

Лечение ревматоидного артрита

*Кафедра факультетской
терапии*

Семизарова И.В.

2017

Стадии ревматоидного артрита

Здоровый сустав



1. Синовит



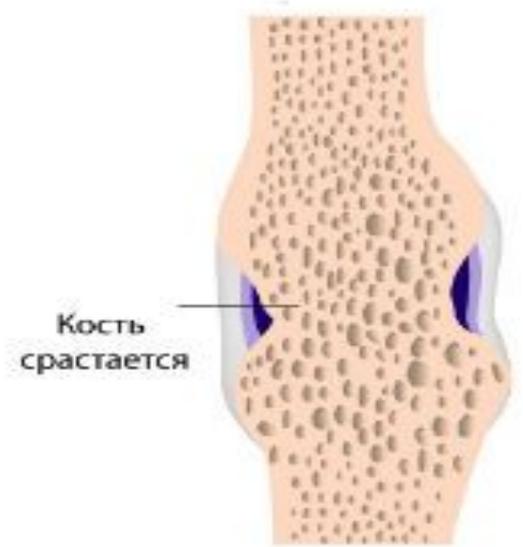
2. Паннус



3. Волокнистый анкилоз



4. Костный анкилоз





Цели терапии РА

- 1. Уменьшение или подавление симптомов артрита и внесуставных проявлений;
- 2. Контроль над воспалительной активностью ;
- 3. Профилактика прогрессирования заболевания (предотвращение хрящевой, костной деструкции, деформации суставов, утраты функции сустава, инвалидности;
- 4. Улучшение качества жизни;
- 5. Увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня

Фармакотерапия РА 2006 — изменение парадигмы*

**Теория, принятая в качестве образца для решения исследовательских задач*

Смена парадигмы - научная революция

ЦЕЛЬ :

достижение стойкой ремиссии или излечение

- Тщательный контроль эффективности лечения
- Комбинированная терапия БПВП
- «Ранняя» агрессивная (комбинированная) терапия БПВП
- **Биологические агенты**
 - Ингибиция ФНО α
 - Блокада «костимуляции» Т клеток и «истощение» В клеток

Базисная терапия РА

```
graph TD; A[Базисная терапия РА] --> B[5-АСК]; A --> C[ГКС]; A --> D[Аминохинолиновые]; A --> E[Цитостатики]; A --> F[Препараты золота]; style F stroke:#f00,stroke-width:4px
```

5-АСК

ГКС

Аминохинолиновые

Цитостатики

Препараты золота

• АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ

Симптоматическая терапия

РА

- НПВП-симптом модифицирующие средства. Их особенность- быстрое наступление терапевтического эффекта, активное подавление боли и воспаления (диклофенак, нимесил, найз, аркоксия и др.)
- ГКС- при максим. активности воспалительного процесса; интенсивных болях, не купирующимися НПВП; генерализованный артрит с экссудативными проявлениями; системные проявления РА; как компонент bridg-терапии.(метипред, преднизолон, полькортолон)
- Локальная терапия ГКС-внутрисуставно и периартикулярно(бетаметазона дипропионат- дипроспан; триамцинолона ацетонид(кеналог); гидрокортизон ацетат.

СЕЛЕКТИВНОСТЬ НПВС К ЦОГ

- **Выраженная к ЦОГ-1** (аспирин, индометацин, пироксикам, кетопрофен)
- **Умеренная к ЦОГ-1** (диклофенак, ибупрофен, напроксен)
- **Равновесная** (лорноксикам) (Раптен[®] рапид??)
- **Умеренная к ЦОГ-2** (аэртал, нимесулид, мелоксикам)
- **Выраженная к ЦОГ-2** (целекоксиб, рофекоксиб)

ЦОГ-независимые эффекты НПВС:

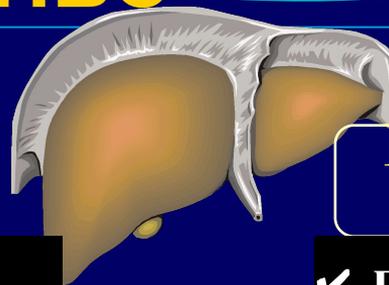
Ингибция провоспалительных цитокинов, образования супероксидных радикалов NO, фосфолипазы C; фактора транскрипции NF-κB, участвующего в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, что служит дополнительным (пока на уровне эксперимента) показанием для применения НПВС при ОА.

Побочные эффекты НПВС



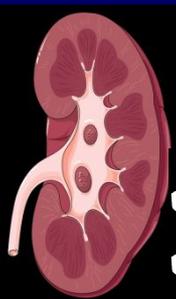
Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



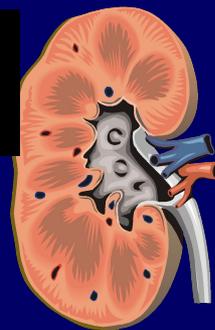
Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток



Кардиоренальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки

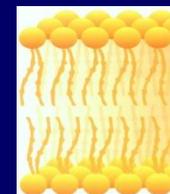
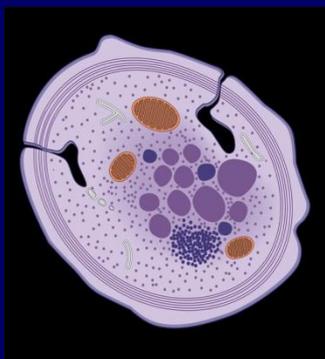


Почечные

- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит

Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения



ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ: ИПП / H₂ БЛОКАТОРЫ



- **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО**
- famotidine
(блокатор H₂)
- **ФОРМА ВЫПУСКА -**
таблетки 10мг №14

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ:

- **1 таблетка однократно (не более 2 таб./сут**
принимать целиком, не разжевывая, запивая
небольшим количеством воды

Базисная противовоспалительная терапия

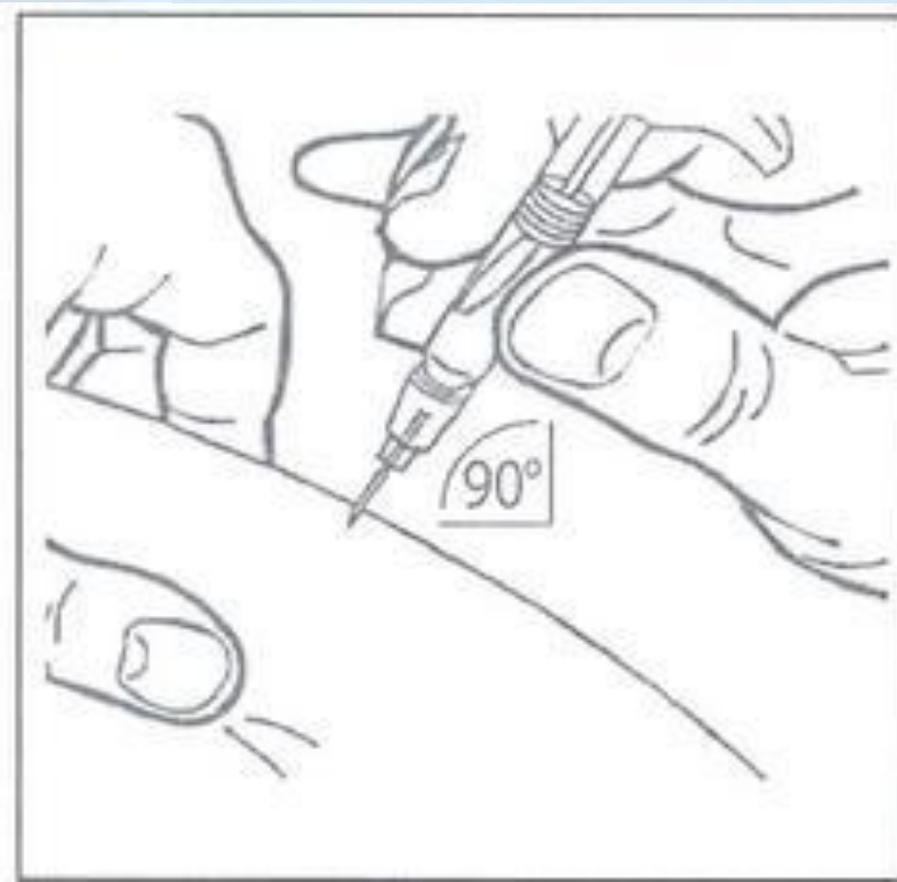
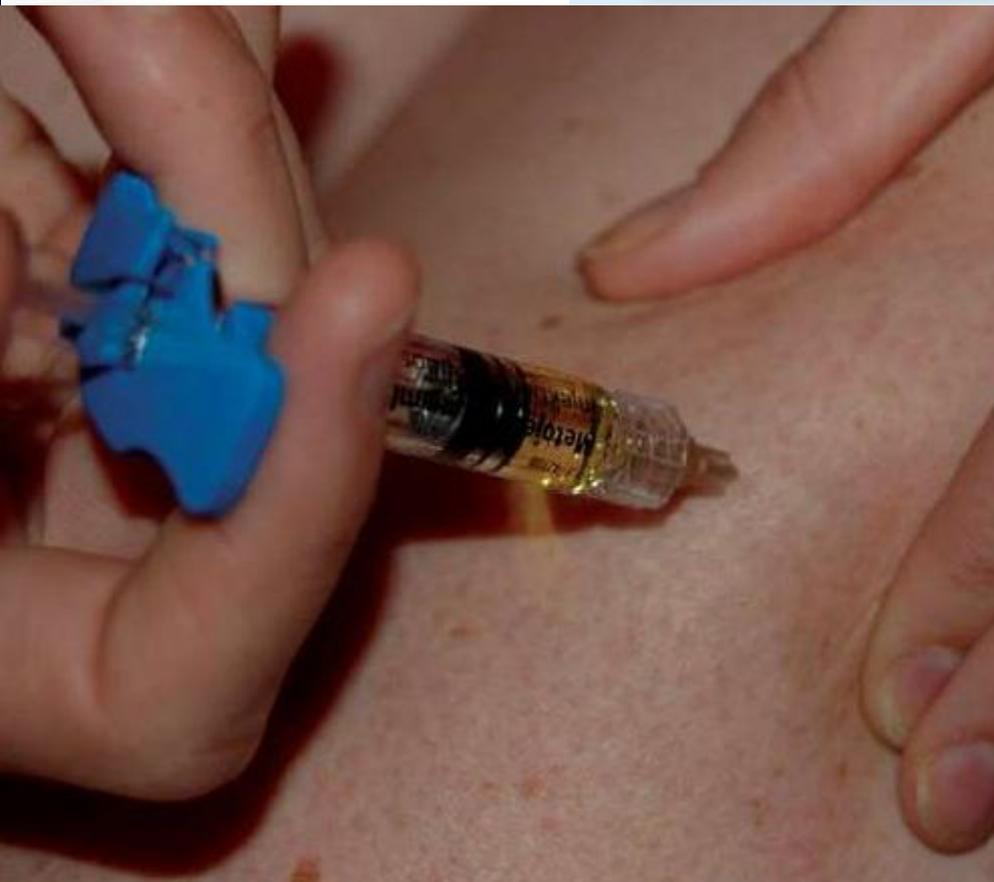
(болезнь-модифицирующие препараты)

- Общие свойства:
- Способствуют медленному наступлению клинического эффекта;
- Уменьшают выраженность суставного синдрома (боль, отёк и др.)
- Уменьшают выраженность внесуставных проявлений вплоть до полного исчезновения.
- Снижают концентрацию СОЭ, СРБ
- Замедляют прогрессирование хрящевой и костной деструкции
- Тормозят экспрессию иммунологических показателей (РФ, АЦЦП, ЦИК)
- Вызывают клинико-лабораторную ремиссию
- Длительно сохраняют отчётливое улучшение после отмены препарата.

Базисная противовоспалительная терапия.

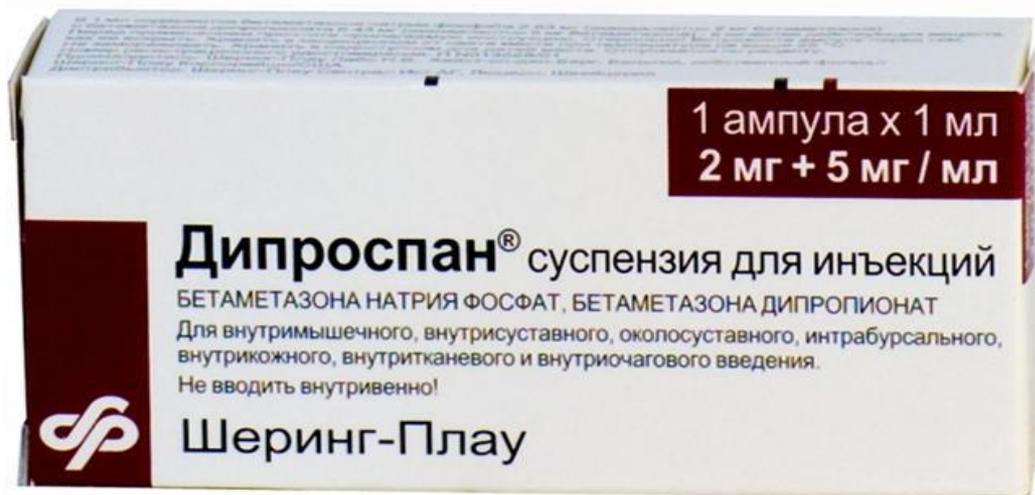
(болезнь –модифицирующие препараты).

- (производные аминохинолина, соли золота, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, циклоспорин А, азатиоприн и др.)
- Метотрексат-» золотой стандарт»-терапии РА.(1952 г.). Цитотоксический препарат из группы антиметаболитов. По структуре аналог фолиевой кислоты.
- Эффекты метотрексата:
- Ингибирует пролиферацию Т и В лимфоцитов
- Подавляет активность макрофагов
- Снижает экспрессию ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ- 8
- Угнетает активность дегидрофолат-редуктазы
- Подавляет хемотаксис
- Противовоспалительное действие
- Применяют внутрь, подкожно и внутримышечно
- Основные нежелательные явления М- эрозивный стоматит, эрозивный гастрит, диспепсия , геморрагический энтероколит, гепатоцеллюлярный синдром, нефротоксичность, обструктивная мочекишечная нефропатия.





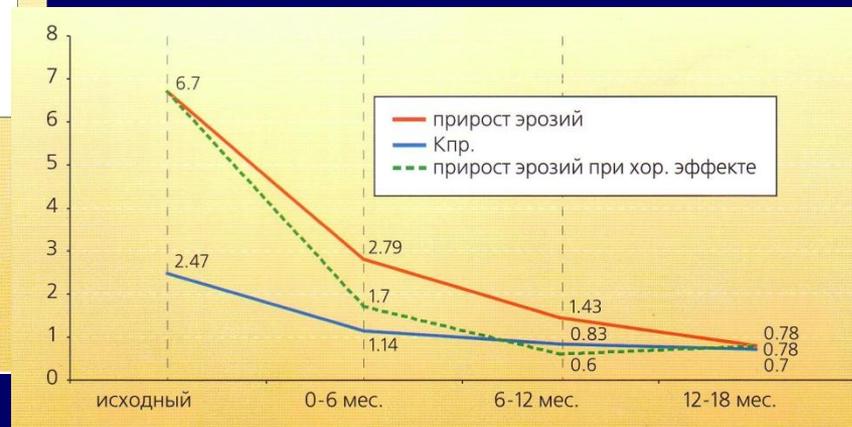
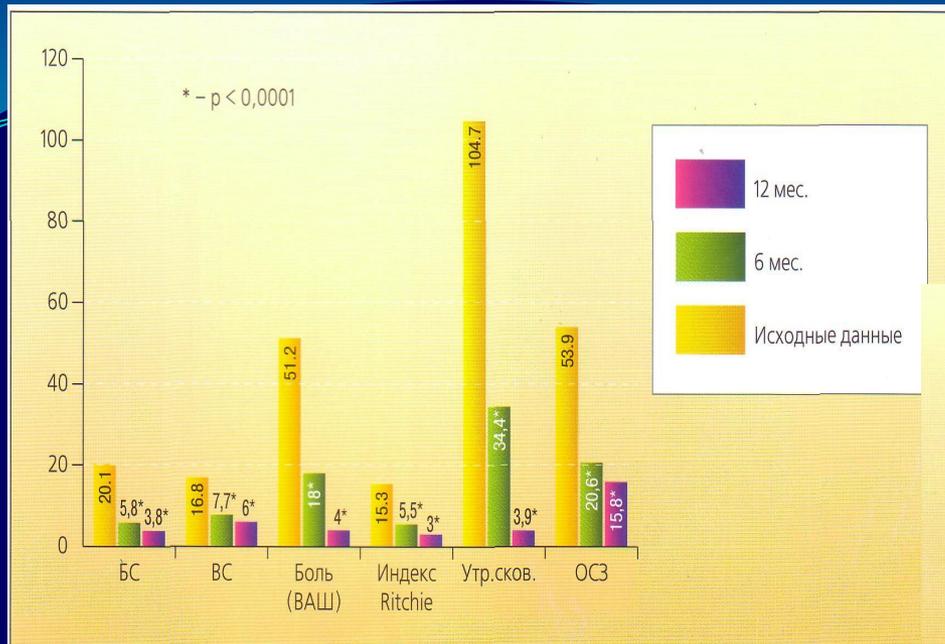
SMED.RU



Базисная противовоспалительная терапия. (болезнь –модифицирующие препараты).

- Лефлуномид(арава)- противовоспалительное, иммуномодулирующее, антипролиферативное действие. Специально был разработан для лечения РА.
- Биологические эффекты Леф:
 - Подавляет активность дегидрооротатдегидрогеназы
 - Тормозит клеточный цикл Т-лимфоцитов
 - Супрессирует синтез Ig В –лимфоцитами
 - Снижает экспрессию кислородных радикалов
 - Уменьшает деградацию хряща и кости металлопротеиназами.
- Нежелательные явления
 - Желудочно-кишечная токсичность, печёночная токсичность, кожная сыпь, алопеция, цитопении, фиброзирующий альвеолит, снижение веса, лихорадка, почечная токсичность- при их развитии холестирамин по 8 гр. 3 раза в день 11 дней.

«АРАВА» лефлюнамид



Цитостатик для РА

Близок к МТ, ЦФ

«Пролекарство», метаболизируется в А771726

блокирует синтез пиримидинов (уридин монофосфата)

подавляет только активированные клетки.

3 дня по 100мг/сутки

Затем 20мг/сутки

Можно сочетать с МТ

Базисная противовоспалительная терапия (болезнь – модифицирующие препараты)

- Сульфасалазин (ССЗ) – 0,5 по 1 таб. 4 раза в день по схеме.
- Эффекты сульфасалазина:
- блокирует синтез ДНК в иммунокомпетентных клетках, что приводит их к нарушению пролиферации и дифференциации.
- Антиоксидантная активность
- Ингибирование экспрессии провоспалительных цитокинов.
- ССЗ обрывает лихорадку, уменьшает утреннюю скованность, задерживает рентгенологическое прогрессирование суставов.
- НЯ- гиперчувствительные – кожная сыпь, гепатит, пневмонит, агранулоцитоз, апластическая анемия;
- Дозозависимые – желудочно-кишечные, церебральные, гематологические

Введение ГИБП стало главным прорывом в лечении ревматических заболеваний

Основные ГИБП:

- Блокаторы ФНО L
- Блокаторы ИЛ- 1(анакинра)
- Блокаторы ИЛ- 6(тоцилизумаб(актемра))
- Модуляторы активности Т клеток(абатацепт)
- CD20-моноклональные антитела(ритуксимаб (мабтера))

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РА: КОНТЕКСТУАЛЬНЫЕ РАМКИ

Условия окружающей среды

- Курение
- Микроорганизмы
- Стресс

Генотип

- HLA-DR4 аллели
- PTPN22
- Другие гены, такие как CTLA4, PADI4 и цитокины

Пресуставная или лимфоидная фаза

- Аутоиммунные нарушения
- АЦЦП
- РФ
- Коллаген-специфический ответ
- GP39-специфический ответ

Переходная фаза

- Микробное поражение?
- Биомеханические нарушения
- Неврологические нарушения
- Микрососудистая дисфункция

Суставная фаза

- Локализация в суставах
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Остеопороз
- Снижение функции

Аутоиммунные нарушения

Воспаление

РФ - ревматоидный фактор
АЦЦП - антитела к циклическому цитруллин-модифицированному пептиду

ЦИТОКИНЫ УПРАВЛЯЮТ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ ПРИ РА

- Комплексная цепь цитокинов участвует в балансе провоспалительных и противовоспалительных эффектов^{1,2}

Преимущественно
провоспалительные

- ФНО, ЛТ
- ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23
- ИФН γ , ИФН α ,
- М-КСФ, ГМ-КСФ
- ФРФ, ФРЭС
- ФИММ (ММIF), резистин

Про/противовоспалительные

- ИЛ-22
- Онкостатин М

Преимущественно
противовоспалительные

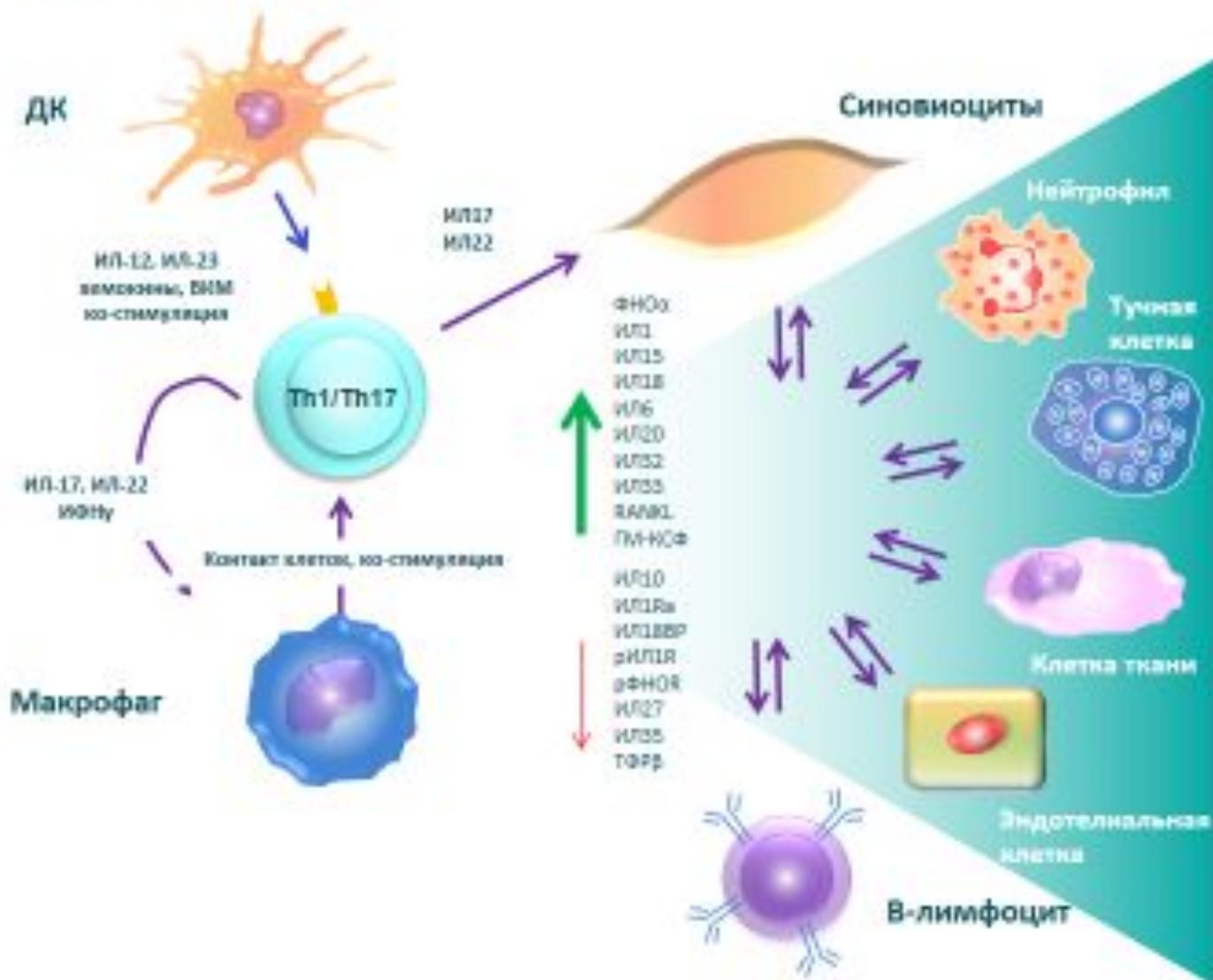
- ИЛ-1RA, ИЛ-18BP, ИЛ-10, ТРФ β , ИЛ-11, ИЛ-13
- Остеопротегерин
- Адипонектин

РА – ревматоидный артрит
ИЛ – интерлейкин
ФНО – фактор некроза опухолей
ТРФ – трансформирующий ростовой фактор
ИФН – интерферон
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колоннестимулирующий фактор
ЛТ – лейкотриен
ФРФ – фактор роста фибробластов (FGF)
ФРЭС – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)
ФИММ – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MMP)

1. McInnes IB, Liew FY. Nat Clin Pract Rheumatol. 2005;1(1):51-9.

2. Chizzolini C, et al. Arthritis Res Ther. 2009;11(5):246.

ЦИТОКИНЫ СПОСОБСТВУЮТ РАЗВИТИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНОВИТА

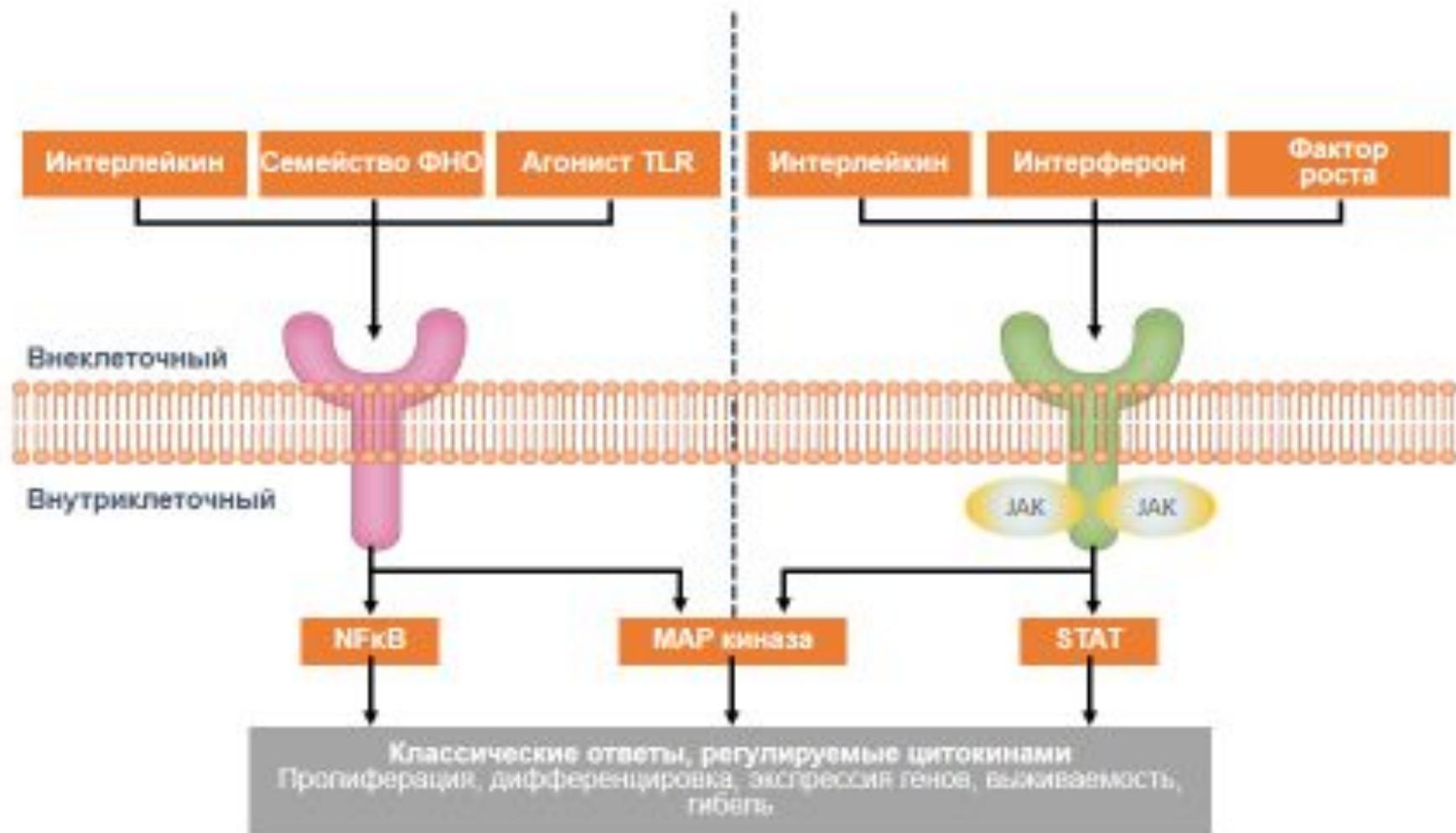


Х
Р
О
Н
И
Ч
Е
С
К
О
Е

В
О
С
П
А
Л
Е
Н
И
Е

ИЛ – интерлейкин
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ТРФ – трансформирующий ростовой фактор
 ИФН – интерферон
 ДК – дендритная клетка
 RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-β
 GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колонизирующий фактор

МИШЕНЬЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЯВЛЯЮТСЯ ЦИТОКИНОВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ



ФНО – фактор некроза опухоли;

TLR – toll-подобный рецептор;

NFκB – ядерный фактор каппа В;

MAP киназа – киназа, активируемая протеинами;

STAT – транскрипционные факторы; JAK – янус-киназы

Chou E et al. *Nat Rev Rheumatology*. 2013;9:154-163.

ИЛ-6 ОПОСРЕДУЕТ БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ



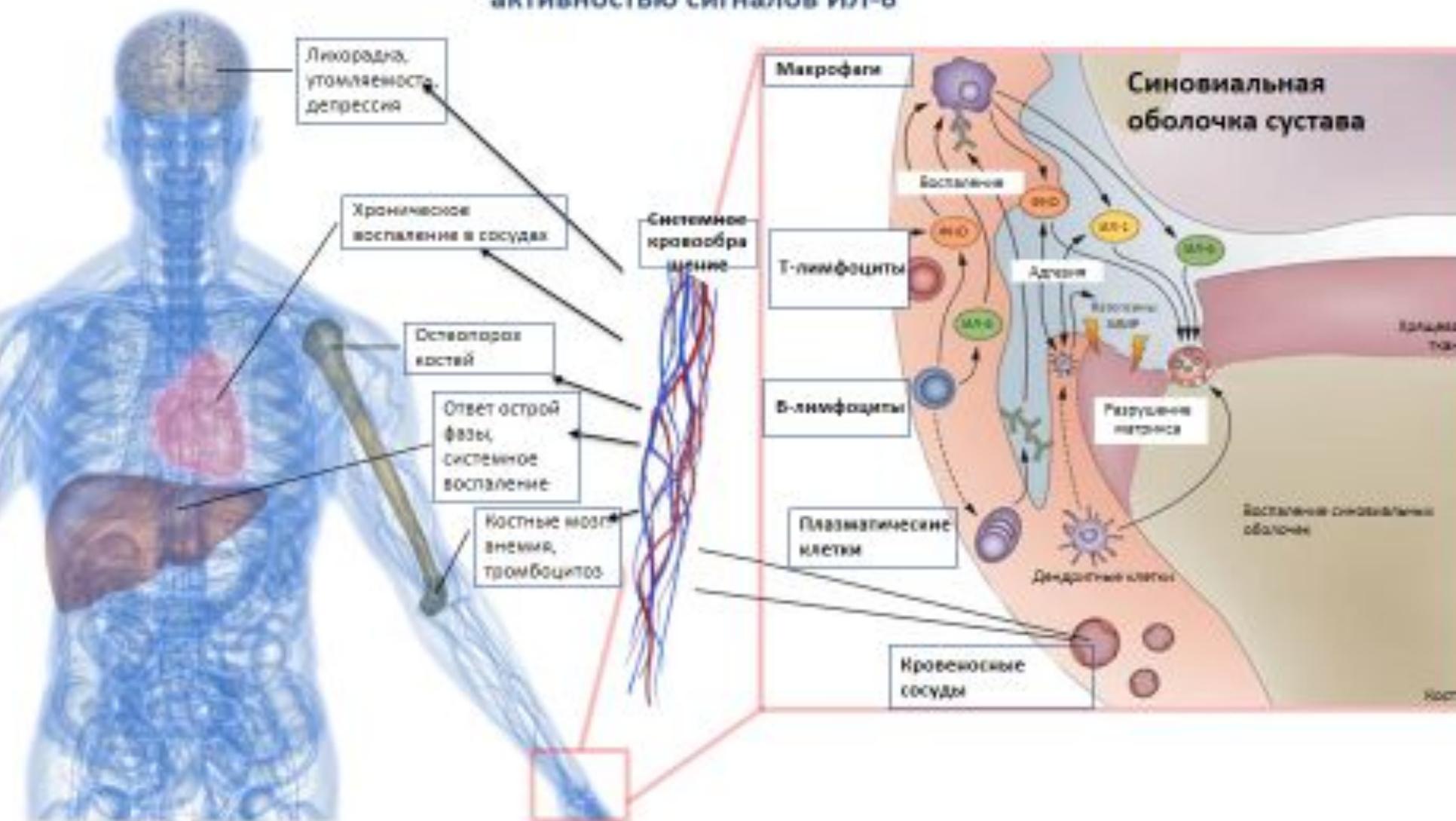
Повышение уровня ИЛ-6 нарушает нормальный гомеостаз, что способствует суставным и системным проявлениям РА^{4,5}

РА – ревматоидный артрит
ИЛ – интерлейкин
РФ – ревматоидный фактор
СРБ – С-реактивный белок

1. Choy E. *Rheum Dis Clin N Am*. 2004;30:406-415. 2. Dayer J-M, Choy E. *Rheumatology*. 2010;49:15-24. 3. Chomarat P et al. *Nat Immunol*. 2000;1:510-514. 4. Janeway CA et al. In: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York, NY: Garland Science, 2001:35-92. 5. O'Shea JJ et al. In: *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2011:91-104.

ИЛ-6 И ДРУГИЕ ЦИТОКИНЫ СТИМУЛИРУЮТ ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, ПРИВОДЯЩЕЕ К МЕСТНЫМ И СИСТЕМНЫМ ПРОЯВЛЕНИЯМ РА

Системные проявления РА, потенциально связанные с повышенной активностью сигналов ИЛ-6



ИЛ – интерлейкин
РА – ревматоидный артрит

Эффекты биологических препаратов:

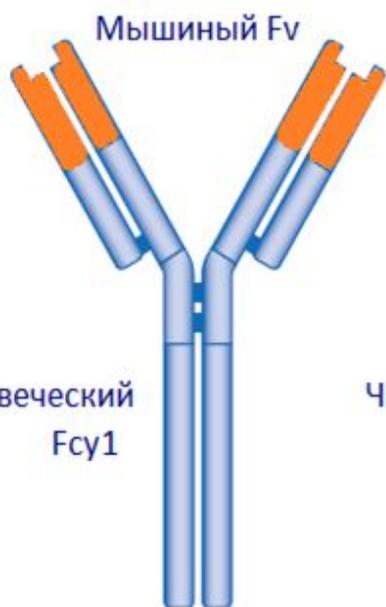
- 1. Иммунодепрессивный (характерна селективность).
- 2. Противовоспалительный
- 3. Антидеструктивный (способны полностью затормозить и даже предотвратить разрушение суставов.)

Гиперпродукция ФНО α - и прогрессирование РА



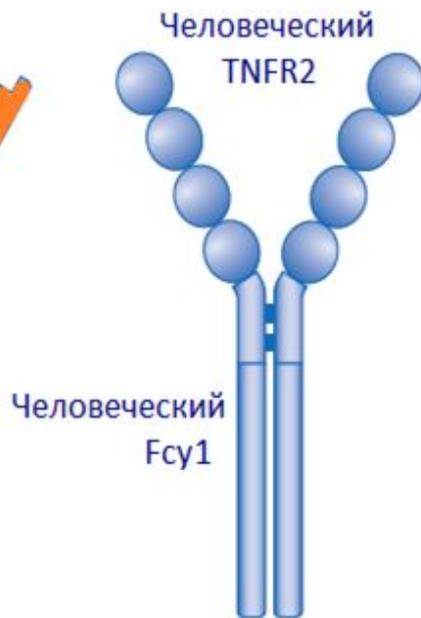
Ингибиторы ФНО альфа

Инфликсимаб



Химерное
МКА IgG1

Этанерцепт



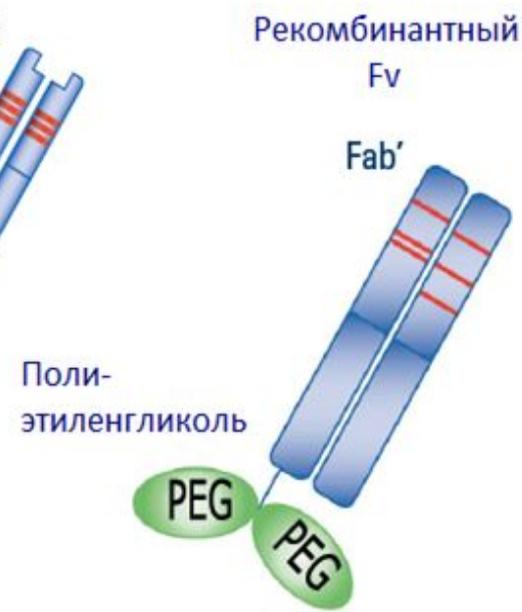
Рекомбинантный
рФНО2

Адалимумаб



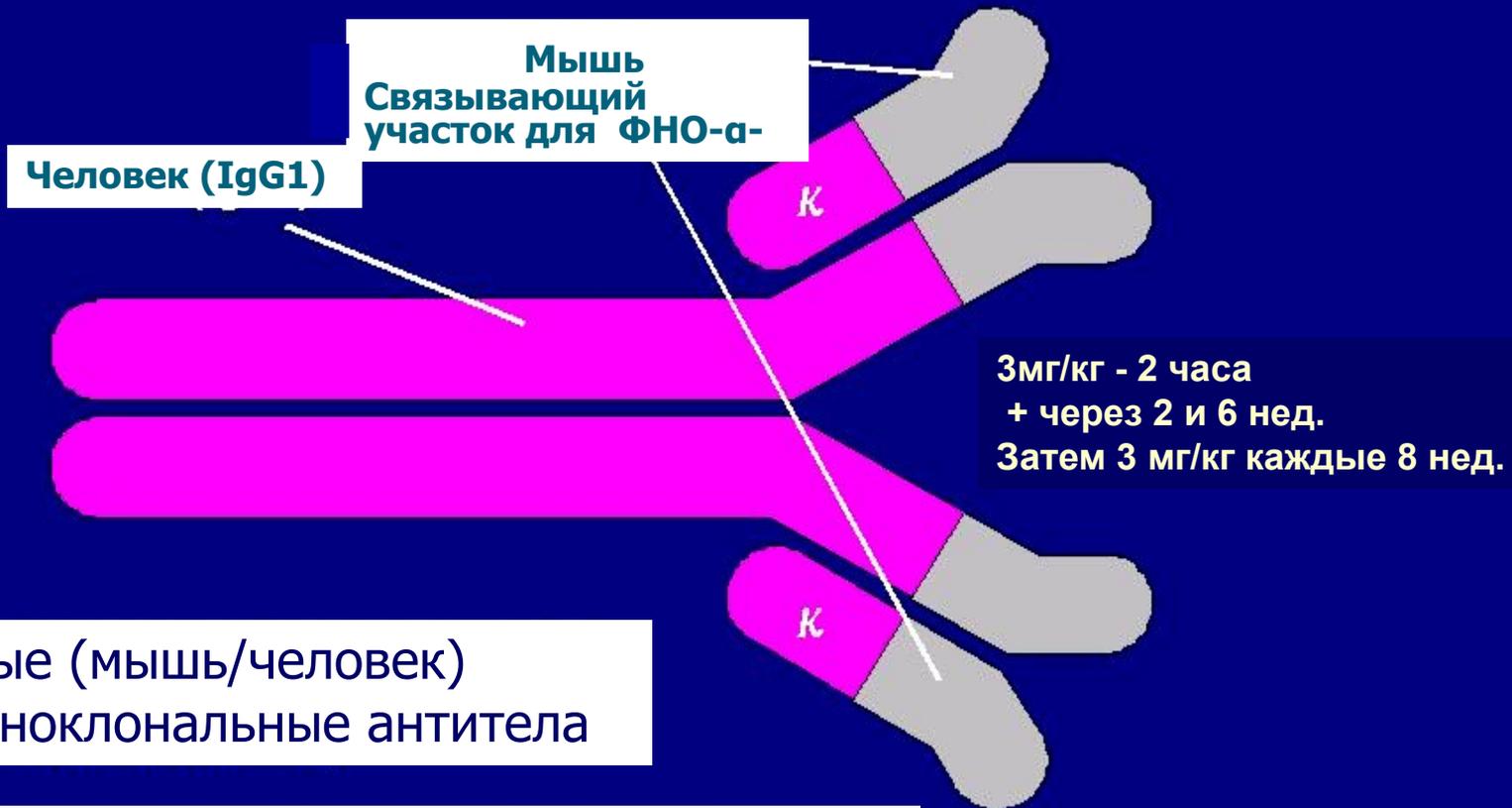
Рекомбинантное
человеческое МКА

Цертолизумаба пэгол



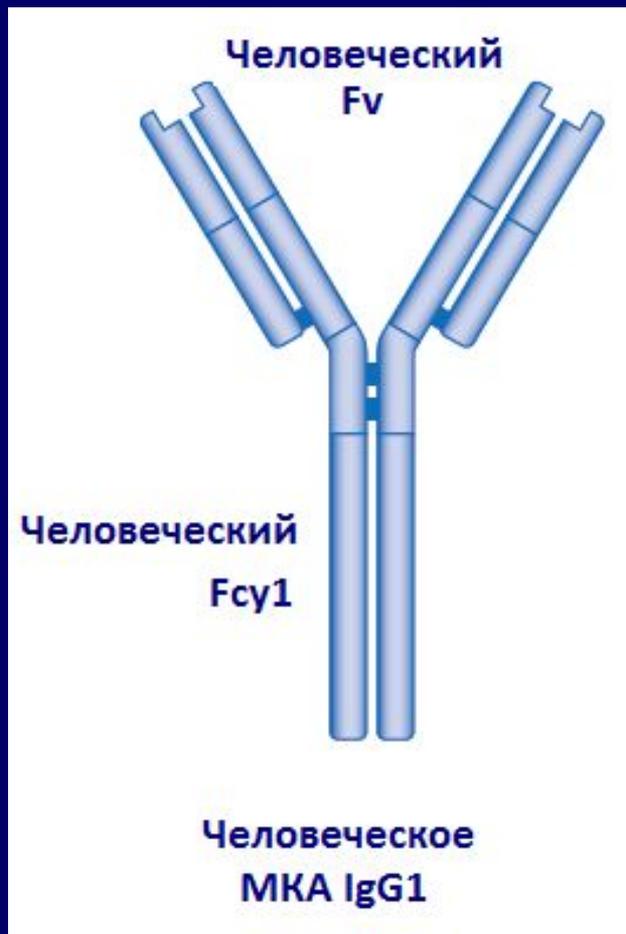
Фрагмент АТ
в комплексе с ПЭГ

Структура Infliximab (РЕМИКЕЙД)



- Химерные (мышь/человек) IgG1 моноклональные антитела
- Связываются с ФНО с высокой специфичностью, высокой афинностью и высокой авидностью

Голимумаб

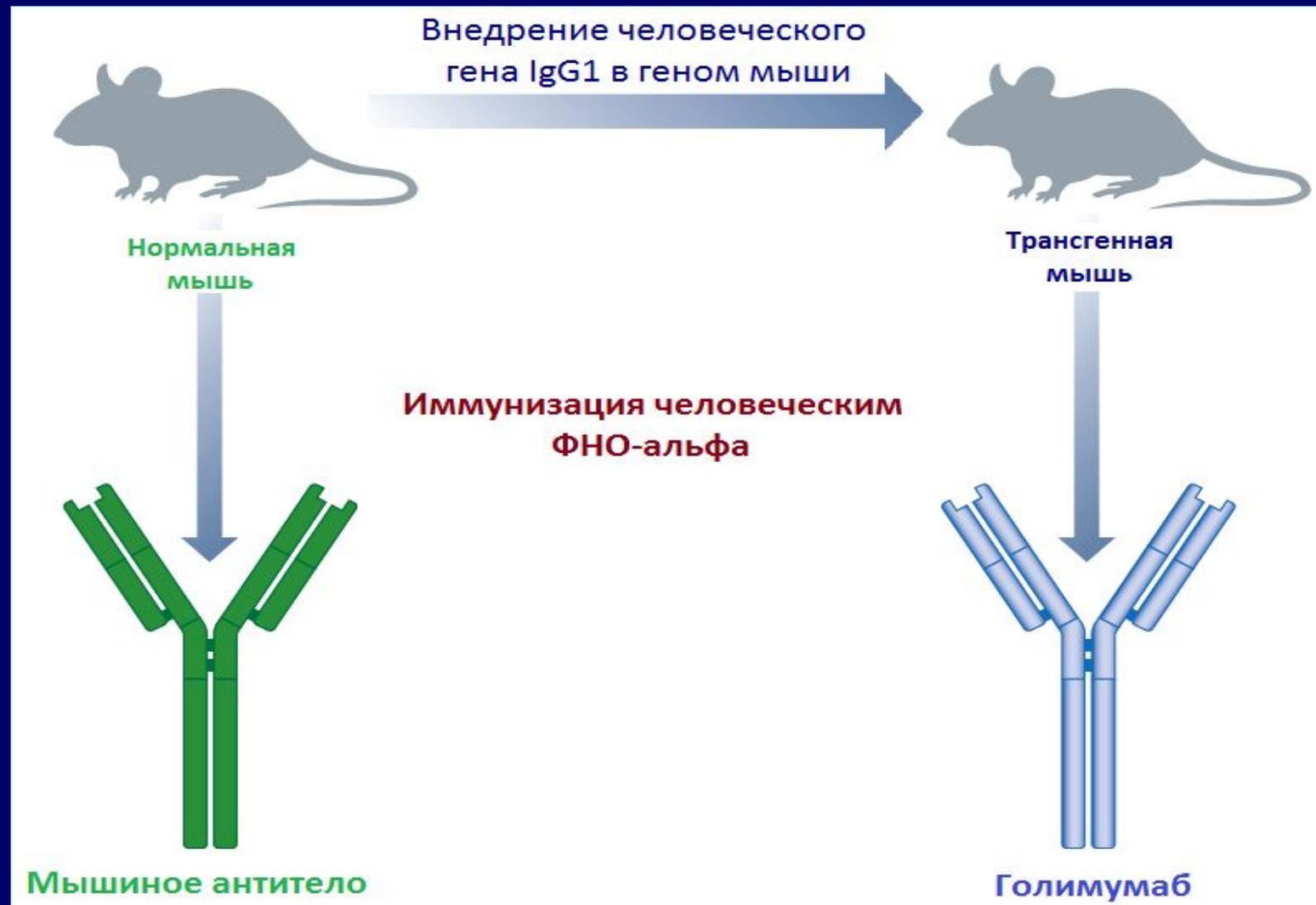


- Полностью человеческое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли альфа
- Одобрен для клинического использования в ЕС и США в 2009 г.
- В РФ зарегистрирован в мае 2012 г.

Голimumаб- полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО L

- Использованы специальные линии трансгенных мышей, у которых ген, кодирующий мышинные Ig, супрессирован и функционирует введённый в геном ген Igчеловека

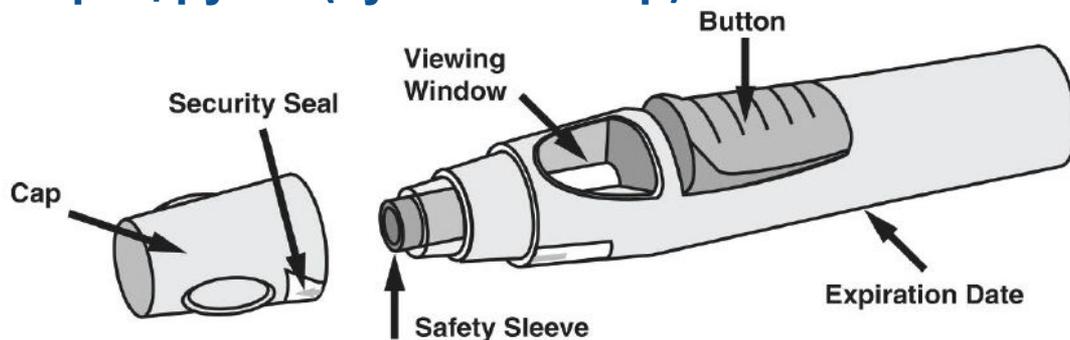
Схема создания голимумаба



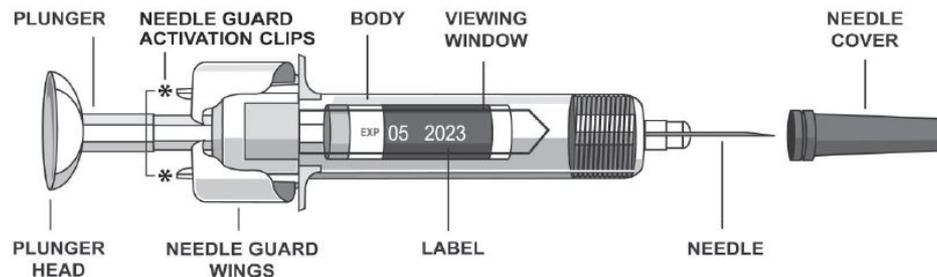
Форма выпуска Симпони® (голимумаб)

- Устройства для п/к введения голимумаба 50 мг/0,5 мл
- один раз в месяц в один и тот же день

Шприц-ручка (аутоинжектор) SmartJect®



Предварительно заполненный шприц



Эффективность голимумаба

- **Голимумаб – эффективный препарат для достижения клинического ответа со стороны суставов при РА**
 - Ответ на терапию голимумабом достоверно более выражен по сравнению с плацебо
 - Ответ достигается уже на 14 неделе и сохраняется на протяжении всего периода наблюдения (104 недели)
 - При переводе пациентов с плацебо на голимумаб на 24 неделе ответ на терапию нарастает и приближается к ответу у пациентов, получавших голимумабс самого начала
 - Выраженность ответа на голимумаб 50 мг и 100 мг достоверно не различается

Kavanaugh A et al. Arthritis Rheum 2009;60(4):976-986

Kavanaugh A et al. Arthritis Rheum Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2504–2517

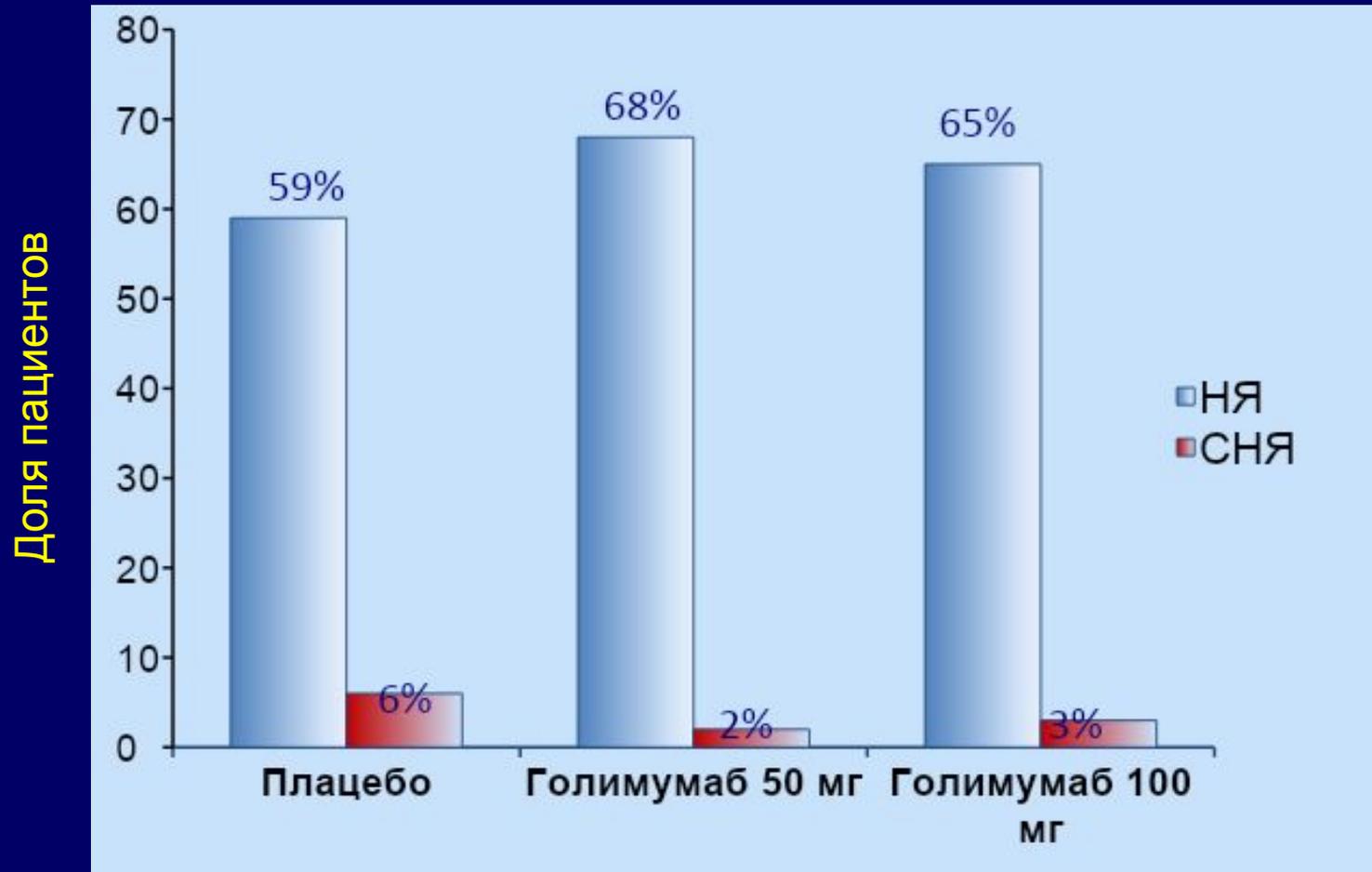
Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis 2012;0:1–10

Эффективность голимумаба

- **Голимумаб достоверно снижает скорость рентгенологического прогрессирования суставов при РА**

Показатели безопасности голимумаба

Частота НЯ и СНЯ на 24 недели



Показатели безопасности на 24 неделе

- Наиболее частым нежелательным явлением в группах голимумаба были инфекции верхних дыхательных путей, включая назофарингит
 - 10%- плацебо
 - 20% - голимумаб 50 мг и 100 мг
- По распределению типов НЯ различия между группами не было, за исключением инфекций
 - 24% - плацебо
 - 33% - голимумаб 50 мг
 - 41% - голимумаб 100 мг
- Тяжелые инфекции встречались чаще в группе плацебо
 - 4% - плацебо
 - <1% - голимумаб 50 мг и 100 мг
- **Случаев активного туберкулеза не было**

Клинический ответ при ревматоидном артрите

- *Голimumаб в комбинации с метотрексатом достоверно вызывает выраженный и устойчивый клинический ответ*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Голимумаб – эффективный препарат, который снижает клинико- лабораторную активность, задерживает рентгенологическое прогрессирование поражения суставов, повышает качество жизни у пациентов с РА
- Профиль безопасности голимумаба соответствует профилю безопасности класса ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в целом

Kavanaugh A et al. Arthritis Rheum 2009;60(4):976-986

Kavanaugh A et al. Arthritis Rheum Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2504–2517

Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis 2012;0:1–10

Местные реакции на введение и антитела к голимумабу

- Частота местных реакций на введение на 24 неделе
 - Плацебо – 2,6%
 - Голимумаб – 7,2% в группе плацебо и в группах голимумаба на 24 неделе была одинаковой – 3%
- Частота образования антител к голимумабу на 24 неделе составила 4,1%
 - В дальнейшем у 50% из этих пациентов антитела не определялись

Внутривенная инфузия ГЛМ: многоцентровое международное исследование

- Вывод: При подкожном введении ГЛМ 50 мг 1 раз в месяц, его уровень был в сыворотке выше, чем при в\в введении, что позволяет объяснить высокую эффективность препарата при п\к введении

Нежелательные явления

На фоне лечения ГЛМ внутривенно:

- Развитие туберкулёзной инфекции у 3 пациентов,
- Нетуберкулёзной оппортунистической-гистоплазмоз печени

Заключение:

- Голимумаб зарекомендовал себя как эффективный и безопасный ингибитор ФНО альфа, не уступающий в этом отношении другим биологическим препаратам.
- Преимущества: возможность использования различных способов введения препарата,
- Длительный период полужизни(1 мес), который выше, чем у других ГИБП, применяющихся в виде подкожных инъекции(АДАлимумаб), что позволяет повысить приверженность лечению пациентов.

РИТУКСИМАБ

(Rituximab, MabThera, Roche)

Генно-инженерные химерные (мышь-человек) анти-CD20 моноклональные АТ

- Вариабильные участки тяжелых и легких цепей иммуноглобулина мышиноного происхождения

- Константный участок каппа цепи IgG1 человека

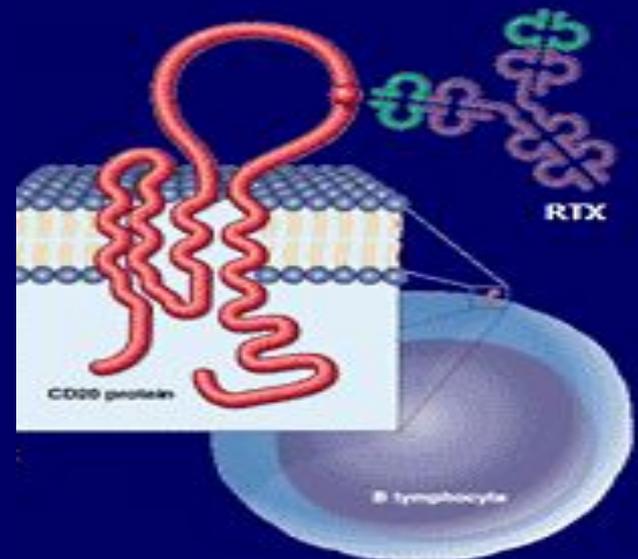
Длительный T 1/2

- 1000 мг

После 2 инфузии $t_{1/2}$ 19-22 сут

• Разрешен к применению для лечения РА (FDA, 2006)

• Проходит клинические испытания при: РА, СКВ, АНЦА-ассоциированных васкулитах, синдроме Шегрена, воспалительных миопатиях и др.



Тактика введения ритуксимаба:

- **2 внутривенных инфузии по 1000 мг с интервалом 2 недели**
- **100 мг метилпреднизолона до каждой инфузии**
- **Метотрексат (1 раз в неделю) для увеличения эффективности**



- Повторные инфузии ритуксимаба высоко эффективны (критерии АСР)
- Динамика уровня В лимфоцитов не позволяет «предсказать» эффективность терапии
- Клинический эффект не зависит от серопозитивности по РФ
- Частота тяжелых побочных эффектов очень низкая
- Кумуляция токсичности не обнаружена
- Частота инфузионных реакций низкая



Лечение пациентов с РА

Лечение пациентов с РА –
проблема многих
медицинских
специальностей:

- ревматология
- Семейная медицина
- Физиотерапия
- «Профессиональная»
терапия
- Хирургия



Вопросы:

- 1.Что такое базисная терапия РА? Назвать препараты для лечения РА
- 2.Общие свойства синтетических базисных противовоспалительных препаратов(сБПВП)
- 3.Побочные действия сБПВП.
- 4. Что такое ГИБП ?. Определение.химическая структура. Классификация.
- 5.Положительные и отрицательные свойства ГИБП.
- 6.Ингибиторы ФНО альфа. Представители.Механизм действия. Побочные эффекты.
- 7.Что такое симптоматическая терапия РА ?

*Благодарю за
внимание !*