-6 мес

Побочные действия: Дерматит, протеинурия, гематурия, нефротический синдром, волчаночно подобный синдром, полимиозит с миастенией, цитопенический синдром.

Методы контроля: ОАК, ОАМ, «печеночные пробы», креатинин, – 1 раз в 2 недели в течении 6 мес..

Применяется редко



Циклофосфан

Циклофосфан- 200 мг (флаконы для в/в)

**циклофосфамид (эндоксан) –50 мг. табл
(применяется редко)**

**Показания: РА протекающий с признаками
вторичного васкулита (гломерулонефрит,
тяжелый васкулит кожи, пневмонит),
синдром Шарпа, неэффективность или
непереносимость др. базисных средств при
неблагоприятных вариантах РА.**

Как правило в сочетании с ГКС.



Циклофосфан

Дозировка : В стационаре в режиме пульс терапии - 600-800 мг в/в кап. на 200 мл физ.раствора 1 раз в 10-12 дней № 3-4 . Поддерживающая доза 50-100 мг/сутки внутрь.

Побочные действия: ЖКТ расстройства, цитопенический синдром, геморрагический цистит, инфекционные осложнения, вторичные канцерогенные эффекты. Методы контроля: ОАК, ОАМ 1 раз в недели –2 мес., затем 1 раз в месяц. Особые указания: Увеличить прием жидкости в 1-2 й день приема препарата



Циклоспорин-А

- (селективный иммунодепрессант, не вызывает цитопении и инф.осложнений) – резервный препарат.
- Дозировка при РА 2,5 – 3 мг/кг /сутки.
- Начало клин.эффекта – через 1-2 мес.
- Побочные действия – нефротоксичность (острая и хроническая циклоспориновая нефропатия с азотемией и АГ)
- Методы контроля: ОАК, ОАМ, креатинин, мочевины, КФ – 1 раз в 2 недели 2 мес., затем 1 раз в месяц.



Лефлуномид (АРАВА)

Лефлуномид (АРАВА) 100,мг, 10 мг, 20 мг
(антагонист синтеза пираимидина в G₁- S фазе)

Дозировка: 100 мг / сутки – 3 дня, затем по 20 мг /
сутки

Сроки наступления эффекта – 4-6 недель.

Побочные действия: Расстройства ЖКТ,
гепатотоксичность, нейротоксичность ,АГ,
инфекционные осложнения, дерматиты.

Контроль за применением: ОАК,ОАМ, креатинин,
печеночные пробы – 1 раз в мес.



Проспидин

- *Проспидин 100 мг в ампуле сухого вещества
(противоопухолевый препарат)*

Особые свойства – не вызывает цитопенического синдрома, эффективен при внутрисуставном применении, обладает самостоятельным противовоспалительным эффектом, подавляет неоангиогенез, быстрое наступление эффекта (10-14 дней) Показания – все формы активного РА, ПА, АС. ОА- при локальном применении.



Проспидин

Режим дозирования:

- 1. В/м – ежедневно 100 мг № 5-8, затем через день 100 мг, в последующем 2-3 раза в неделю.**
- 2. В/в – (режим пульс – терапии) 400-500 мг + 200 мл 5% глюкозы 1 раз в неделю № 4-5, затем переходить на в/м способ поддерживающей терапии (100-200 мг в/м 1 раз в неделю)**
- 3. В составе комбинированной терапии с МТХ (300 мг проспидина в/в на 5% глюкозе, затем через 3 дня 10 мг МТХ в/м – на стационарном этапе № 4-5), поддерживающая терапия – проспидин в/м 100-200 мг / неделю (в зависимости от достигнутого эффекта в стационаре, при 1 й ст. активности –100 мг, при 2й - 200 мг), через 3 дня 10 мг МТХ.**



Проспидин

4. **Внутрисуставной:** При РА, РеА, ОА с синовитом, АС, ПА.

100 мг проспидина + 3 мл. физ.раствора в/суст. 2 раза в неделю. (возможно применение при СД, АГ).



Проспидин

- Побочные действия проспидина (все обратимые):
 - 1) головная боль , головокружение, особенно при первом введении (возможно на фоне кратковременного снижения АД – проводить процедуры лежа), чувство жара, приливов к лицу, парестезии в конечностях, повышенная чувствительность к холоду (при использовании холодной воды).
 - 2) Диспептические явления – тошнота, неприятные ощущения в животе.



Проспидин (побочные действия)

3) Дизурические (как правило признак передозировки) – учащенное болезненное мочеиспускание без признаков воспаления в МВС.(купируются при перерыве в лечении или временном отмене препарата)

Контроль за применением: ОАК, ОАМ, креатинин - 1 раз в месяц,

При дизурических симптомах – перерыв в терапии, уменьшение дозы, спазмолитики, фитотерапия.



Моноклональные АТ в терапии РА

**РЕМИКЕЙД (инфликсимаб) Моноклональные
АТ к ФНО- α**

Форма выпуска: флаконы 100 мг.

Дозировка: 3 мг / кг в/ кап. в течении 2 х час. (\approx 200 мг) , повторное введение через 2, 6 , затем через 8 недель.

Начало клин.эффекта: Быстрое через 5-7 дней.

Побочные эффекты: Вирусные инфекции, чувство жара, снижение АД,

Диспепсия, гепатотоксичность, слабость, пневмонии, обострение tbc.

Выбор первого препарата в терапии

РА

Костн. эрозии	Кол.припухш. суставов	Препараты в порядке предпочтения
Нет	< 6	MTX, СФС, Делагил
	<= 6	MTX, Au В\м
Есть	<6	MTX
	>= 6	MTX, Арава MTX + Au В\м

Метотрексат в оптимальной дозе (до 25мг /сутки)

Частичны й эффект		Побочн. эффект		Нет эффекта
<p>Добавить:</p> <p>ЦС-А Инфликсимаб Етанерцепт Лефлюномид SSL (Замена МТХ нецелесообразна)</p>		<p>А) Снизить дозу Б) добавить п.1 В) или заменить на др.базисный препарат</p>		<p>Назначить</p> <p>Инфликсимаб Етанерцепт Лефлюномид SSL</p>