

Современные стандарты лечения больных ранним артритом

Е. Л. ЛУЧИХИНА

Отдел ранних артритов

Институт ревматологии РАМН

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

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**

Клинические рекомендации

Лечение ревматоидного артрита

2006



Ассоциация
ревматологов
России



Институт
ревматологии
РАМН



Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации.

Под ред. Е.Л.Насонова.
Москва, 2006.

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**)

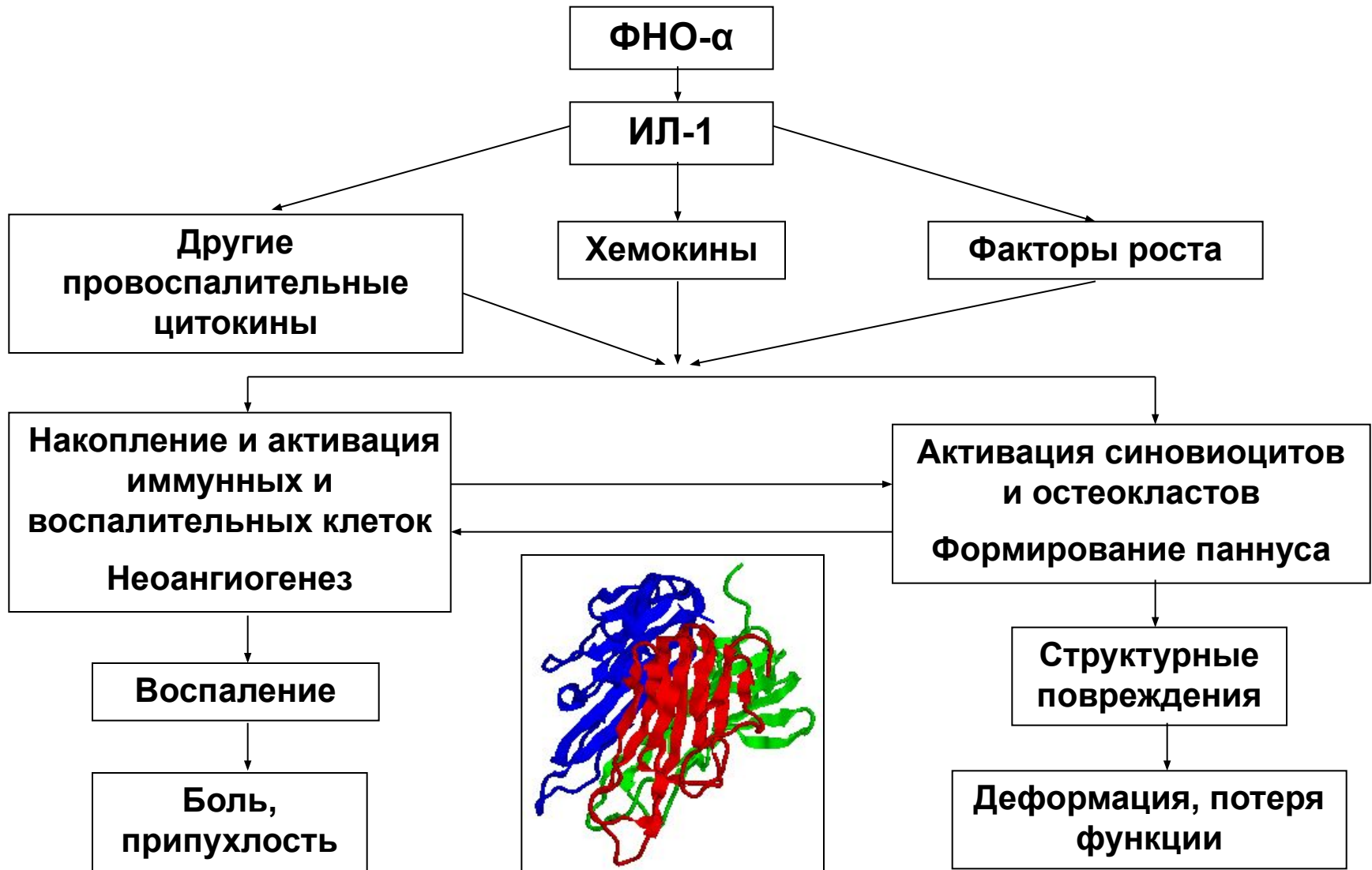
Глюкокортикоиды

- 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

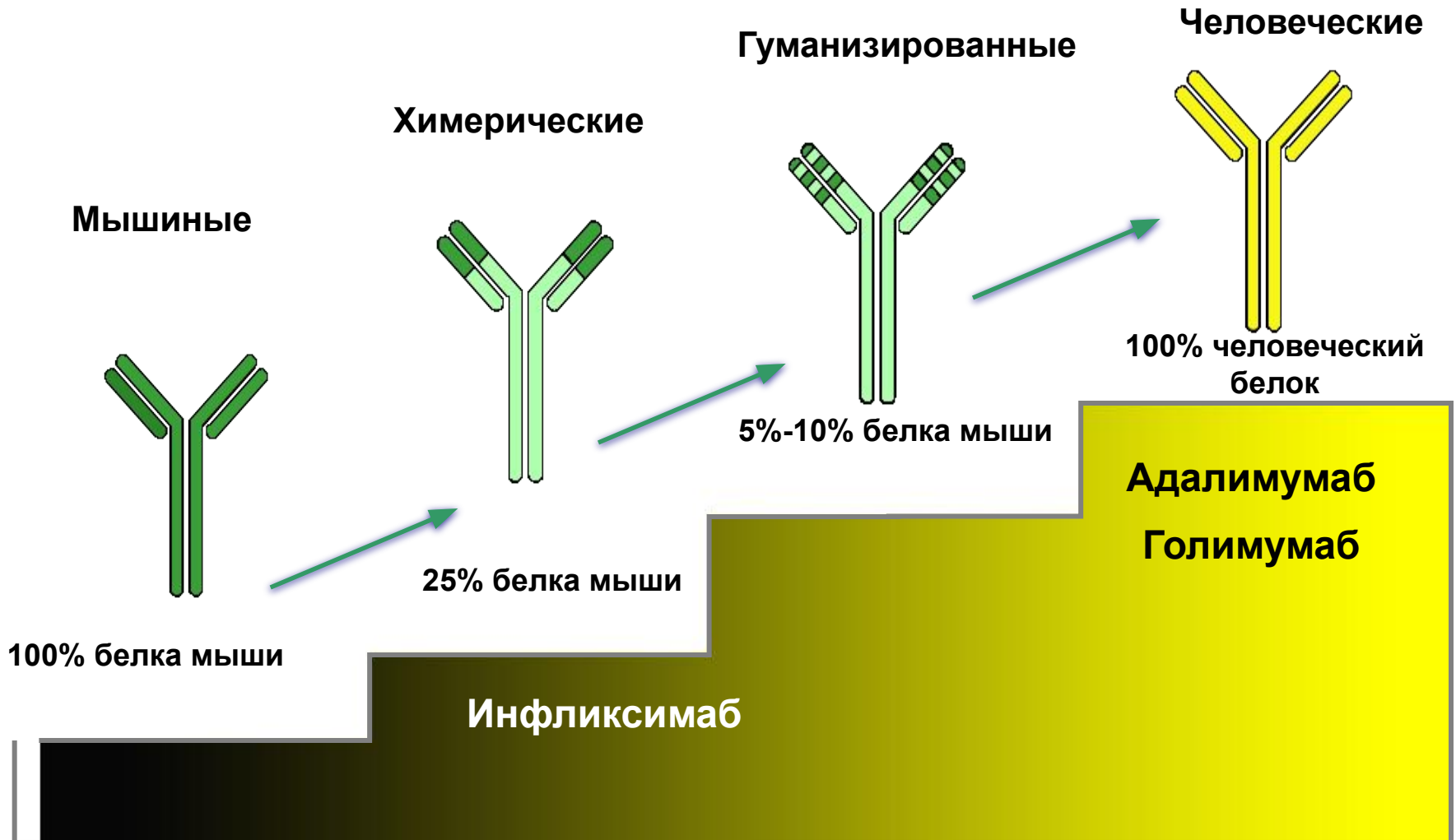
Базисные противовоспалительные препараты (синтетические)

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

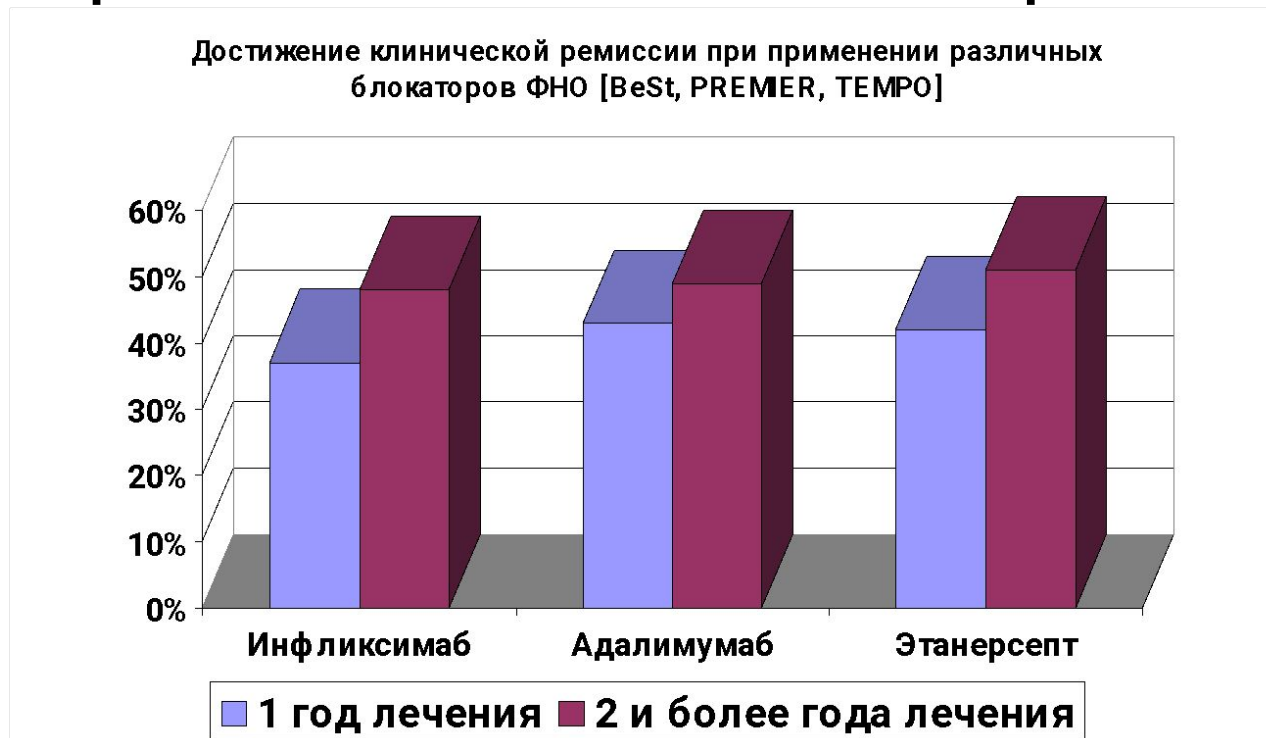
Роль ФНО-α в патогенезе РА



Моноклональные антитела к ФНО-α



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

DREAM Регистр (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring)

Пациенты, %	ADA N=267	IFX N=151
Начали лечение в зарегистрированной дозе	97	80
Потребовалось повышение дозы через 1 год	7.1	31.1
Прекращение терапии через 1 год	22	31

- Методология

- Пациенты начали ФНО ингибиторы впервые
- 11 Ревматологических Центров
- 916 пациентов (исследование продолжается)

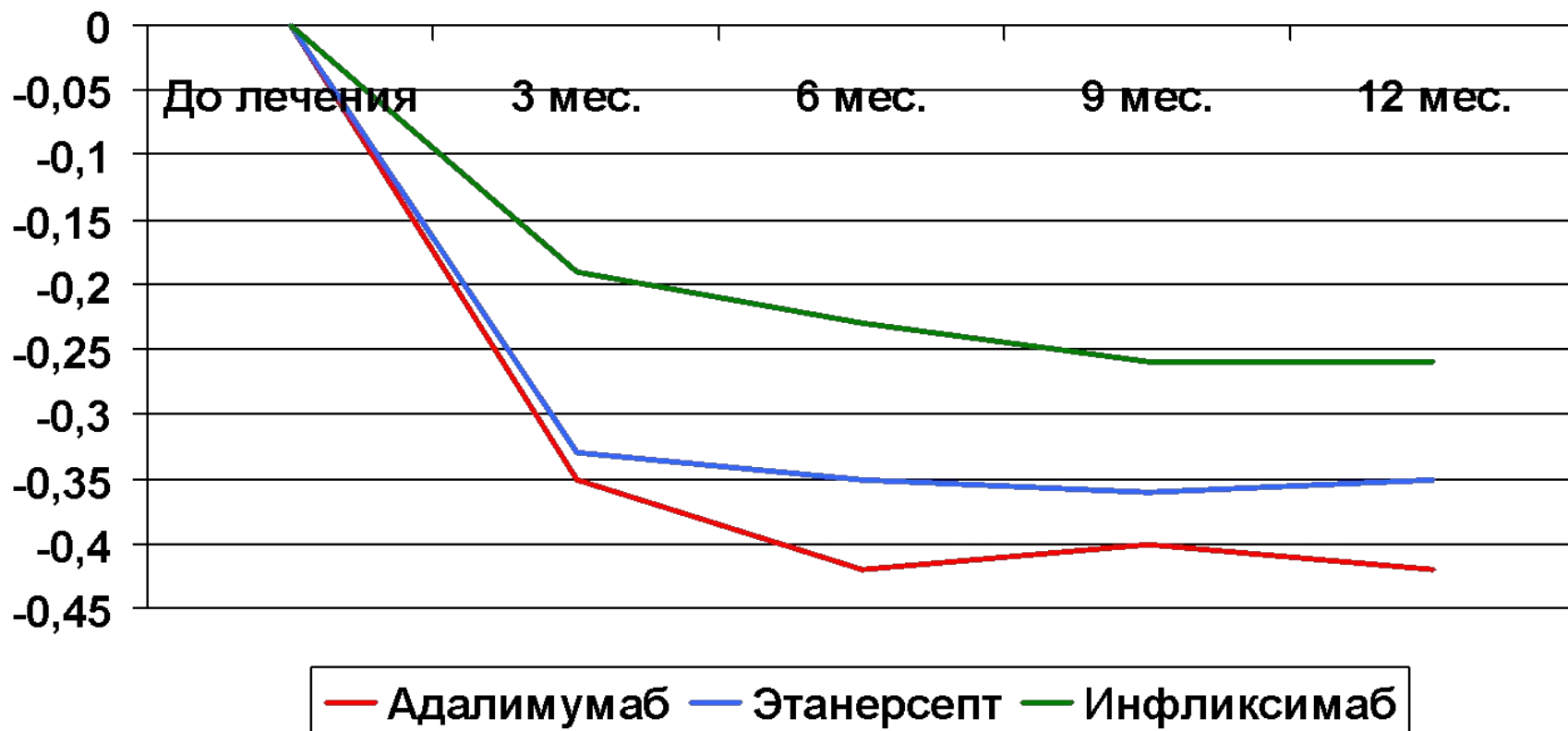
- Опубликованы результаты 1 года терапии

- n=707 пациентов с наблюдением 1 год

По: Kievit W. et al., 2008

Вопросы выбора биологического препарата:

Исследование DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) :
Снижение функционального индекса HAQ на фоне терапии
блокаторами ФНО-альфа



По: Kievit W. et al., 2008

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



Публикуется ежегодно начиная с 1999 г.

Обновленный консенсус по биологическим агентам для лечения ревматических заболеваний, 2008

Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008

D E Furst, E C Keystone, B Kirkham, R Fleischmann, P Mease, F C Breedveld, J S Smolen, J R Kalden, G R Burmester, J Braun, P Emery, K Winthrop, B Bresnihan, F De Benedetti, T Dörner, A Gibofsky, M H Schiff, J Sieper, N Singer, P L C M Van Riel, M E Weinblatt and M H Weisman

Ann Rheum Dis 2008;67;iii2-iii25
doi:10.1136/ard.2008.100834



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