

Современные стандарты лечения больных ранним артритом

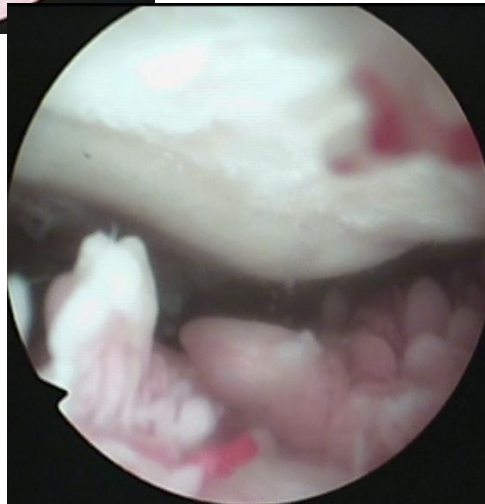
Е. Л. ЛУЧИХИНА

Отдел ранних артритов

Институт ревматологии РАМН

Ревматоидный артрит

- аутоиммунное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и поражением внутренних органов



Классификация ревматоидного артрита (ВНОР, 2007)

Стадии	Очень ранняя (<3 мес), ранняя (3 мес-1 год), развернутая (>1 года, типичные симптомы), поздняя (>2 лет, выраженная деструкция, осложнения).
Иммунология	серопозитивный, серонегативный; АЦП-положительный, АЦП-отрицательный (антитела к цитруллинированному пептиду).
Активность	0 - ремиссия (DAS28 <2,6), 1 - низкая (DAS28 2,6-3,2), 2 - средняя (DAS28 3,2-5,1), 3 - высокая (DAS28 >5,1).
Внесуставные проявления	Ревматоидные узелки, кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит), васкулит других органов, нейропатия (мононеврит, полинейропатия), плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной), синдром Шегрена, поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).
R стадия	I: Околосуставной остеопороз. II: + сужение суставной щели, единичные эрозии. III: + множественные эрозии, подвывихи суставов. IV: + костные анкилозы
Эрозии	Неэрозивный, эрозивный.
Осложнения	Системный амилоидоз, остеоартроз, остеопороз, остеонекроз, туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов), подвывих в атлanto-аксиальном суставе, нестабильность шейного отдела позвоночника, атеросклероз.
Функциональная недостаточность	I степень: сохранена профессиональная деятельность. II степень: ограничена профессиональная деятельность. III степень: ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность. IV степень: органичено самообслуживание.

Диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR, 2010)

Категории	Характеристика	Баллы
A. Поражение суставов*	1 большой сустав.	0
	2-10 больших суставов.	1
	1-3 малых суставов.	2
	4-10 малых суставов.	3
	>10 суставов (хотя бы 1 малый сустав).	5
B. Серологический тест	Отрицательные РФ и АЦП.	0
	Слабо+ тесты на РФ или АЦП.	2
	Высоко+ тесты на РФ или АЦП.	3
C. Маркеры острой фазы воспаления	Нормальный С-реактивный белок и СОЭ.	0
	Аномальные С-реактивный белок и СОЭ.	1
D. Длительность симптомов	< 6 недель.	0
	>=6 недель.	1

Наличие 6 из 10 баллов указывает на определенный ревматоидный артрит.

Примечание: АЦП - антитела к цитруллированному пептиду, РФ - ревматоидный фактор, СОЭ - скорость оседания эритроцитов.

1. Критерии используются у пациентов с синовитом (припуханием) хотя бы одного сустава, который не объяснить другими болезнями, например СКВ, подагрой или псориазом.
2. Большие суставы - плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные. Малые суставы - пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, 2-5 плюснефаланговые, межфаланговый большого пальца, запястные.
3. * - исключая дистальные межфаланговые, первый запястнопястный, первый плюснефаланговый.
4. Слабо+ тесты - 3-кратное повышение от нормального уровня и ниже. Высоко+ тесты - более чем в 3 раза выше от нормального уровня.

Ранний артрит

- Очень ранний РА (обычно первые 3 мес. от появления симптоматики)
- Ранний РА (или «ранний установившийся РА») – первые 1-2 года болезни (когда можно определить первые признаки прогрессирования болезни)
- Недифференцированный артрит (НА) – воспалительное поражение суставов, не соответствующее (еще?) классификационным критериям РА (менее 6 баллов)

Особенности раннего РА

- Только в 50-60% случаев дебютирует с типичной клинической картины
- У 1/3 больных с картиной воспалительного поражения суставов наблюдается т.н. «недифференцированный артрит» (НА)
- У больных НА в течение 1 года наблюдения РА развивается в $\approx 30\%$ случаев

Рекомендации EULAR по ведению больных с ранним артритом

EXTENDED REPORT

EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)

B Combe, R Landewe, C Lukas, H D Bolosiu, F Breedveld, M Dougados, P Emery, G Ferraccioli, J M W Hazes, L Klareskog, K Machold, E Martin-Mola, H Nielsen, A Silman, J Smolen, H Yazici

Ann Rheum Dis 2007;**66**:34–45. doi: 10.1136/ard.2005.044354

Краткое изложение рекомендаций EULAR по ведению больных ранним артритом (диагностика)

- 1. Артрит более чем одного сустава – показание для осмотра ревматологом в течение ближайших 6 недель**
- 2. Клиническое исследование – это главный метод выявления синовита, полезно использование УЗИ, МРТ и др.**
- 3. Должна быть проведена дифференциальная диагностика со следующим минимальным объемом исследований: расспрос и осмотр, общие анализы крови, мочи, трансаминазы, антинуклеарные антитела**
- 4. У пациента с ранним артритом должны быть определены: число припухших и болезненных суставов, СОЭ или СРБ, РФ и АЦЦП, наличие эрозий на рентгенограммах**

Краткое изложение рекомендаций EULAR по ведению больных ранним артритом (ведение больных)

- 5. При риске развития персистирующего эрозивного артрита, даже если больной не отвечает классификационным критериям РА, показано назначение базисной терапии**
- 6. Информирование больного о болезни, лечении и исходе**
- 7. Назначение НПВП при наличии симптомов артрита после оценки состояния ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек**
- 8. Системная терапия ГК может быть дополнительной частью стратегии базисного лечения, локальное назначение ГК – это симптоматическая терапия**

Краткое изложение рекомендаций EULAR по ведению больных ранним артритом (ведение больных- продолжение)

9. **Метотрексат – это основной («якорный») препарат, должен назначаться первым у пациентов с риском развития персистирующего заболевания**
10. **Главная цель терапии – достижение ремиссии, для этого требуется тщательный мониторинг, который должен приводить к принятию решения об изменении терапии (назначение БПВП, биологических препаратов и др.)**
11. **Не-фармакологические методы (ЛФК, физиотерапия) могут использоваться как дополнение к лекарственной терапии**
12. **Мониторинг активности болезни: ЧПС и ЧБС, оценка общего состояния больным и врачом, СОЭ и СРБ каждые 1-3 месяца до развития ремиссии. Оценка рентгенограмм кистей и стоп каждые 6-12 месяцев. Дополнительно - HAQ**

Наиболее «сильные» (уровень доказательности A) рекомендации:

- **Раннее начало лечения**
- **Целесообразность применения глюкокортикоидов**
- **Метотрексат как основной препарат**
- **Регулярный мониторинг**

Раннее начало лечения

- Очень ранний РА

- Ранний РА

Окно возможности
3-6 месяцев



Период в дебюте
болезни, в течение
которого лечение, более
эффективно, чем в
другие периоды

Цели лечения ревматоидного артрита

- Подавление суставной и внесуставной симптоматики
- Предотвращение деструкции, деформации суставов и связанной с этим потери функции
- Улучшение (сохранение) качества жизни
- Достижение ремиссии
- Увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня

Основные группы лекарственных средств для лечения РА

- Нестероидные противовоспалительные препараты
 - Неселективные НПВП
 - Селективные НПВП
- Глюкокортикоиды
- Базисные противовоспалительные препараты
 - Синтетические БПВП
 - Биологические БПВП (биологические препараты)

НПВП

- Основная группа препаратов для симптоматической терапии РА, по эффективности выше анальгетиков **(категория доказательности А)**
- НПВП не влияют на прогрессирование поражения суставов **(категория доказательности А)** и не назначаются в качестве монотерапии при установленном диагнозе РА
- Различные НПВП в эквивалентных дозах не различаются по эффективности, но отличаются по частоте побочных эффектов **(категория доказательности А)**
- С-НПВП не уступают по эффективности Н-НПВП, но реже вызывают поражение ЖКТ **(категория доказательности А)**
- При наличии у больного факторов риска гастропатии лечение следует начинать с С-НПВП, при необходимости назначить ингибиторы протонной помпы **(категория доказательности А)**

Глюкокортикоиды

- Низкие дозы ГК (<10 мг/сут преднизолона) эффективно контролируют суставные проявления РА (**категория доказательности А**) и могут способствовать торможению прогрессирования эрозивного процесса при назначении с БПВП (**категория доказательности В**)
- Нежелательно использовать в монотерапии
- Повышенные дозы ГК сопровождаются нежелательными реакциями и должны использоваться по специальным показаниям (системные проявления и т.д.)
- Пульс-терапия ГК позволяет достигнуть быстрого подавления воспалительной активности (**категория доказательности В**), влияние на прогрессирование деструкции не доказано
- Локальная терапия ГК позволяет достигнуть быстрого подавления воспалительной активности, влияние на прогрессирование деструкции не доказано

Общие аспекты назначения БПВП

- Терапия БПВП должна начинаться как можно раньше, желательно в пределах 3 месяцев от появления симптоматики РА (**категория доказательности В**)
- Раннее назначение БПВП позволяет улучшить функцию и замедлить деструкцию суставов (**категория доказательности В**)
- Чем больше длительность болезни к моменту первого назначения БПВП, тем ниже эффективность (**категория доказательности А**)
- Регулярный мониторинг активности РА и ответа на лечение (рекомендован индекс DAS) улучшает результаты терапии (**категория доказательности В**)
- Требуется тщательный мониторинг токсичности
- Лечение БПВП продолжается неопределенно долго, включая периоды ремиссии

Базисные противовоспалительные препараты

- **Синтетические**

Основная группа средств для лечения РА (**категория доказательности А**) , «золотой стандарт» - **метотрексат**, другие наиболее широко применяемые препараты – лефлуномид, сульфасалазин

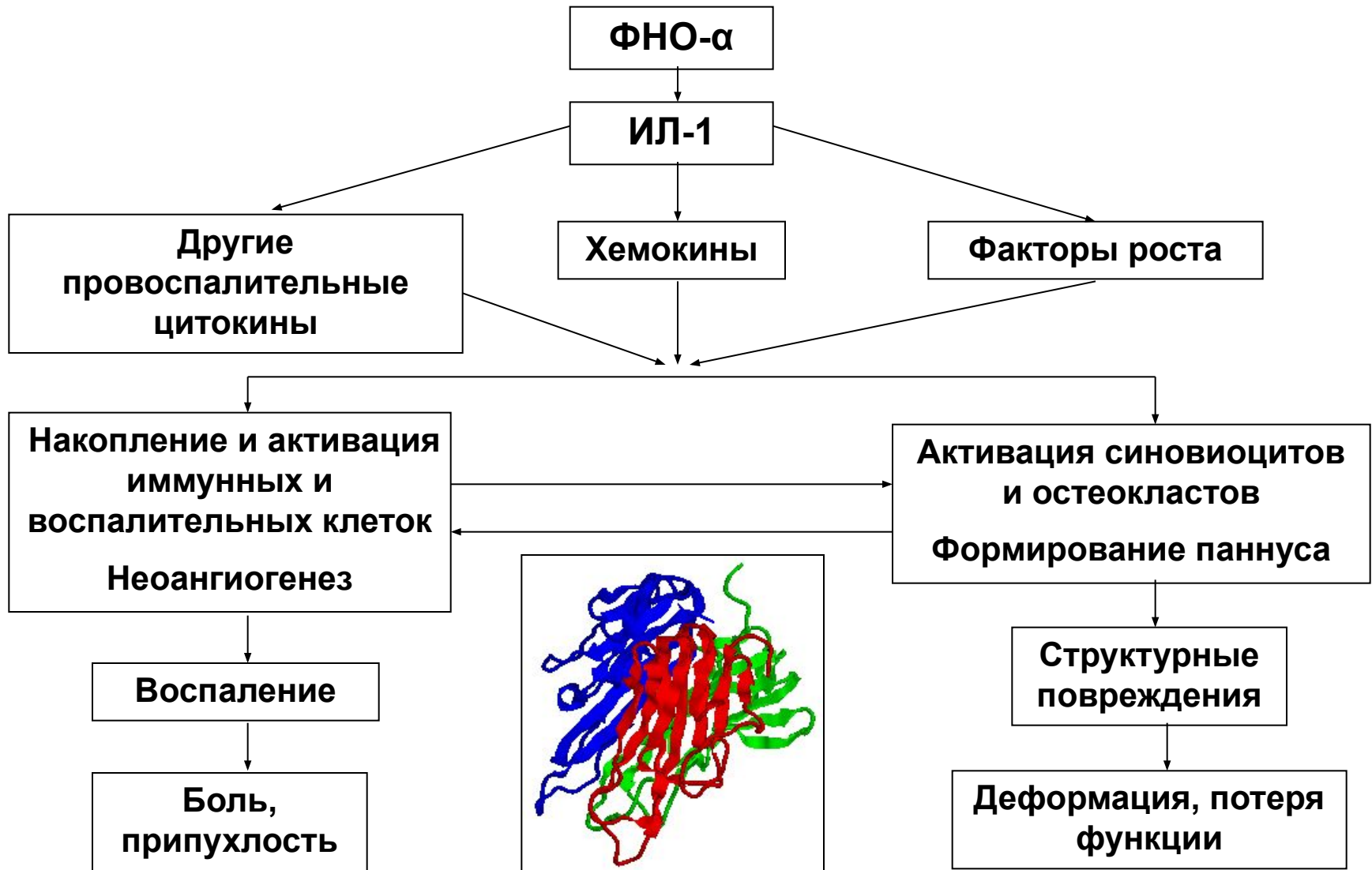
- **Биологические**

Применяются только при неэффективности или непереносимости метотрексата.

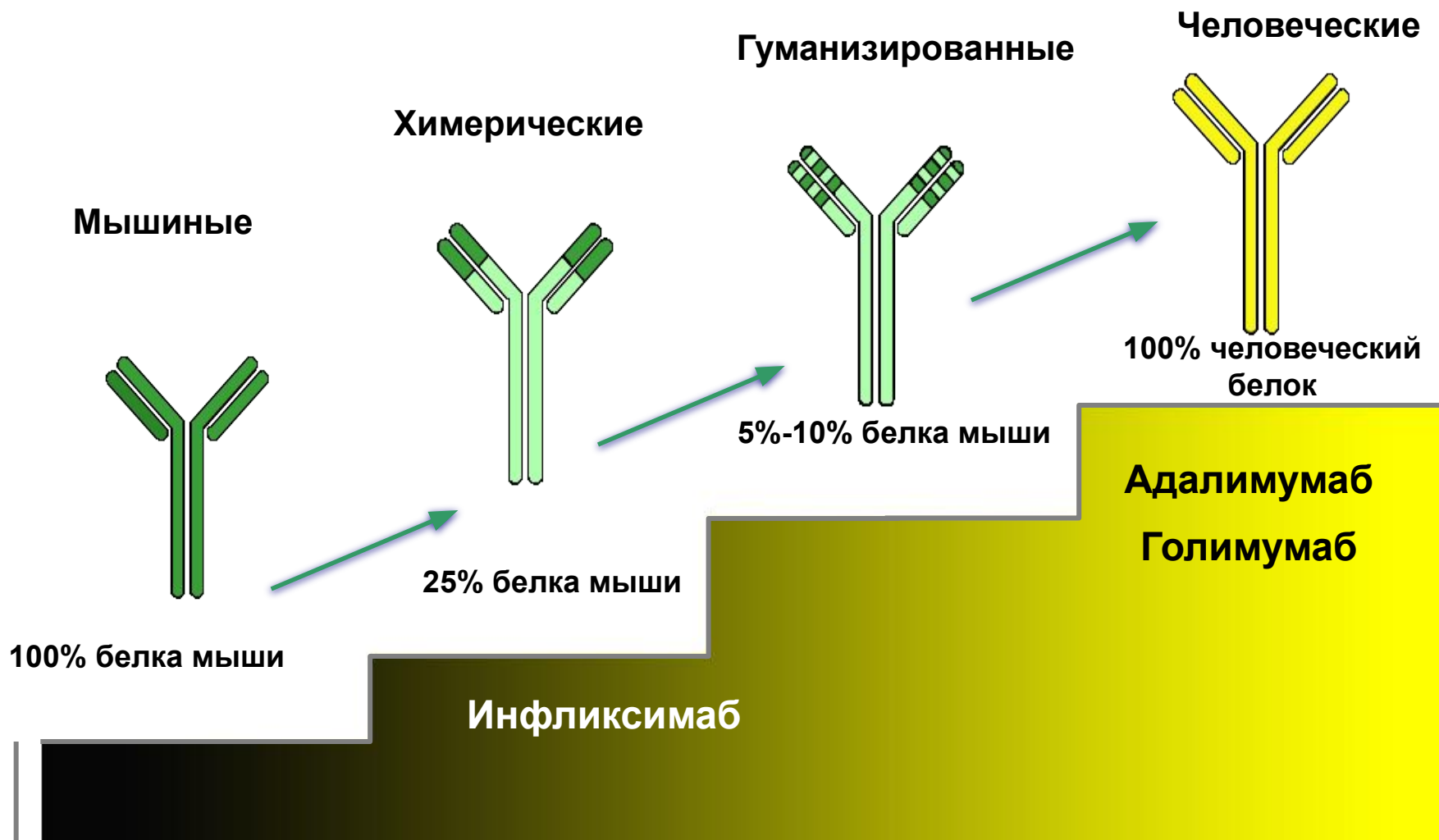
Группы:

- Моноклональные антитела : инфликсимаб, адалимумаб и др
- Антоганисты рецептов цитокинов: Этанерцепт, Анакинра
- Анти В-клеточная терапия: ритуксимаб

Роль ФНО-α в патогенезе РА



Моноклональные антитела к ФНО-α



Действие БПВП на разные звенья патогенеза РА

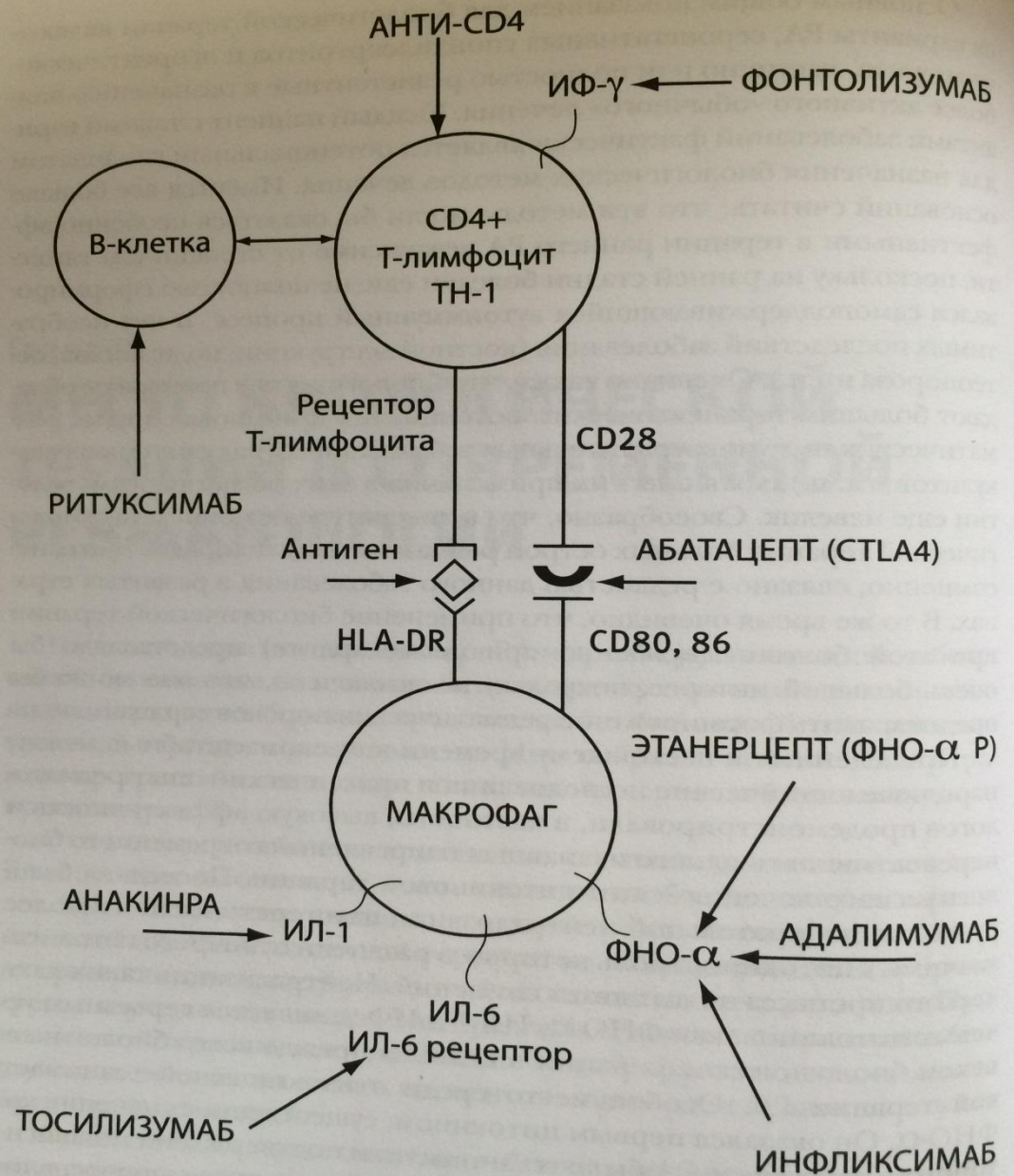
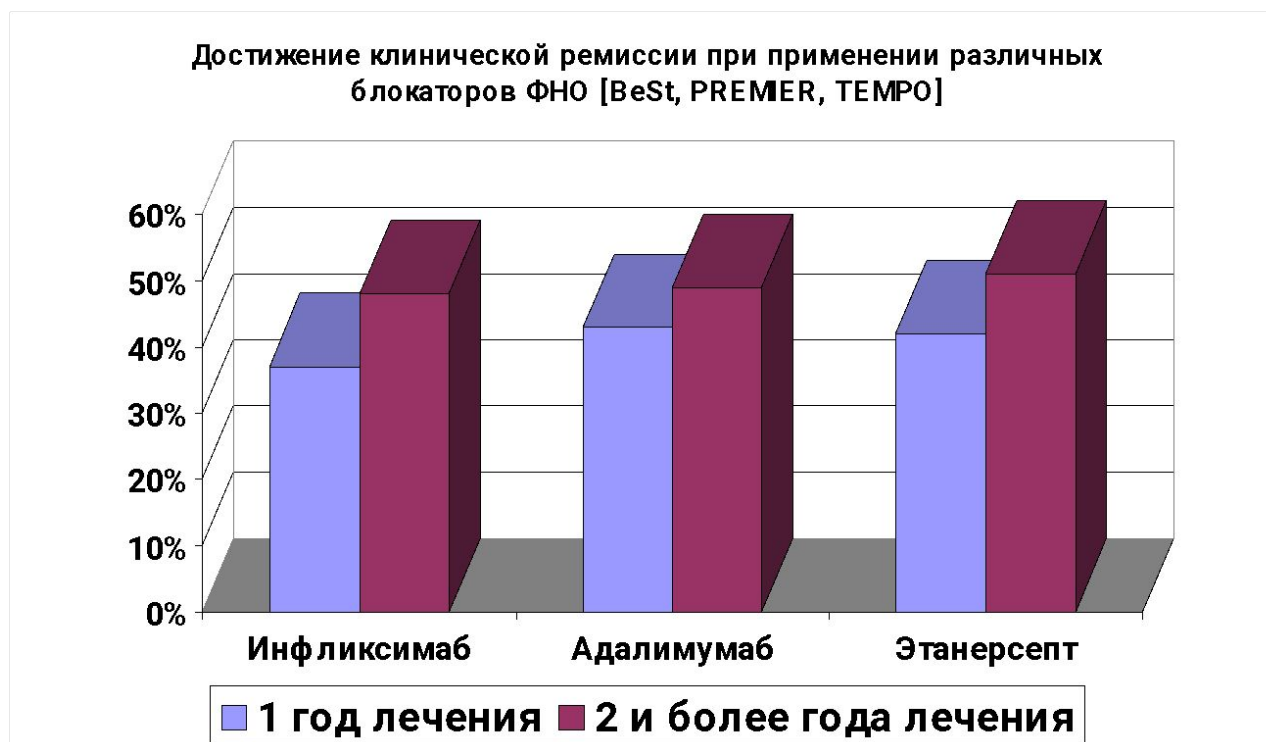


Рисунок 3. Основные механизмы патогенеза РА

Таблица 2. Основные биологические препараты (используемые в практике и перспективные)

Название препарата	Сущность препарата	Структура белковой молекулы	Разовая доза, путь введения	Основная схема назначения
Инфликсимаб	Антитело к ФНО- α	Химерная	3–5 мг/кг, внутривенно капельно	В недели 0, 2 и 6; затем через каждые 8 нед.
Адалимумаб	Антитело к ФНО- α	Человеческая	40–80 мг, подкожно	Через 1 или (чаще) 2 нед.
Этанерцепт	Растворимые рецепторы ФНО- α	Человеческая	25 мг, подкожно	2 раза в неделю
Анакинра	Антагонисты рецепторов ИЛ-1	Человеческая	100 мг, подкожно	Ежедневно
Абатацепт	Внеклеточный домен молекулы CTLA ₄	Человеческая	10 мг/кг, внутривенно капельно	1-й, 15-й и 30-й дни, затем ежемесячно
Ритуксимаб	Антитело к молекуле CD20	Химерная	500–1000 мг, внутривенно капельно	2 введения с интервалом 2 нед.
Тосилизумаб	Антитело к рецептору ИЛ-6	Гуманизированная	4–8 мг/кг, внутривенно капельно	1 раз в 4 нед.* в течение 3 месяцев
Фонтолизумаб	Антитело к ИФ- γ	Гуманизированная	4–10 мг/кг, внутривенно капельно	2 инъекции** с интервалом 1 мес.

Достижение клинической ремиссии на фоне биологической терапии



- По данным рандомизированных клинических исследований, применение различных блокаторов ФНО позволяет достигнуть ремиссии у $\approx 40\%$ больных на 1 году лечения и у $\approx 50\%$ больных на 2-3 годах лечения

Консенсус Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) по биологической терапии ревматических заболеваний



Публикуется ежегодно начиная с 1999 г.

Основные положения консенсуса 2008 г.

Блокаторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт)

- **Показания:**

- РА, ПсА, АС, полиартикулярная форма ЮА (АДА, ЭТА)
- У большинства больных блокаторы ФНО назначаются в комбинации с метотрексатом, но также могут комбинироваться с другими БПВП, такими как лефлуномид, сульфасалазин
- АДА и ЭТА могут назначаться в монотерапии
- Комбинация с БПВП эффективнее, чем монотерапия (**A**)
- блокаторы ФНО могут использоваться в качестве первого БПВП (**A, D**)

- **Дозировки и определение ответа на терапию:**

- Эффект от лечения блокатором ФНО должен наступать при РА в течение 12-24 недель (A, B), при АС – 6-12 недель
- в случае недостаточной эффективности показан пересмотр схемы лечения - повышение дозы, частоты введения препарата (ИФЛ), смена БПВП, переход на другой препарат

- **Сравнительная эффективность:**

- Нет доказательств, что какой-либо блокатор ФНО эффективнее других препаратов из этой группы и должен использоваться первым (A, B)
- Возможно переключение с одного блокатора ФНО на другой, но двойных-слепых исследований не проводилось (B, D)

Основные положения консенсуса 2008 г.

Блокаторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт) - 2

- **Продолжительность и выраженность ответа на лечение:**
 - Может наблюдаться потеря клинического эффекта, при этом недостаточный ответ на один блокатор ФНО не исключает развитие хорошего ответа на другой (B, D)
 - при первичной неэффективности одного препарата хороший ответ на другой менее вероятен
 - При непереносимости одного из блокаторов ФНО может быть ответ на другой, но риск непереносимости выше (B, D)
 - Оптимальная схема лечения больных, не отвечающих на блокаторы ФНО, пока не разработана (A)
- **Структурные изменения:**
 - Блокаторы ФНО замедляют или прекращают рентгенологическое прогрессирование при РА, даже у некоторых пациентов, не ответивших на лечение по клиническим параметрам (A)
- **Фармакоэкономика:**
 - Блокаторы ФНО экономически эффективны в социальной перспективе, но это сильно зависит от конкретной ситуации в обществе (B)

Основные предосторожности при назначении блокаторов ФНО

- *Инфекции:*
 - Туберкулез (обязательный скрининг)
 - Гепатит В (обязательный скрининг)
 - Серьезные бактериальные инфекции (мягкие ткани, суставы, кожа)
- *Аутоиммунные реакции:*
 - Продукция антител к препарату
 - Волчаночноподобный и др. синдромы
- *Редкие события:*
 - Цитопении
 - Оппортунистические инфекции (листериоз, микобактериальные инфекции, кокцидиомикоз, гистоплазмоз)
 - Демиелинизирующие синдромы
 - Интерстициальное поражение легких
 - Псориаз
- *Противоречивые данные:*
 - Прогрессирование сердечной недостаточности при РА
 - Развитие новообразований
 - Беременность, патология плода

Препараты «второго ряда» биологической терапии

- Анакинра
 - Абатасепт
 - Ритуксимаб
- Назначаются больным РА с неадекватным ответом на блокаторы ФНО или невозможностью их применения

Современные принципы ведения больных ранним РА

- Ранняя диагностика
- Оценка прогноза – ключевой момент при выборе лечения
 - Антицитруллиновые антитела
 - Ранние структурные изменения (МРТ, УЗИ)
- Все больные должны получать метотрексат или другой БПВП, при активном РА - глюкокортикоиды
- Цель лечения – ремиссия или как минимум низкая активность болезни
- При высокой активности болезни требуется раннее назначение биологических генно-инженерных препаратов (блокаторы ФНО)
- Длительное (многолетнее) применение поддерживающих доз БПВП и биологических препаратов позволяет остановить деструкцию суставов