

Республиканская научно-практическая конференция с международным
участием «Ревматоидный артрит и коморбидные состояния»
Приказ Минздрава № 160 от 20.02.2015 г

Современные подходы к терапии ревматоидного артрита

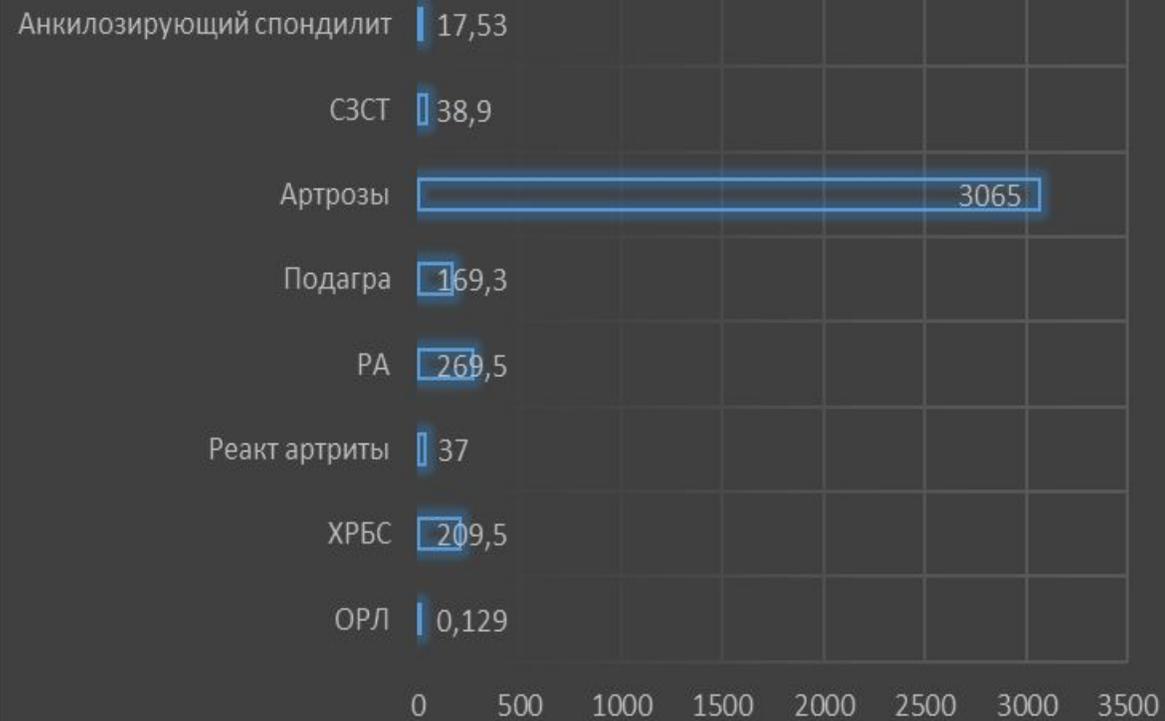
Н.А. Мартусевич

Доцент 3-й кафедры внутренних болезней УО «БГМУ»

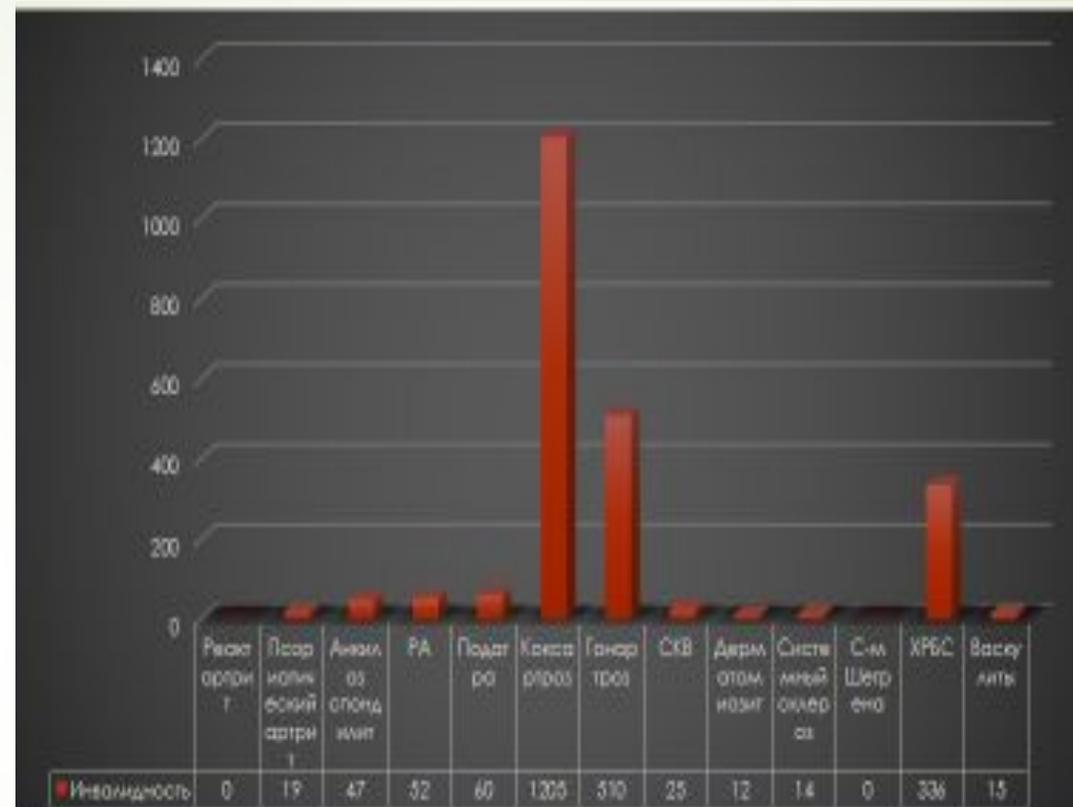
19 марта 2015 г

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- Ревматоидный артрит- значимое в общемедицинском и социальном аспекте заболевание
- 2/3 пациентов нетрудоспособны к 10 году болезни
- 1/3 пациентов через 10 лет нуждаются в хирургическом вмешательстве
- Женщины прекращают трудовую деятельность в среднем за 4,8 года, мужчины- за 9,5 лет; производительность труда падает на 54,83%
- В остальных случаях течение заболевания носит неуклонно прогрессирующий характер, приводя к развитию инвалидности и, в ряде случаев, к гибели пациентов.

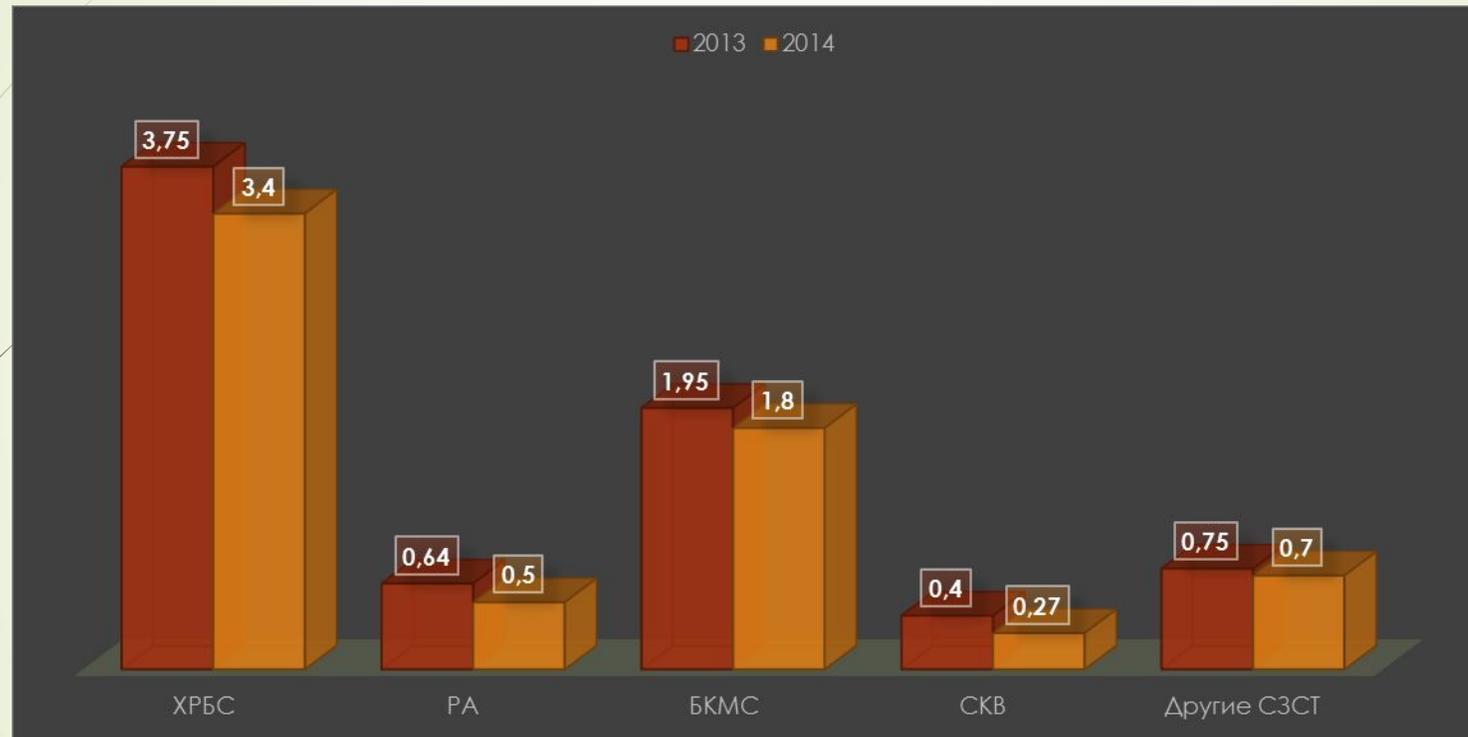


Структура общей заболеваемости (2-е место)



Структура инвалидности 4-е место)

Структура и динамика показателей смертности, 2013-2014



1. ХРБС; 2. РА; 3. СКВ

Год	Взрослые, всех случаев	Взрослые впервые установленным диагнозом	с Состоят на Д учете на конец года
2005 год	18302	1380	13803
2006 год	18011	1370	13825
2007 год	18357	1372	14009
2008 год	18626	1434	14852
2009 год	18361	1220	15057
2010 год	18819	1210	15799
2011 год	18997	12234	17889
2012 год	20165	1371	1953
2013 год	16682	1164	
2014 год	20768	1401	17964

Заболеваемость ревматоидным артритом, абс

Основные положения доклада

- Концепция «*treat to target*»; внедрение принципов концепции в Республике Беларусь (по результатам социологического опроса)
- Место стандартной базисной терапии: метотрексат – «якорный» препарат в лечении ревматоидного артрита,
- Тройная или монотерапия?
- Место и роль глюкокортикоидной терапии в лечении РА
- Место генно-инженерной иммунобиологической терапии

Основные положения доклада

- Концепция «*treat to target*»; внедрение принципов концепции в Республике Беларусь (по результатам социологического опроса)
- Метотрексат – «якорный» препарат в лечении ревматоидного артрита, в том при наличии коморбидных заболеваний и состояний?
- Тройная или монотерапия?
- Место и роль глюкокортикоидной терапии в лечении РА
- Возможна ли эскалация дозы ГИБП?
- Тактика ведения пациентов при планировании оперативного вмешательства
- Какие факторы необходимо учитывать при назначении фармакотерапии пациентам с ревматоидным артритом
- Лечение с учетом стадии заболевания

Парадигма фармакотерапии ревматоидного артрита в XXI веке

□ **«Окно возможности»**

□ **«Лечение до достижения цели»**

- Оптимальное использование метотрексата (МТ)
- Рациональное применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)

□ **Персонализированная терапия:**

- прогнозирование исходов;
- прогнозирование эффективности терапии;
- прогнозирование ремиссии

СТАДИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Доклини-
ческая

Очень ранний
<3 месяцев



Ранняя
Ранний

3-12
месяцев



Развернутая



Поздняя

Генетический
риск

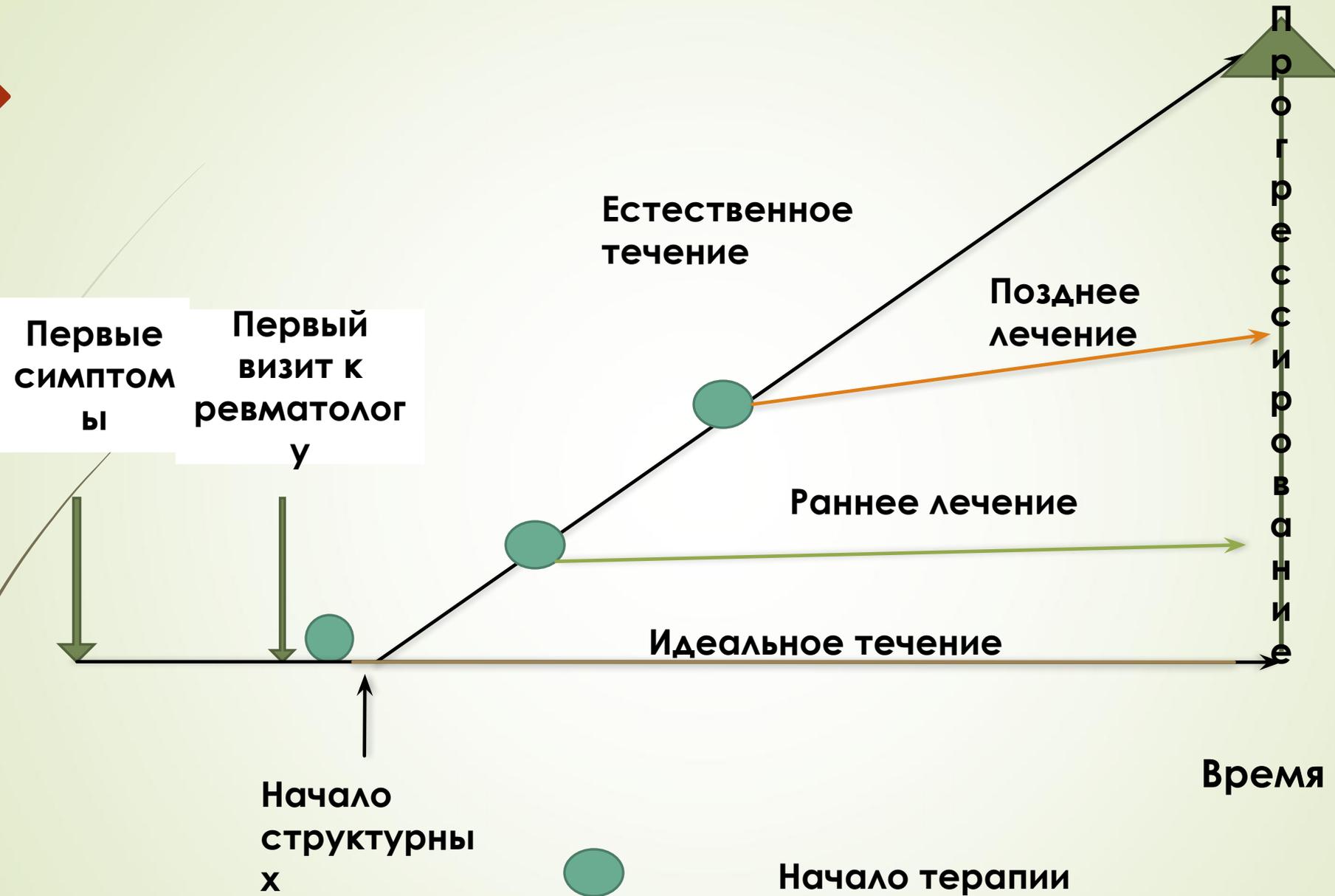
Асимптомное
нарушение
аутоиммунитета
и воспаление

Ранние
симптомы
поражения
суставов, НА



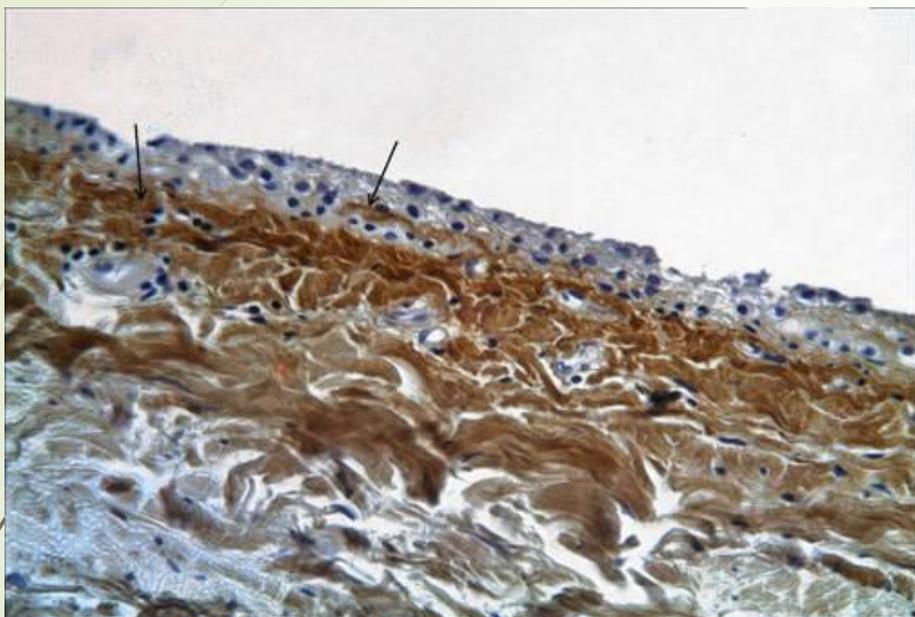
Рис. 1. Общий процент больных с хотя бы одним положительным тестом аутоантител до начала артрита

Недифференцированный артрит- артрит, не соответствующий на момент обследования критериям конкретного заболевания и имеющий по счетной шкале критериев ACR/EULAR 2010 менее 6 баллов



Начало терапии после 2 лет заболевания: наличие **эрозий** у **90%** пациентов;

Почему необходимо лечить рано?



Ранняя стадия



Развернутая стадия



25% имеют эрозии к 3 месяцам заболевания

Меньшая вероятность формирования паннуса

Концепция «treat to target»

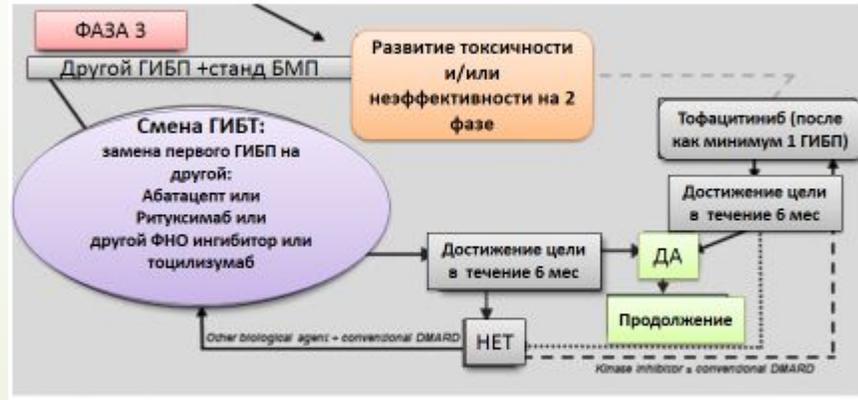
ЦЕЛЬ: достижение ремиссии или низкой активности заболевания

- Лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом, (МТ) должно начинаться как можно раньше, желательно в течение первых 3 мес от начала болезни;
- Лечение должно быть максимально активным, с быстрой эскалацией дозы МТ до 20–25 мг/нед и последующим изменением (при необходимости) схемы лечения в течение 3 мес для достижения максимально возможного терапевтического эффекта;
- В случае недостаточной эффективности стандартной терапии БПВП показано назначение генно-инженерных иммунобиологических препаратов.

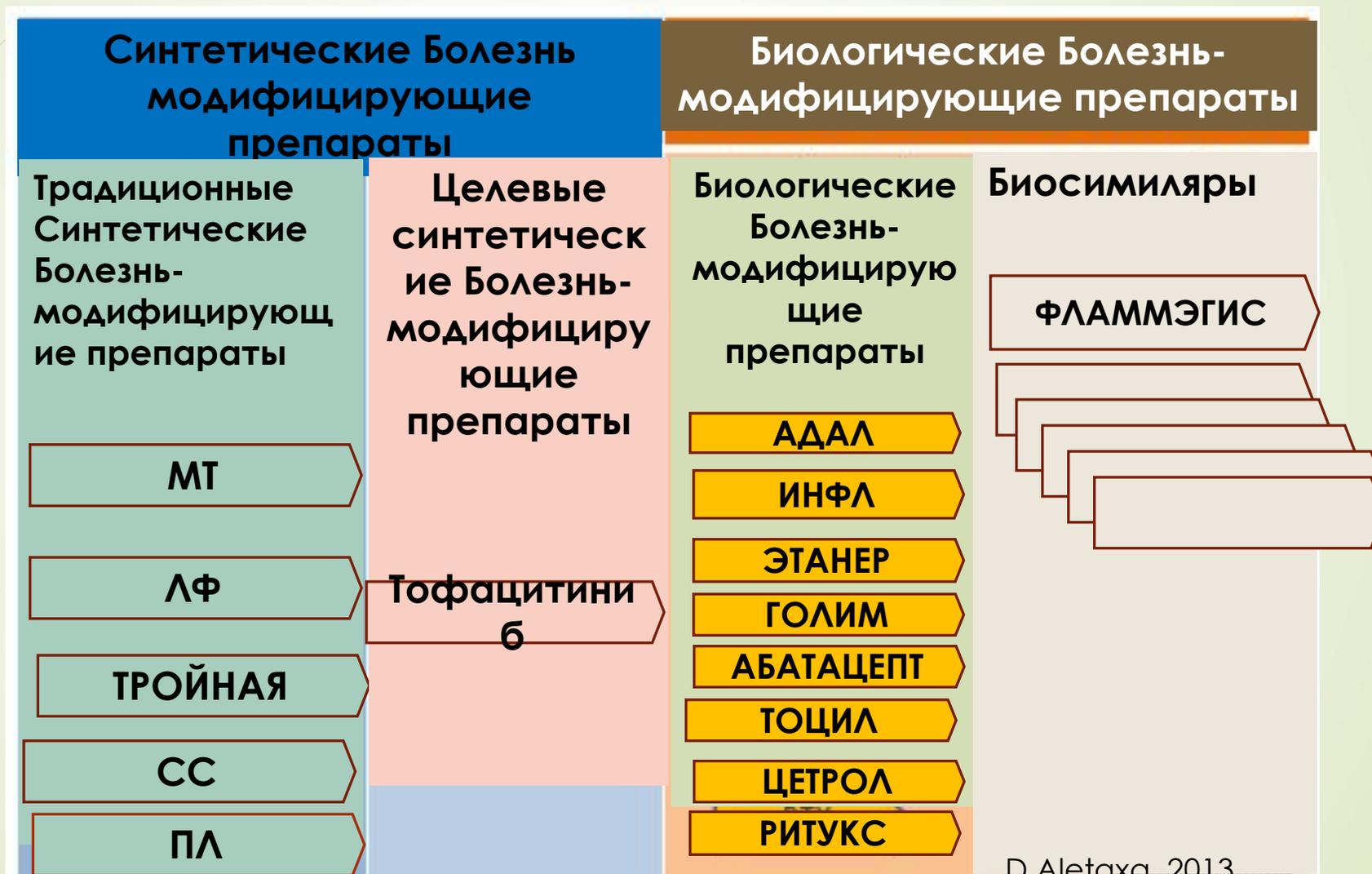


EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,^{3,4} Ferdinand C Breedveld,⁵ Maya Buch,^{6,7} Gerd Burmester,^{8,9} Maxime Dougados,¹⁰ Paul Emery,^{6,7} Cécile Gaujoux-Viala,¹¹ Laure Gossec,¹² Jackie Nam,^{6,7} Sofia Ramiro,^{13,14} Kevin Winthrop,¹⁵ Maarten de Wit,¹⁶ Daniel Aletaha,¹ Neil Betteridge,¹⁶ Johannes W J Bijlsma,¹⁷ Maarten Boers,¹⁸ Frank Buttgerit,^{8,9} Bernard Combe,¹⁹ Maurizio Cutolo,²⁰ Nemanja Damjanov,²¹ Johanna M W Hazes,²² Marios Kouloumas,¹⁶ Tore K Kvien,²³ Xavier Mariette,²⁴ Karel Pavelka,²⁵ Piet L C M van Riel,²⁶ Andrea Rubbert-Roth,²⁷ Marieke Scholte-Voshaar,¹⁶ David L Scott,²⁸ Tuulikki Sokka-Isler,^{29,30} John B Wong,³¹ Désirée van der Heijde⁵



ТЕРАПИЯ РА В XXI ВЕКЕ



ГИБП, применяемые для лечения РА

1. Ингибиторы цитокинов

ФНО- альфа

Инфликсимаб

Этанерцепт (Энбрел)

адалимумаб (Хумира)

цетролизумаб (Симзия)

голимумаб (Симпони)

ИЛ-1

анакинра (Кинерет)

ИЛ-6

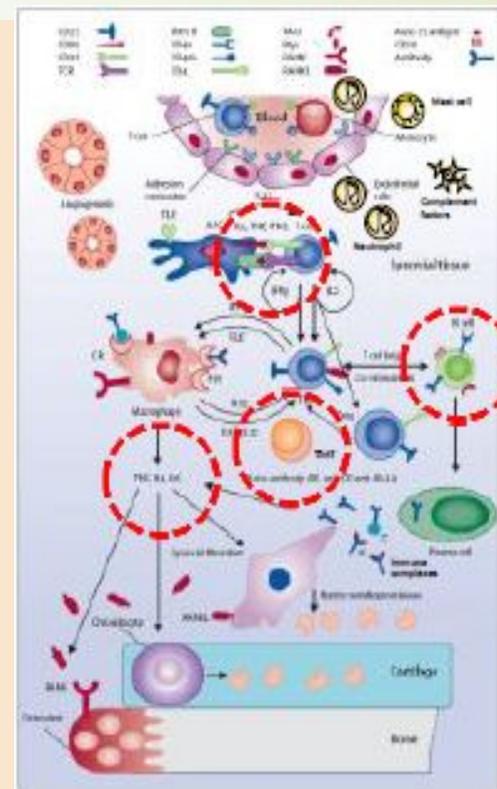
тоцилизумаб (Актемра)

2. Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов

абатацепт (Оренция)

3. Анти-В-клеточный препарат

ритуксимаб (Мабтера)



Концепция «treat to target» Исследование РЕМАРКА

- 88 пациентов (22 мужчины, 66 женщин), продолжительность наблюдения 12 мес
- **Через 6 месяцев:**
 - низкая активность или ремиссия были достигнуты у 49% (DAS28), 60% (SDAI); 63% (CDAI) пациентов.
- **Через 12 месяцев:**
 - активность или ремиссия по DAS28 регистрировалась у (61%), по SDAI – у (74%), по CDAI – у 76% пациентов.



Концепция «treat to target» по результатам социологического опроса в Республике Беларусь

□ В период с 14 марта 2014 г. по 19 мая 2014 г. было проведено пилотное социологическое исследование сотрудниками:

научно-исследовательской лаборатории социологических и маркетинговых исследований «Общественное мнение» ;

УО «Государственный институт управления и социальных технологий БГУ».

Экспертами-консультантами в данном проекте выступали сотрудники кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и 3-й кафедры внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Объект исследования:

- пациенты с ревматоидным артритом,
- специалисты сферы здравоохранения, осуществляющих лечение или оказывающих консультативную и/или организационно-методическую помощь пациентам с заболеваниями ревматологического профиля.

Социологический опрос был проведен среди представителей целевых групп;

Сбор информации: анкетный опрос и экспертных интервью.



Тип выборки – целевая;

метод отбора – доступные случаи (все пациенты с заболеваниями ревматологического профиля, которые на день проведения опроса проходили лечение в стационаре).

Объем выборочной совокупности составил 125 пациентов с ревматоидным артритом.

Опрос проводился по месту лечения пациентов в ревматологических отделениях областных стационаров

Анкетный опрос ревматологов был сплошным и осуществлен методом основного массива

Опрошено 68 ревматологов (что составляет 63,0% всех ревматологов республики).

Опрос проводился по месту работы ревматологов (в больницах и поликлиниках), а также на областных конференциях и семинарах по ревматологии.

.

Задачи исследования

1. Определить сроки постановки диагноза;
2. Выявить частоту применения метотрексата, режим дозирования
3. Провести сравнительную оценку эффективности метотрексата различных производителей
4. Определить основные причины отмены

Сроки верификации диагноза по результатам социологического опроса в Республике Беларусь



¹Мартусевич Н.А., ²Кундер Е.В., ³Кучко Е.Е., ³Левицкая И.В. Некоторые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита в реальной клинической практике (результаты социологического опроса), принята в печать

Результаты исследований Лейденовской когорты раннего артрита и исследования ESPOIR

- Была проанализирована продолжительность симптомов РА до начала терапии у пациентов, находящихся в состоянии без лекарственной ремиссии на протяжении 1 года и более:
- Продолжительность заболевания, после которой шансы на достижение стойкой ремиссии резко уменьшались, составила **14,1 нед в Лейденовской когорте и 15,3 недель в исследовании ESPOIR.**
- Для серопозитивных по ревматоидному фактору / антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (РФ/АЦЦП) пациентов «терапевтическое окно» было меньше, по сравнению с серонегативными больными (**14,6 и 18,9 недель** соответственно).
- Результаты исследования подтвердили, что наиболее эффективной оказывается терапия, начатая в первые **13–19 недель** от появления первых симптомов заболевания.

Результаты исследования

Метотрексат применяли при лечении 95,2 % (119 человек) пациентов, принявших участие в исследовании.

Опыт применения метотрексата имели:

отечественного - 84,1 % пациентов,

метотрексата Эбеве – 55,5 %;

обоих 45,4 %

только метотрексат-Эбеве -10,1 % (n=12),

только отечественный – 38,7 % (n=46) респондентов.

Доза метотрексата	Метотрексатат (РУП Белмедпрепараты) % (абс)	Метотрексат-эбеве (Австрия) % (абс)
7,5-10 мг/неделю	42,0 % (42)	30,3 (20)
10-12,5 мг/неделю	25,0 % (25)	15,2 (10)
12,5-15 мг/неделю	23,0 % (23)	37,9 (25)
15-17,5 мг/неделю	6,0 % (6)	13,6 (9)
17,5-20 мг/неделю	–	1,5 (1)
Нет ответа (не знают дозу)	4,0 % (4)	1,5 (1)
Всего	100,0 % (100)	100,0 % (66)

Доминирующее число пациентов принимало метотрексат-эбеве в дозе 15-17,5 мг в неделю (37,9%);

метотрексат отечественного производства – в дозе 7,5-10 мг/неделю (42%), что является недостаточным для эффективной терапии РА.

В дозе, рекомендуемой для эффективной терапии РА- 17,5-20 мг в неделю метотрексат принимали только 1,5% пациентов, при этом это имело отношение только к метотрексату импортного производства

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОТРЕКСАТА ПО МНЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ

МТ отечественного производства

- нет сложностей с его приобретением – 76,0 % (76 из 100 пациентов);
- он эффективен – 29,0 % (n=29);
- доступен по цене – 28,0 % (n=28);
- имеет много побочных эффектов, противопоказаний – 27,0 % (n=27).

МТ ЭБЕВЕ

- он эффективен – 93,9 % (62 из 66 пациентов);
- имеет минимум побочных эффектов – 48,5 % (n=32);
- имеет небольшое число противопоказаний – 42,4 % (n=28);
- он малотоксичен – 22,7 % (n=15);
- доступен по цене – 18,2 % (n=12);
- есть сложность с его приобретением – 12,1 % (n=8).

Таким образом

1. Удельный вес пациентов, которым диагноз РА был верифицирован в оптимальные сроки (в течение трех месяцев) составил 38,4%, что является недостаточным, учитывая важную прогностическую значимость ранней диагностики и фармакотерапии заболевания
2. Метотрексат является основным препаратом в лечении РА. По результатам социологического опроса метотрексат в настоящее время принимают 95,2 % пациентов.
3. Результаты социологического опроса позволили выявить различную эффективность и переносимость метотрексата отечественного (РУП Белмедпрепараты) и импортного (метотрексат-эбеве, Австрия) производства. Пациенты оценили метотрексат, как эффективное лекарственное средство в 93,9 % случаев при применении импортного метотрексата, в то время как аналогичную оценку при применении метотрексата отечественного производства дали только 29% пациентов.
4. Повышение качества метотрексата отечественного производства должно осуществляться при тесном взаимодействии врачей-ревматологов и производителей

Основные положения доклада

- Концепция «*treat to target*»; внедрение принципов концепции в Республике Беларусь (по результатам социологического опроса)
- Место стандартной базисной терапии: метотрексат – «якорный» препарат в лечении ревматоидного артрита,
- Тройная или монотерапия?
- Место и роль глюкокортикоидной терапии в лечении РА
- Место генно-инженерной иммунобиологической терапии

□ **Метотрексат – МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии “первой линии” лечения активного РА»**

- Имеет большую доказательную базу
- Монотерапия МТ (в сочетании с ГКС или без них) эффективна у 70 % пациентов
- Может назначаться в виде монотерапии, так и в комбинации с ГКС, другими базисными препаратами и ГИБП
- Оптимальная доза **25-30 мг/неделю**
- Оптимальный эффект МТ реализуется **через 4-6 месяцев** (инъекционные формы предпочтительнее)
- Должен приниматься с **фолиевой кислотой 3 мг/сут**
- При низкой активности пациенты не обязательно нуждаются в применении метотрексата и могут стартовать с другого болезнь-модифицирующего препарата

•**Низкая активность:**

CDAI \leq 10,
DAS28 $<$ 3.2,
SDAI \leq 11

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4

Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)

S M M Verstappen, J W G Jacobs, M J van der Veen, A H M Heurkens, Y Schenk, E J ter Borg, A A M Blaauw, J W J Bijlsma, on behalf of the Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group

See linked editorial p1409

Ann Rheum Dis 2007;66:1443-1449. doi: 10.1136/ard.2007.071092

CAMERA

ARD Online First, published on September 18, 2007 as 10.1136/ard.2007.076307

Aggressive Combination Therapy With Intraarticular Glucocorticoid Injections

And Conventional DMARDs In Early Rheumatoid Arthritis

Two Year Clinical and Radiographic Results From The CIMESTRA Study

Merete L Hetland¹, Kristian Stengaard-Pedersen², Peter Junker³, Tine Lottenburger⁴, Ib Hansen², Lis S Andersen⁴, Ulrik Tarp², Anders Svendsen⁴, Jens K Pedersen⁴, Henrik Skjødt¹, Ulrik B Lauridsen¹, Torkell Ellingsen², Gert VO Hansen⁴, Hanne Lindegaard³, Aage Vestergaard², Anne Grethe Jurik⁵, Mikkel Østergaard⁴, Kim Hørslev-Petersen⁴, and the CIMESTRA study group*.

CIMESTRA

Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis

E HS Choy, C M Smith, V Farewell, D J Walker, A Hassell, L Chau and D L Scott

Ann Rheum Dis published online 3 Sep 2007;
doi:10.1136/ard.2007.076299

CARDERA

Remission achieved after 2 years treatment with low dose prednisolone in addition to DMARDs in early RA is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open two year continuation study

Ingiöld Hafström, Kristina Albertsson, Annelies Boonen, Desirée MFM van der Heijde, RBM Landewé and Bjorn Svensson

Ann Rheum Dis published online 17 Apr 2008;
doi:10.1136/ard.2008.087833

BARFOT



Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)

S M M Verstappen, J W G Jacobs, M J van der Veen, A H M Heurkens, Y Schenk, E J ter Borg, A A M Blaauw, J W J Bijlsma, on behalf of the Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group

.....

See linked editorial p1409

Ann Rheum Dis 2007;**66**:1443–1449. doi: 10.1136/ard.2007.071092

Remission achieved after 2 years treatment with low dose prednisolone in addition to DMARDs in early RA is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open two year continuation study

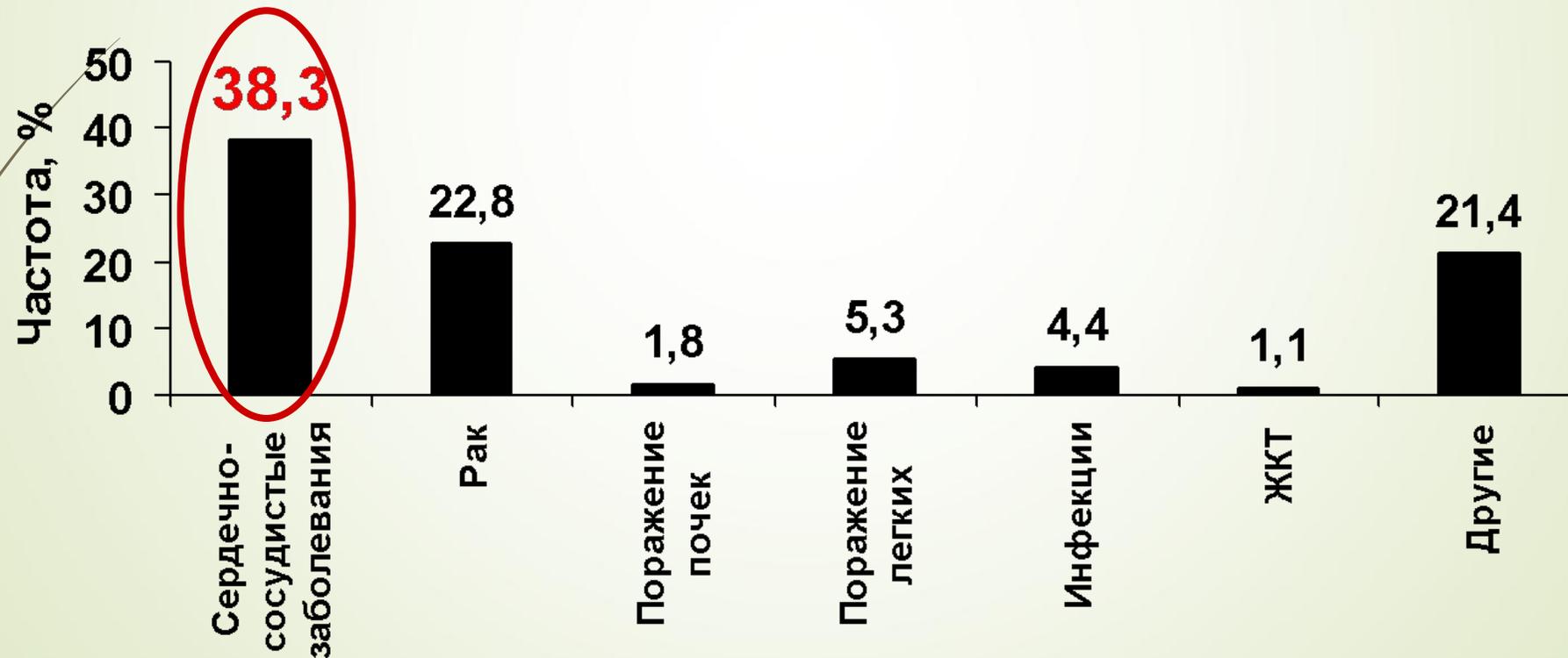
Ingiöld Hafström, Kristina Albertsson, Annelies Boonen, Desirée MFM van der Heijde, RBM Landewé and Bjorn Svensson

Ann Rheum Dis published online 17 Apr 2008;
doi:10.1136/ard.2008.087833

Mortality in rheumatic diseases: introduction

T. Pincus, T. Sokka

Причины летальности при ревматоидном артрите





RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2010;49:295–307

doi:10.1093/rheumatology/kep366

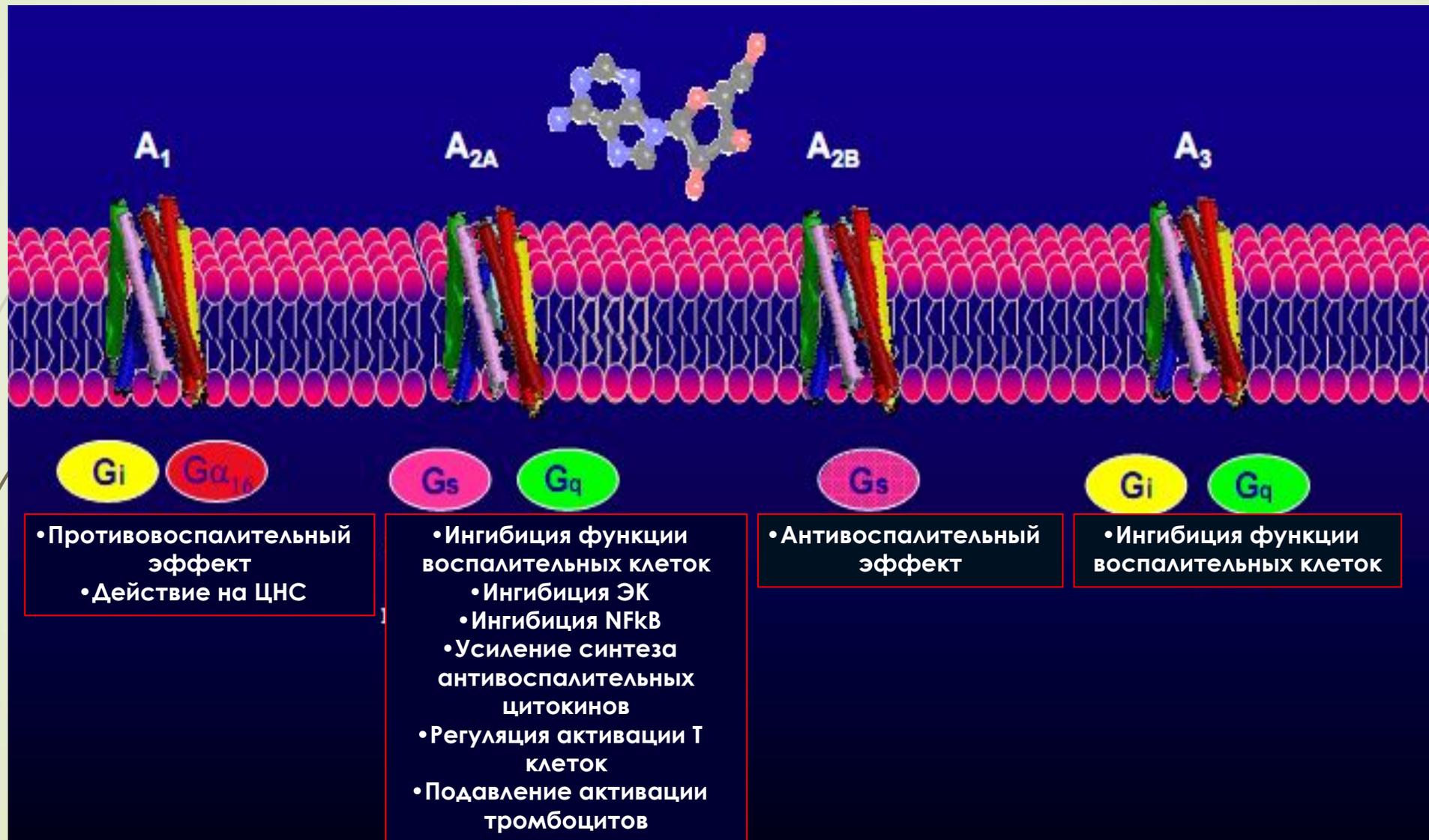
Advance Access publication 17 November 2009

Original article

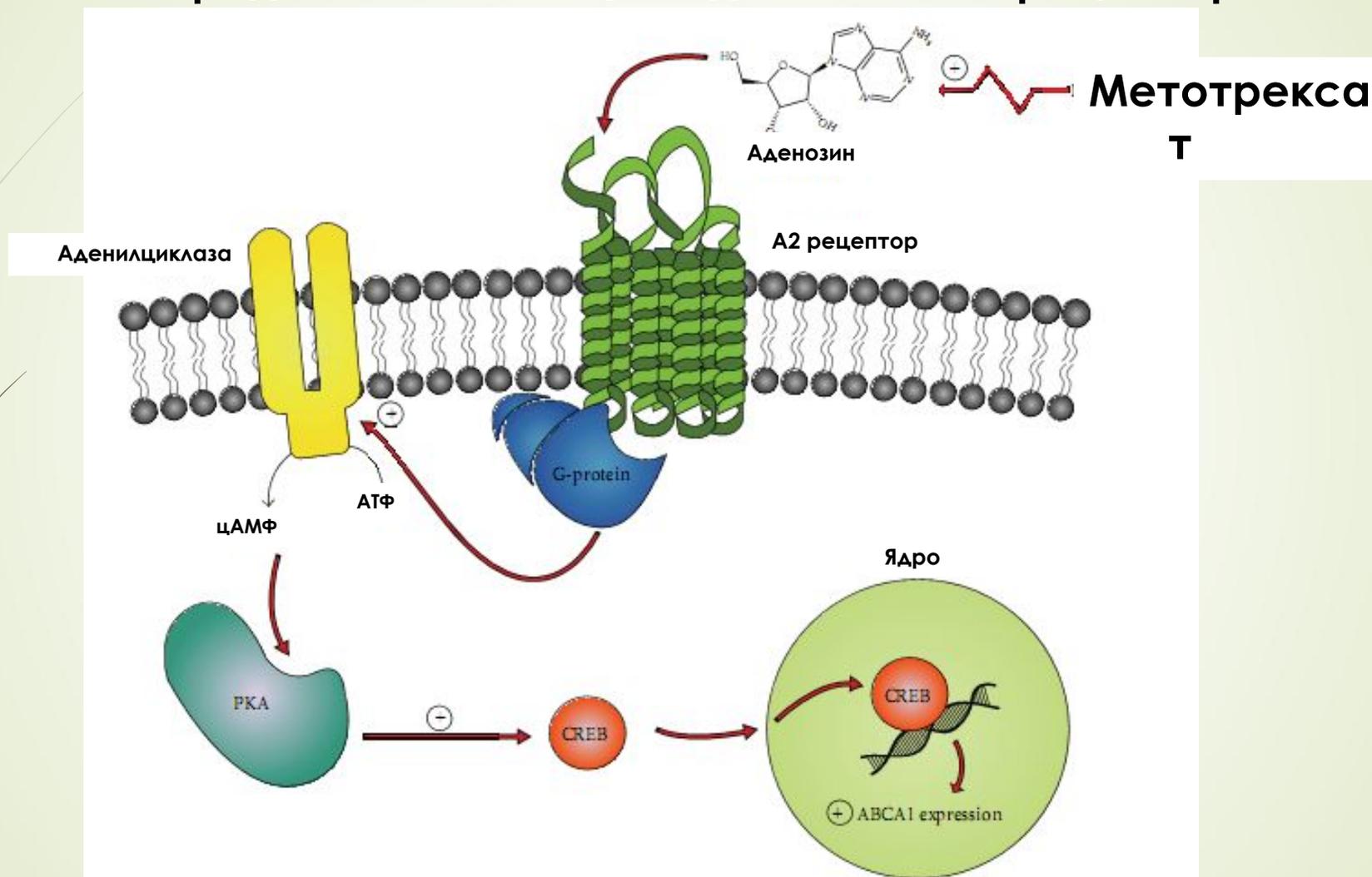
The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review

Sarah L. Westlake¹, Alexandra N. Colebatch², Janis Baird³, Patrick Kiely⁴, Mark Quinn⁵, Ernest Choy⁶, Andrew J. K. Ostor⁷ and Christopher J. Edwards²

Противовоспалительные эффекты аденозина



Механизм антиатерогенного действия метотрексата: индукция обратного транспорта холестерина посредством активации аденозиновых рецепторов



ABCA1 – adenosine triphosphate binding cassette transporter



Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment?

Z Tutuncu, G Reed, J Kremer, et al.

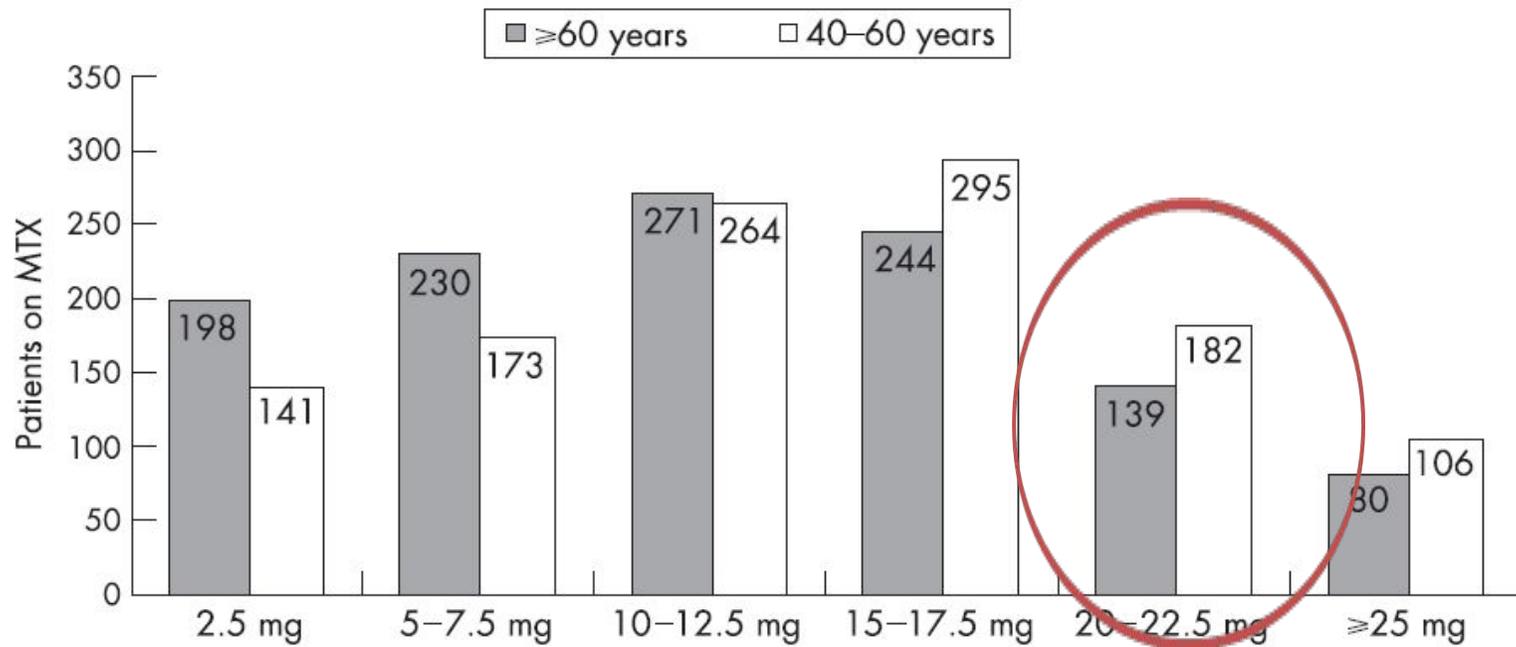
Ann Rheum Dis 2006 65: 1226-1229 originally published online January 13, 2006
doi: 10.1136/ard.2005.051144

CORRONA registry database of 9381 patients with rheumatoid arthritis, 2101 patients with disease onset after the age of 60 years (EORA) were matched, on the basis of disease duration, with 2101 patients with disease onset between the ages of 40 and 60 years (YORA). The primary

Table 1 Characteristics of patients by various disease-activity measures

	Age at onset of RA						p Value
	≥60 years			40–60 years			
	Mean	SD	n	Mean	SD	n	
Age (years)	73.7	7.3	2101	55.2	7.2	2101	0.000
Weight (lbs)	164.6	38.0	2031	182.3	44.6	2051	0.000
Duration of RA (years)	5.3	5.1	2101	5.3	5.1	2101	1.000
Disability Index	0.30	0.4	2041	0.35	0.4	2053	0.001
DAS28	3.8	1.5	766	3.6	1.6	769	0.112
TJS	3.7	5.5	2065	4.7	6.1	2064	0.000
SJS	5.3	6.2	2064	5.2	6.1	2066	0.502
PhGA	24.9	20.9	2089	26.3	21.9	2084	0.032
Patient VAS general	29.1	25.7	1943	30.9	26.2	1986	0.030
Patient VAS for pain	31.4	26.0	1983	34.0	26.7	2022	0.001

DAS, Disease Activity Score; PhGA, physician global assessment; RA, rheumatoid arthritis; SJS, Swollen Joint Score; TJS, Tender Joint Score; VAS, Visual Analogue Scale.



Distribution of methotrexate (MTX) dose.

Метотрексат в разных дозах у пациентов старше 60 лет и 40-60 лет

Предикторы неэффективности терапии метотрексатом

- Были проанализированы результаты лечения 431 больного РА, включенного в NOAR (Norfolk Arthritis Register).

- **Предикторы неэффективности терапии метотрексатом:**
 - женский пол,
 - исходное значение индекса HAQ;
 - наличие гомозиготного варианта «shared epitope»,
 - серонегативность по РФ и АЦЦП (также ассоциировались с развитием НР и неэффективностью терапии МТ).

Основные положения доклада

- Концепция «*treat to target*»; внедрение принципов концепции в Республике Беларусь (по результатам социологического опроса)
- Место стандартной базисной терапии: метотрексат – «якорный» препарат в лечении ревматоидного артрита, в том при наличии коморбидных заболеваний и состояний?
- **Тройная или монотерапия?**
- Место и роль глюкокортикоидной терапии в лечении РА
- Возможна ли эскалация дозы ГИБП?
- Тактика ведения пациентов при планировании оперативного вмешательства
- Какие факторы необходимо учитывать при назначении фармакотерапии пациентам с ревматоидным артритом

Исследование tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort)

□ Три схемы лечения пациентов:

- комбинированная терапия МТ, сульфасалазином и гидроксихлорохином (ГХ) в сочетании с внутримышечным введением глюкокортикоидов (ГК);
- комбинированная терапии этими препаратами и ГК внутрь;
- монотерапия МТ с пероральным приемом ГК

Через 3 мес отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ.

Частота ремиссии ($DAS < 1,6$) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% ($p > 0,05$). В группах, получавших комбинированную терапию среднее значение DAS через 3 мес было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ ($p = 0,021$ и $p = 0,007$ соответственно).

Через 12 мес достоверных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было

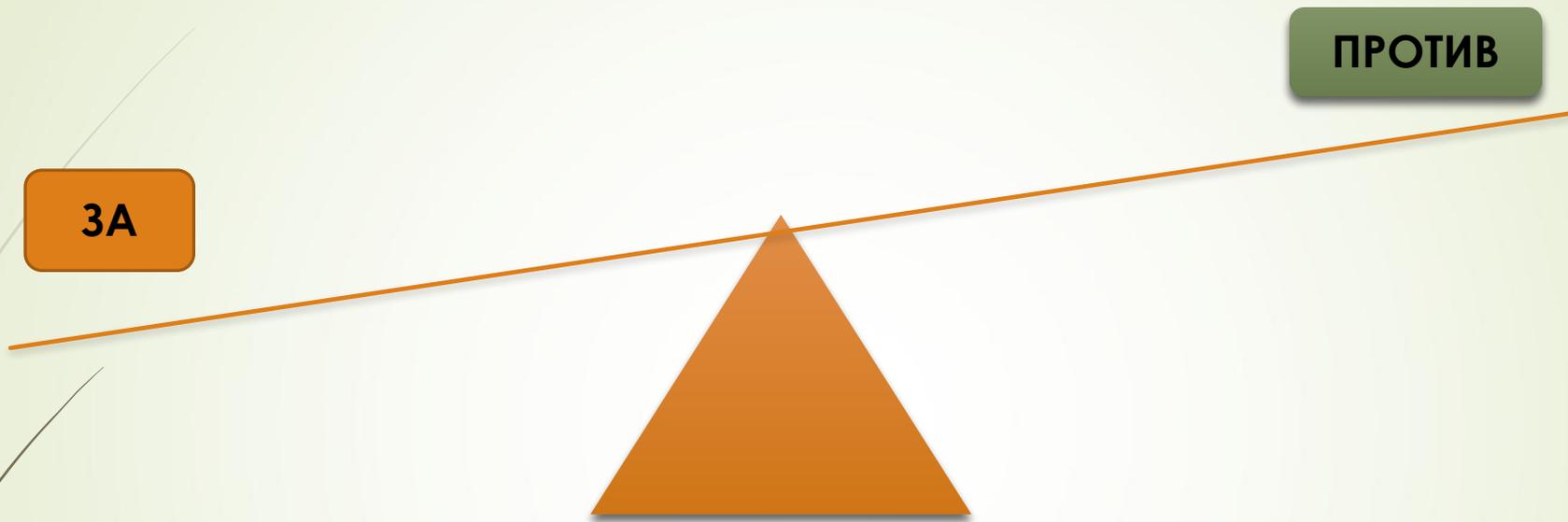
Через 2 года ГИБТ чаще назначали в группе монотерапии

1. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. *Ann Rheum Dis.*
2. De Jong PHPD, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate mono-therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):113.

Основные положения доклада

- Концепция «*treat to target*»; внедрение принципов концепции в Республике Беларусь (по результатам социологического опроса)
- Место стандартной базисной терапии: метотрексат – «якорный» препарат в лечении ревматоидного артрита,
- Тройная или монотерапия?
- **Место и роль глюкокортикоидной терапии в лечении РА**
- Место генно-инженерной иммунобиологической терапии

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ



1. Обеспечение качества жизни
2. Наличие значительной доказательной базы (польза/вред) при РА
3. Наличие рекомендаций, позволяющих минимализировать риск развития побочных эффектов



Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis

S L Gorter, Johannes W Bijlsma, M Cutolo, et al.

Ann Rheum Dis 2010 69: 1010-1014 originally published online May 6, 2010
doi: 10.1136/ard.2009.127332



EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases

N Duru, M C van der Goes, J W G Jacobs, et al.

Ann Rheum Dis 2013 72: 1905-1913 originally published online July 19, 2013
doi: 10.1136/a



EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases

J N Hoes, J W G Jacobs, M Boers, et al.

Ann Rheum Dis 2007 66: 1560-1567 originally published online July 27, 2007
doi: 10.1136/ard.2007.072157



EXTENDED REPORT

Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis

Cécile Gaujoux-Viala,¹ Jackie Nam,^{2,3} Sofia Ramiro,^{4,5} Robert Landewé,⁶ Maya H Buch,^{2,3} Josef S Smolen,^{7,8} Laure Gossec⁹

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,^{3,4} Ferdinand C Breedveld,⁵ Maya Buch,^{6,7} Gerd Burmester,^{8,9} Maxime Dougados,¹⁰ Paul Emery,^{6,7} Cécile Gaujoux-Viala,¹¹ Laure Gossec,¹² Jackie Nam,^{6,7} Sofia Ramiro,^{13,14} Kevin Winthrop,¹⁵ Maarten de Wit,¹⁶ Daniel Aletaha,¹ Neil Betteridge,¹⁶ Johannes W J Bijlsma,¹⁷ Maarten Boers,¹⁸ Frank Buttgereit,^{8,9} Bernard Combe,¹⁹ Maurizio Cutolo,²⁰ Nemanja Damjanov,²¹ Johanna M W Hazes,²² Marios Kouloumas,¹⁶ Tore K Kvien,²³ Xavier Mariette,²⁴ Karel Pavelka,²⁵ Piet L C M van Riel,²⁶ Andrea Rubbert-Roth,²⁷ Marieke Scholte-Voshaar,¹⁶ David L Scott,²⁸ Tuulikki Sokka-Isler,^{29,30} John B Wong,³¹ Désirée van der Heijde⁵

Глюкокортикоиды в малых дозах (< 7,5 мг в пересчете на преднизолон или 6 мг метилпреднизолона (Метипред) могут быть рекомендованы как часть начальной терапевтической стратегии (в комбинации с одним или несколькими базисными препаратами) до 6 мес. С последующей постепенной отменой

- Наиболее эффективна комбинация **малых доз ГКС (метипред 6-8 мг/сут)** и болезнь-модифицирующих препаратов, хотя более выраженный эффект достигается при применении больших доз ГКС при кратковременном применении

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7

Ann Rheum Dis 2013. Published Online First: 28 May 2013.

Table 1 Main results of current evidence for the treatment of RA with glucocorticoids

Research question	Remarks	Signs and symptoms	Function	Radiographic damage
Bridging				
Gotzsche and Johansen ¹¹	<15 mg GCs 1 month	++	Not reported	Not reported
van der Veen and Bijlsma ¹³	Pulse GC	++	Not reported	Not reported
GC added to DMARD monotherapy				
Svensson et al ¹⁴	Low dose	++	++	++
Wassenberg et al ¹⁵	Low dose	+	Not reported	++
Hansen et al ¹⁶	Low-dose flexible	++	++	±
Capell et al ¹⁷	Low dose	+	+	-
Choy et al ¹⁸	Intramuscularly monthly	++	++	++
GC added to DMARD combinations				
Boers et al ¹⁹	60 mg tapered in 6 weeks to 7.5 mg	++	++	++
Goekoop-Ruiterman et al ²⁰	60 mg tapered in 7 weeks to 7.5 mg	++ *	+	++
Treatment arm 3				
Möttönen et al ²¹	Low dose	++	-	++

++, Statistically significant effect; +, non-statistically significant trend; ±, doubtful effect; -, no effect.

*Results are difficult to interpret, since medication adjustments are based on DAS44 results every 3 months.

DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; GC, glucocorticoid.

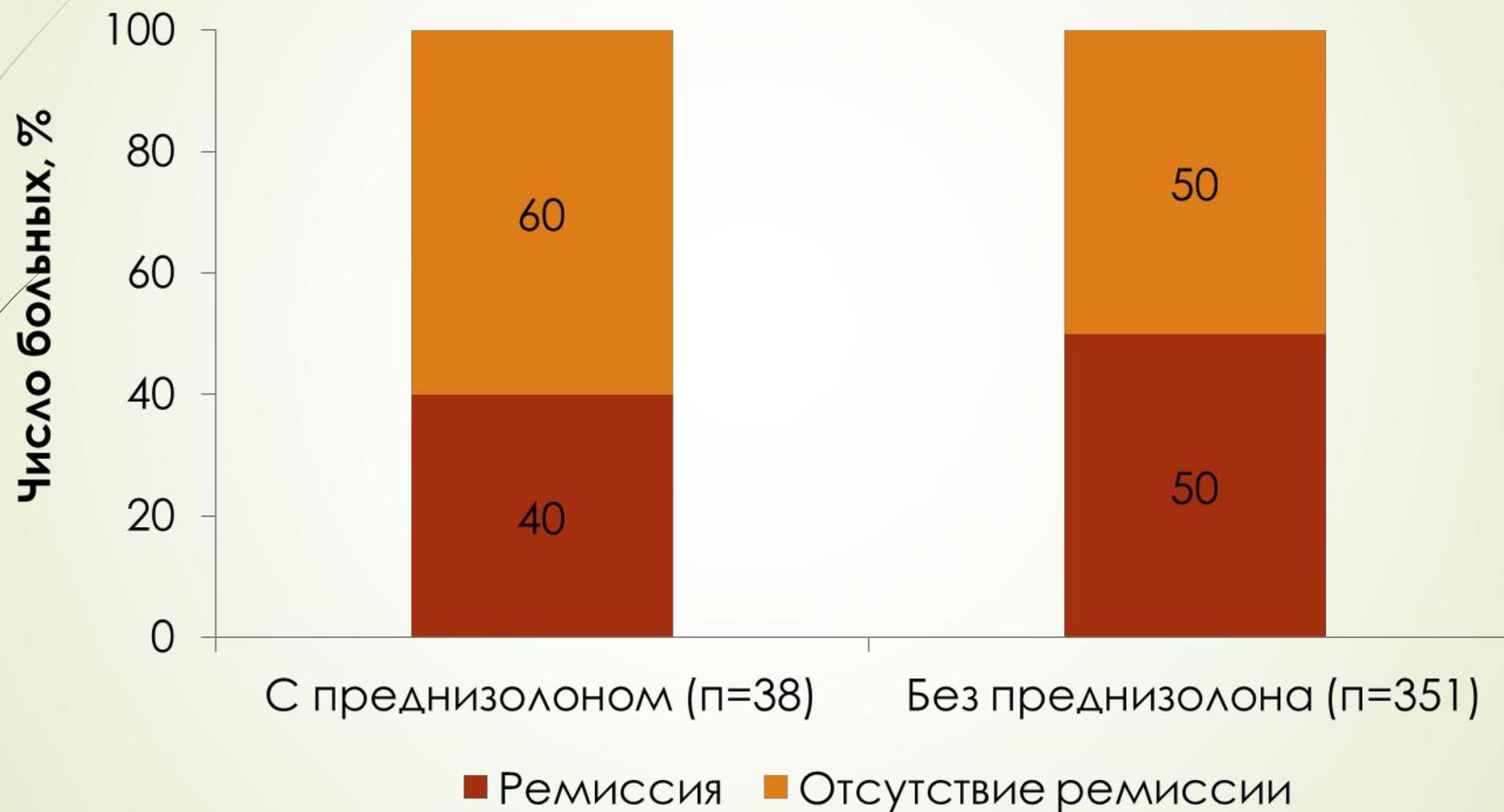
- Обладают не только противовоспалительным эффектом, но и чертами **болезнь-модифицирующего препарата**.

Эффективность применения ГКС при раннем РА в комбинации с базисной терапией

Table 1 Randomised controlled trials of glucocorticoids added to DMARDs in early arthritis

Study	N	Glucocorticoid regimen	Trial duration (years)	Outcome	Results in glucocorticoids group (%)	Results in control group (%)	p Value
Machold, 2010 ⁹	383	Single IM 120 mg methylprednisolone	1	Drug-free persistent clinical remission (both at 12 and 52 weeks)	16.2	17.8	0.685
Fedorenko, 2011 ¹⁰	141	Prednisolone 10 mg/day or Prednisolone 10 mg/day +methylprednisolone 1 g IV first day	1	'Clinical EULAR remission' at 12 weeks*	21.3 (oral GC)	3.1	0.027
				'Clinical EULAR remission' at 52 weeks*	28.6 (oral GC+IV GC) 37.5 (oral GC) 29.4 (oral GC+IV GC)	11.4	0.006 0.012 0.133
Montecucco, 2012 ¹¹	220	Prednisone 12.5 mg/day for 2 weeks tapered to 6.25 mg/day for the follow-up period†	1	DAS28 _≤ 3.2 at 52 weeks	80.2	75.5	0.44
Todoerti, 2010 ¹²				DAS28<2.6 at 52 weeks	44.8	27.8	0.02
Bakker, 2012 ¹³	236	Prednisone 10 mg/day†	2	ACR70 at 104 weeks	38	19,	0.002
				SHS erosion score at 104 weeks	0 (0–0)	0 (0–2)	0.022
				SHS total score at 104 weeks	0 (0–3)	0 (0–4)	0.32

Частота развития ремиссии в зависимости от применения глюкокортикоидов



DREAM

Arthritis & Rheumatism
DOI 10.1002/art.30494

- 1. Побочные эффекты ГКС должны оговариваться с пациентом до назначения терапии**
- 2. В процессе лечения необходимо осуществлять контроль веса, давления, периферических отеков, сердечной недостаточности, уровня липидов, уровень глюкозы, глазное давление**
- 3. Если доза ГКС более 7,5 мг/нед, то необходимо обеспечить прием вит Д и кальция (Уровень доказательности II)**
- 4. В случае необходимости приема ГКС и НПВП- должна быть обеспечена протекция желудка**
- 5. Все пациенты принимающие ГКС более 1 мес в случае оперативного лечения должны быть осмотрены и лечение д быть скорректировано для предотвращения надпочечниковой недостаточности**

Основные положения доклада

- Концепция «*treat to target*»; внедрение принципов концепции в Республике Беларусь (по результатам социологического опроса)
- Место стандартной базисной терапии: метотрексат – «якорный» препарат в лечении ревматоидного артрита,
- Тройная или монотерапия?
- Место и роль глюкокортикоидной терапии в лечении РА
- **Место генно-инженерной иммунобиологической терапии**

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9

Пациентам с недостаточным ответом на метотрексат и/или другие синтетические болезнь-модифицирующие препараты с или без препаратов ГКС должны быть назначены препараты генно-инженерной биологической терапии (инг ФНО, абатацепт или тоцилизумаб, ритуксимаб) совместно с метотрексатом

- Наряду с ингибиторами ФНО, могут применяться другие препараты генно-инженерной биологической терапии
- Большая эффективность, чем МТ в виде монотерапии доказана только для тоцилизумаба
- Комбинация тоцилизумаба с метотрексатом показала большую эффективность, чем монотерапия по влиянию на темпы рентгенологического

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10

В случае недостаточного ответа на первый препарат биологической генно-инженерной терапии может быть назначен второй. Если первый препарат был ингибитор ФНО α , то возможна смена на другой ингибитор ФНО α

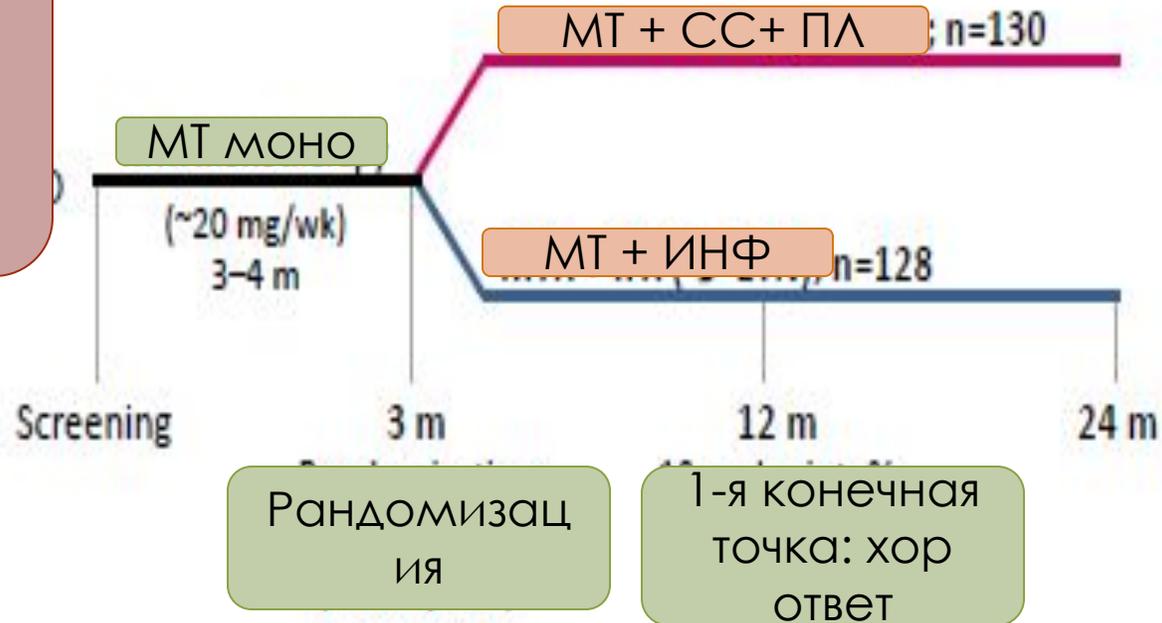
Факторы неблагоприятного прогноза

1. Высокая активность заболевания (DAS, DAS 28; SDAI, CDAI)
2. Высокие титры РФ, АЦЦП.
3. Высокий уровень острофазовых показателей (СРБ)
4. Число припухших суставов.
5. Развитие ранних структурных изменений (стратификация факторов риска отсутствует)

Step-up терапии синтетическими БМП сопоставима по клинической эффективности с комбинацией МТХ с инг ФНО

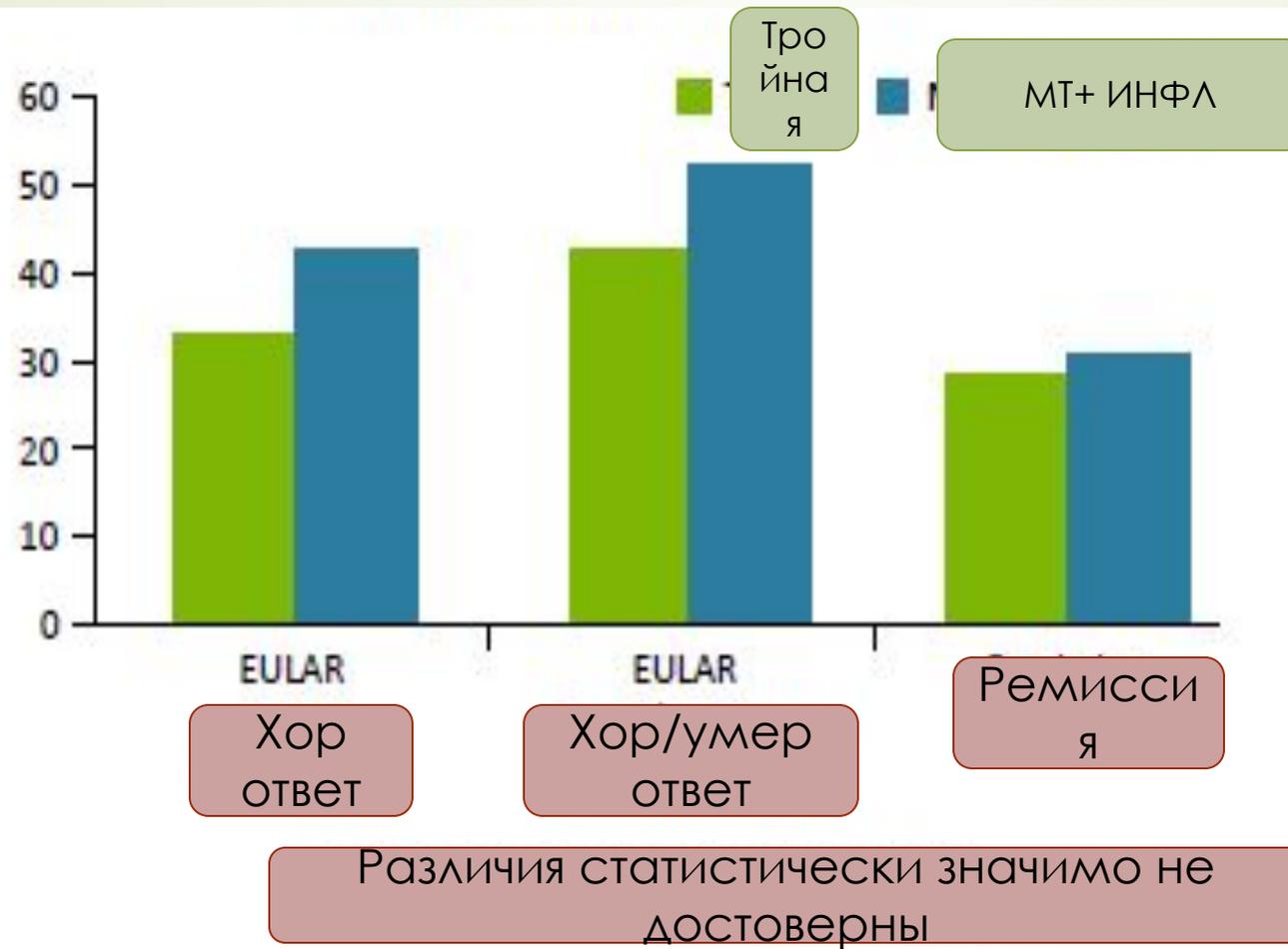
ТРОЙНАЯ СТЕП-UP ТЕРАПИЯ ИЛИ ИНГИБИТОРЫ ФНО В КОМБИНАЦИИ ? SWEFOT ТРАЙЛ

< 1 года
Отсутстви
е предш
е приема
БПВП
DAS 28 >
3,2
n=487



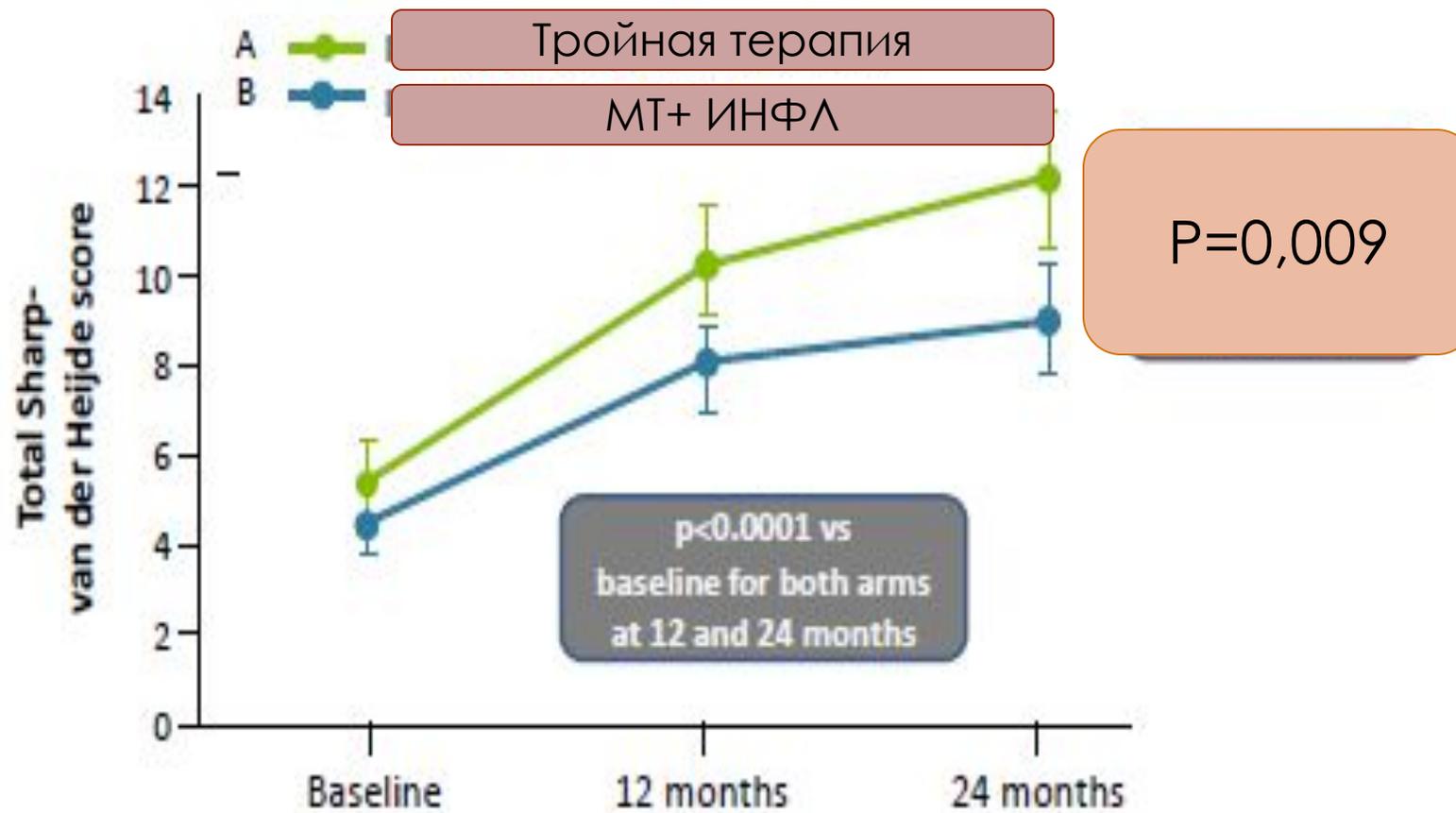
van Vollenhoven R, et al. Lancet. 2012.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧЕРЕЗ 24 МЕСЯЦА



van Vollenhoven RF, et al. Lancet 2012.

Рентгенологические исходы





Отечественный опыт применения биоаналога
Фламмегиса (2014 год)





Цель ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и переносимость Фламмегиса (Инфликсимаб) у пациентов с ревматическими заболеваниями

•ИССЛЕДОВАНИЕ НОСИЛО РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ХАРАКТЕР

91 пациента

77 пациентов

(7 клинических баз)

ВКЛЮЧЕНО

9 ГКБ

1 ГКБ

6 ГКБ

**Витебская обл
больница**

**Минская обл
больница**

**Брестская обл
больница**

**Гродненская обл б-
ца**

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

1. Неэффективность предшествующей терапии базисными противовоспалительными лекарственными средствами, НПВП (сохранение высокой активности заболевания)
2. Нежелание пациентом принимать НПВП, базисные противовоспалительные лекарственные средства

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- Активный и латентный ТБ
- Активные инфекции
- Тромбоцитопения/анемия
- Патология кроветворения
- Демиелинизирующие заболевания
- Рак и предраковые состояния
- Сердечная недостаточность (NYHA III/IV)
- Беременность и кормление грудью

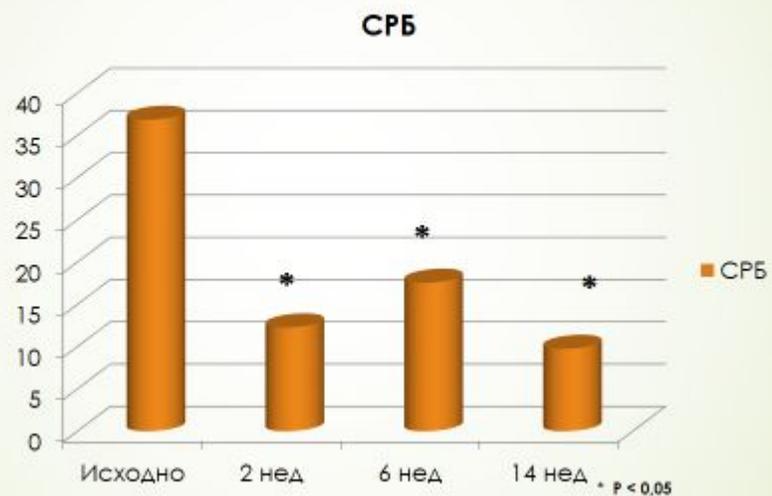


Параметры	Результат
ПОЛ Ж	19
Возраст, годы	48,61 + 13,18
Продолжительность заболевания, месяцы	5,92+22,76
Серопозитивны	11 (57,9%)
Системные проявления: Ревматоидные узелки	4 (21,1%)
лимфаденопатия	10 (52,6%)
СРБ, мг/дл	38,15+14,41
СОЭ, мм в час	39,16+10,24
DAS 28	5,99+0,67
ФЛ+МТ	12 (63,2%)
ФЛ+ ЛФ	7 (36,9%)

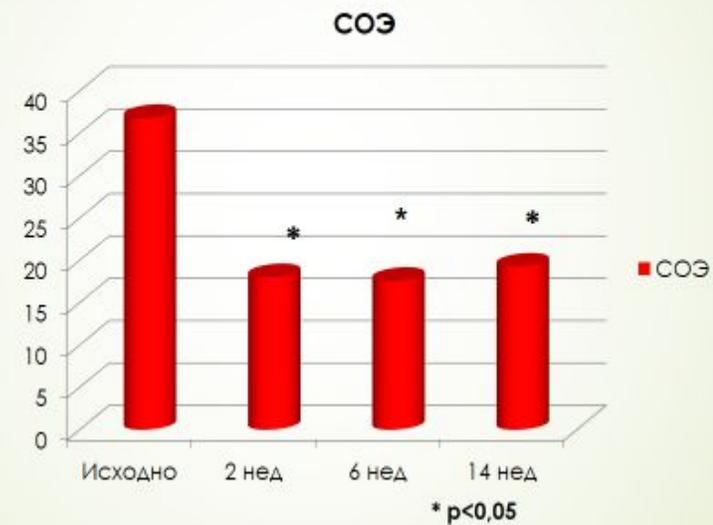


Параметры	Результат
ПОЛ Ж	19
Возраст, годы	48,61 + 13,18
Продолжительность заболевания, месяцы	5,92+22,76
Серопозитивны	11 (57,9%)
Системные проявления: Ревматоидные узелки лимфаденопатия	4 (21,1%) 10 (52,6%)
СРБ, мг/дл	38,15+14,41
СОЭ, мм в час	39,16+10,24
DAS 28	5,99+0,67
ФЛ+МТ ФЛ+ ЛФ	12 (63,2%) 7 (36,9%)

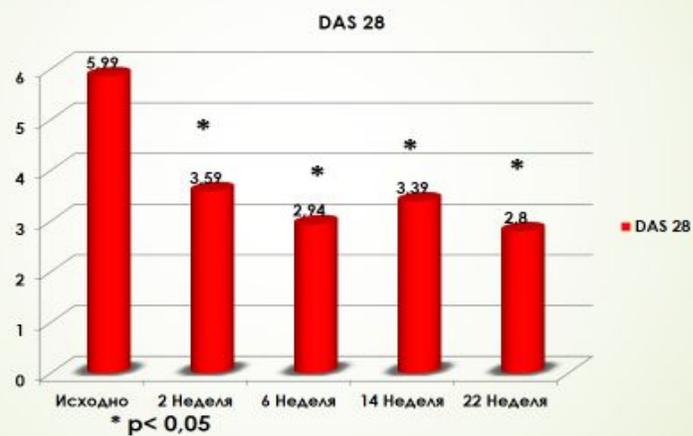
РА, Динамика СРБ в ходе терапии «Фламмегисом»



РА, Динамика СОЭ, терапия «Фламмегисом»



РА Динамика DAS28 в ходе терапии «Фламмегисом»



Динамика активности РА в ходе терапии «Фламмегисом», DAS 28

