



Ревматоидный артрит: планирование беременности, тактика ведения с позиции врача- ревматолога

Н.А.Мартусевич

21 июня 2012 г

II Республиканская школа
ревматолога

АКТУАЛЬНОСТЬ



- Численность населения Республики Беларусь на 1 января 2012 года составила **9465,4 тыс.** человек и за 2011 год сократилась на **15,8 тыс.** человек.
- За 2011 год в республике:
родилось **109364** ребенка (на **1314** детей больше, чем за 2010 год);
умерло – **135099** человек (или меньше на 2033 человека).
Естественная убыль населения составила **25735** человек
- За 2011 год по сравнению с 2010 годом количество зарегистрированных браков увеличилось на **12,7%**, количество разводов – на **5,3%**.
- Увеличение численности населения Республики Беларусь- одно из приоритентных направлений политики государства

(Указ президента республики беларусь от 11 августа 2011 г. № 357 «**Об утверждении национальной программы демографической Безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы**»)



РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ



это воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов

распространенность: 0,5-1%

ж > м: 2/ 1;

средний возраст –35-45 лет

Ревматоидный артрит-заболевание с традиционно неблагоприятным прогнозом...

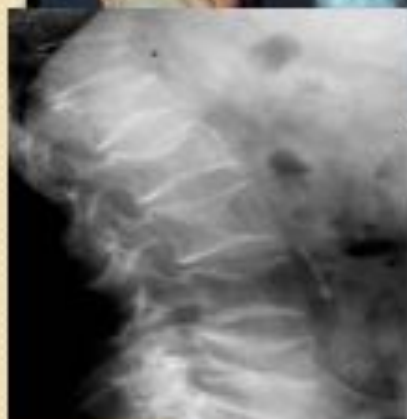
-5 летняя выживаемость при наличии системных проявлений не превышает 50%;

-50% больных становятся инвалидами в течение 5 лет от момента дебюта заболевания;

-25% имеют эрозивные изменения суставов уже на первом году заболевания

- необычайные страдания пациентов

*- огромные финансовые затраты
ежегодно затраты на лечение 1 пациента в развитых странах Европы составляют 15 тыс евро\год; в Москве в начале XXI века составила 1960 долларов в год)*



Ревматоидный артрит- одно из наиболее тяжелых инвалидизирующих заболеваний

Нозология	2005 год	2006 год	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год	2011 год
Остеоартроз	155578	165720	176387	192528	202121	207558	213173
Ревматоидный артрит	18302	18011	18357	18626	18361	18819	19303
ХРБС	17194	16704	15587	15954	16179	15946	15999
Подагра				7286	8451	5583	10445
Системная красная волчанка				1015	1058	1047	1069
Полимиозит				69	70	76	74
Системный склероз				489	504	513	540
Другие системные поражения соединительной ткани							668
							2
Анкилозирующий спондилит				1006	1107	1231	1144
Число зарегистрированных ревматических заболеваний							

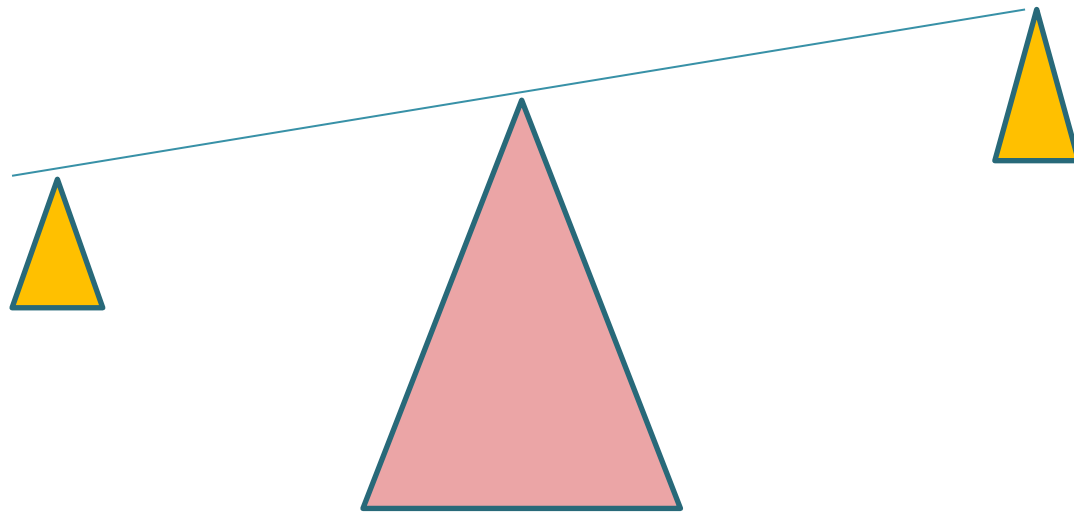
Ежегодно- 1136 пациентов в РБ; 1 % - трудоспособный возраст – 500-600 пациентов !!!

Год	Общая, взрослые, 18 лет и старше	Первичная, взрослые, 18 лет и старше	Состоят на Д учете на конец года	Общая, старше трудоспособного возраста, всего	Первичная, старше трудоспособного, с впервые установленным диагнозом	Лица старше трудоспособного возраста на Д учете
2005 год	234,9	17,7	177,1			
2006 год	230,4	17,5	176,9			
2007 год	234,0	17,5	178,6			
2008 год	236,7	18,2	188,7	490,9	29,3	370,7
2009 год	232,8	15,5	190,9	495,6	25,9	397,3
2010 год	238,5	15,3	200,2 83,9%	518,6	23,6	427,9
2011 год	249,1	15,1	225,3	523,4	23,2	443,3

Заболеваемость РА (на 100 тыс)

Ревматоидный артрит и беременность....

- Целесообразно ли планировать беременность при наличии РА?



Сложности...

1. Потеря «контроля» над течением РА в случае выбора неадекватной стратегии ведения пациента

- проведено исследование, в котором принимали участие более 60 тыс. беременных. По данным исследований, было обнаружено, что женщины с ревматоидным артритом более длительное время потратили на попытки зачатия.

- 25% женщин с ревматоидным артритом пытались забеременеть в течение года. Такое же время на попытки зачатия потратило 16% женщин, у которых не было данного заболевания.

- Другое исследование показало, что в течение первых двух месяцев забеременело около 48% женщин без ревматоидного артрита и 41% с этим заболеванием.

2. Ревматоидный артрит влияет и на повышение вероятности бесплодия. 10% тех, кому поставлен данный диагноз, вынуждены были проходить лечение от бесплодия.

Фармакотерапия ревматоидного артрита у беременных женщин

Е.А.Ушкалова, О.Л.Романова, Т.С.Илларионова

Сложности...

ARD

National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia?

K T Jørgensen, B V Pedersen, S Jacobsen, et al.

Ann Rheum Dis 2010 69: 358-363 originally published online March 15, 2009
doi: 10.1136/ard.2008.099945

Частота преждевременных родов у женщин, страдающих РА, достигает 25% случаев по сравнению с 10% у здоровых женщин;

- **средний вес детей, в том числе доношенных, достоверно ниже, чем у женщин без данного заболевания**
- **У беременных пациенток с РА выше риск развития преэклампсии и чаще встречаются показания к кесареву сечению**
- **Существует риск развития РА в последующем у ребенка**

**Положительные
моменты...**



**I.Изменение течения ревматоидного артрита в случае наступления беременности (70-80 % пациенток достигают ремиссию – серонегативный вариант);
возможность сохранения ремиссии в последующем у 1/10 пациентов**

**19 век - Чаркот 1881; Баннатин 1896
Ф Хенч 11 декабря 1950 год**

Benefit of pregnancy in inflammatory arthritis

R H Straub, F Buttgereit, M Cutolo

Возможные причины улучшения

- **Восстановление баланса цитокинов**
(провоспалительные/антивоспалительные) Th1/Th2.
Снижение уровня ИФН- γ ; в III триместре беременности отмечается снижение концентрации ФНО альфа на 40%
- **Изменение эндокринного фона**
(половые гормоны, уровень кортизола)

Benefit of pregnancy in inflammatory arthritis

R H Straub, F Buttgereit, M Cutolo

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ



- ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ С ОЦЕНКОЙ РИСКА , УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
- ПРОВЕДЕНИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ , ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ, ПОЗВОЛЯЮЩИХ ДОСТИГНУТЬ РЕМИССИЮ
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
- ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

???

РЕКОМЕНДАЦИИ



- **Наступление и вынашивание беременности у больных РЗ можно разрешить при клинической ремиссии или минимальной клинико-иммунологической активности болезни, сохраняющихся не менее 6 мес до зачатия, и при отсутствии симптомов функциональной недостаточности любого органа или системы**
- **Диспансерное наблюдение у ревматолога предусматривает осмотр беременной, страдающей РЗ, не реже 1 раза в триместр и после родоразрешения (более часто при активном течении болезни)**
- **Спектр применяемых препаратов и их дозировки должны быть необходимыми и достаточными для подавления активности заболевания и обеспечения успешного протекания беременности, родов и послеродового периода.**
- **Лекарственные средства должны минимально воздействовать на эмбрион, плод и последующее развитие ребенка.**

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РА В СЛУЧАЕ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ



National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia?

K T Jørgensen, B V Pedersen, S Jacobsen, et al.

Ann Rheum Dis 2010 69: 358-363 originally published online March 15, 2009
doi: 10.1136/ard.2008.099945

1. Клинико-иммунологическое обследование пациента с оценкой активности заболевания, учетом системных проявлений заболевания, функционального состояния опорно-двигательного аппарата

- АЦЦП – прогностическая значимость течения беременности

- ДРА

2. Комплексное обследование пациентов у гинеколога с целью исключения других причин бесплодия (в случае первой беременности)

СРОБЕРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО

АРТРИТА-

**ПОВЫШАЕТ ВЕРОЯТНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ
УЛУЧШАЕТ ИСХОД ???**

Контрацепция- обязательное условие при планировании беременности

Therapy Insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases

Lisa R Sammaritano

Medicine Continuing Medical Education online

Therapy Insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases

Lisa R Sammaritano



ДОСТИЖЕНИЕ РЕМИССИИ

СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ РА ДО ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ

**Создание новых классификационных
критериев РА ACR/EULAR 2010 года**

**Разработка стратегии лечения до
достижения цели**

**Определение места базисной и
ГИБТ**



Формирование концепции раннего артрита, «окна возможностей»

СТАДИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

1. Иммунологическая
2. Субклинического артрита

Доклиниче
ская



Ранняя



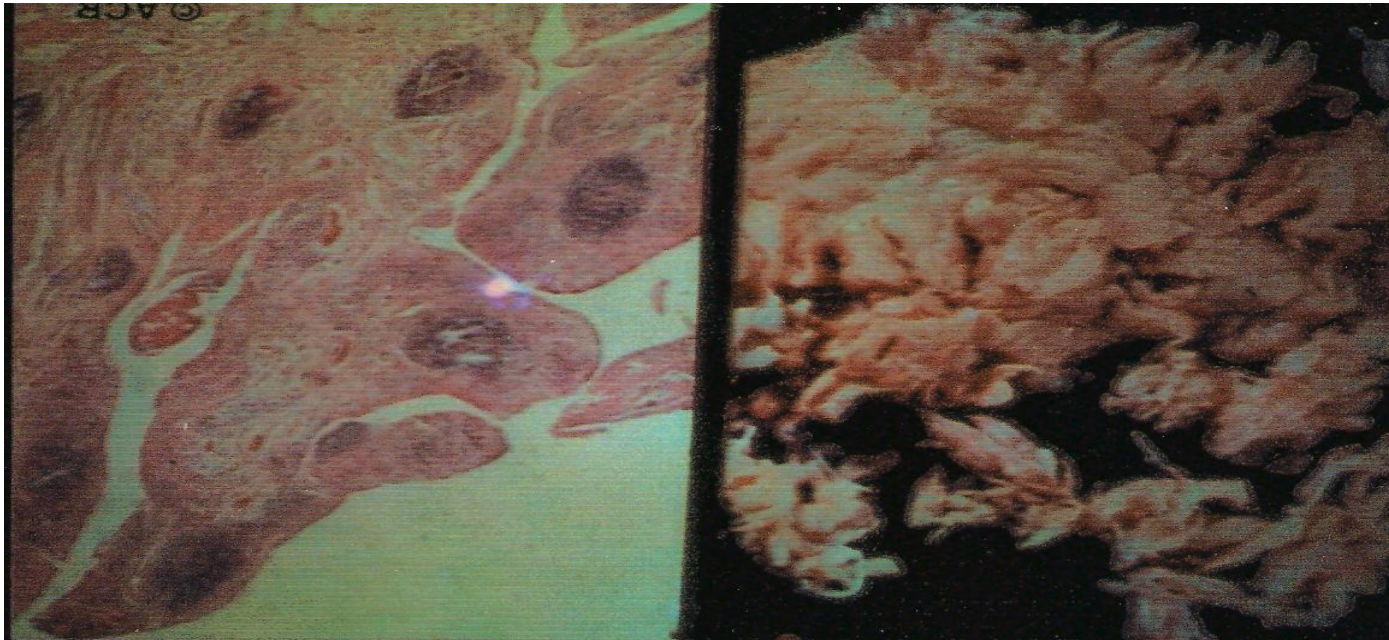
Развернутая



Поздняя

ОКНО
ВОЗМОЖНОСТЕЙ
3 месяца

ПАННУС У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ



*Возможности терапевтического воздействия
снижаются*

**Классификационные критерии РА
ACR/EULAR 2010 года,
Определение ремиссии**

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ACR/EULAR, 2010 г

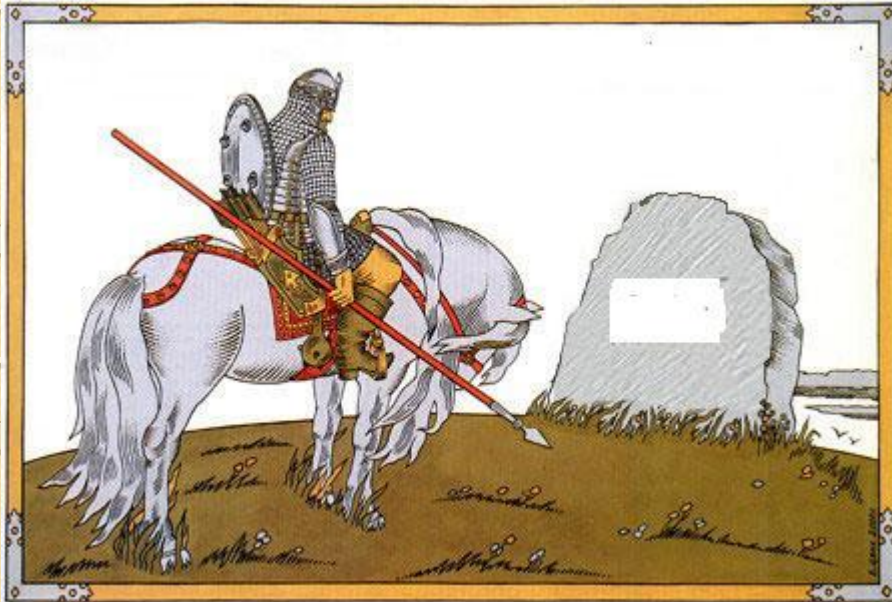
Классификационные признаки	Баллы
А. Вовлечение суставов	
1 крупный сустав	0
2-10 крупных суставов	1
1-3 мелких суставов (с и/или без вовлечения крупных суставов)	2
4-10 мелких суставов (с и/или без вовлечения крупных суставов)	3
10 суставов (как минимум один мелкий сустав)	5
В. Иммунология²	
Отрицательный РФ <i>и</i> отрицательный АЦЦП	0
Незначительно повышенный РФ <i>или</i> незначительно повышенный АЦЦП	2
Значительно повышенный РФ <i>или</i> значительно повышенный АЦЦП	3

I.PA диагностируется, если общий счет не менее 6;

Продолжение

Классификационные признаки	Баллы
С. Показатели острой фазы воспаления²	
Нормальные показатели СРБ <i>и</i> СОЭ	0
Повышенный уровень СРБ <i>и</i> СОЭ	1
Д. Продолжительность симптомов	
менее 6 недель	0
более 6 недель	1

Примечание: 1. подсчет баллов категорий А-Д: пациенты набравшие 6 и более баллов из 10 классифицируются как имеющие определенный РА; 2. необходим как минимум один результат теста



Разработка стратегии лечения до достижения цели

ARD

Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations

M P T de Wit, J S Smolen, L Gossec, et al.

Ann Rheum Dis 2011 70: 891-895 originally published online April 7, 2011

doi: 10.1136/ard.2010.146662

Фаза I

Клинический диагноз РА

Противопоказания для метотрексата

Нет противопоказан к назначению метотрексата

Назначение метотрексата

непродолжительны
м курсом
ГКС в малых или

ЛЕФЛЮНОМИД,
ЗОЛОТО,
СУЛЬФАСАЛАЗ
ИН

Достижение ремиссии
или
низкой активности через
3-6 мес

Переход
Ко II фазе

HE
T

Δ
Δ

Продолжени
е

Фаза 2

Прогностически неблагоприятные факторы

Недостаточный эффект или развитие побочных реакций

Неблагоприятный факт отсутствия

Присоединение биологических агентов (ингибиторы ФНО-α)

ЛЕФЛУНОМИД, ЗОЛОТО, СУЛЬФАСАЛАЗИН в виде монотерапии или комбинированной терапии

Достижение ремиссии или низкой активности через 3-6 мес

Достижение ремиссии или низкой активности через 3-6 мес

HE
T

HE
T

Переход
К III фазе

Продолжение

Фаза 3

Биологические агенты +
синтетические БМ

или
развитие побочных
реакций

Изменить
биологическую
терапию:
-второй ингибитор
ФНО;
или
Ритуксимаб
Тоцилизумаб
абатацепт

Достижение ремиссии
или
низкой активности
через
3-6 мес

HE
T

Продолжение



ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ДО ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

- 1. Влияет ли предшествующая терапия до достижения ремиссии на фертильность ?**
 - ГКС
 - НПВП
 - цитотоксические иммунодепрессанты
 - БГИТ
- 2. Влияет ли базисная терапия , применяемая для достижения ремиссии на исходы беременности в случае правильной и своевременной отмены препаратов (???)**

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

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,³ Ferdinand C Breedveld,⁴ Maxime Dougados,⁵ Paul Emery,⁶ Cecile Gaujoux-Viala,^{5,7} Simone Gorter,³ Rachel Knevel,⁴ Jackie Nam,⁶ Monika Schoels,² Daniel Aletaha,¹ Maya Buch,⁶ Laure Gossec,⁵ Tom Huizinga,⁴ Johannes W J W Bijlsma,⁸ Gerd Burmester,⁹ Bernard Combe,¹⁰ Maurizio Cutolo,¹¹ Cem Gabay,¹² Juan Gomez-Reino,¹³ Marios Kouloumas,¹⁴ Tore K Kvien,¹⁵ Emilio Martin-Mola,¹⁶ Iain McInnes,¹⁷ Karel Pavelka,¹⁸ Piet van Riel,¹⁹ Marieke Scholte,¹⁴ David L Scott,²⁰ Tuulikki Sokka,²¹ Guido Valesini,²² Ronald van Vollenhoven,²³ Kevin L Winthrop,²⁴ John Wong,²⁵ Angela Zink,²⁶ Désirée van der Heijde⁴

and affiliations see

ABSTRACT

during the past decade, providing previously unfor

**Определение места базисной и
ГИБТ**

EULAR рекомендации 2010 г

3. Метотрексат –

препарат выбора для стартовой терапии (1a; A)

Имеет большую доказательную базу

EULAR рекомендации 2010 г

2.Цель лечения: достижение ремиссии или низкой активности болезни, которые подтверждаются при регулярном мониторинге 1 раз в 1-3 мес с оценкой клинического, рентгенологического и функционального статуса (1 в; A)

Цель д.б реализована в течение 3-6 месяцев

Для оценки рекомендованы индексы:

DAS, DAS 28, SDAI , CDAI



**American College of
Rheumatology/European League Against
Rheumatism Provisional Definition of
Remission in Rheumatoid Arthritis for
Clinical Trials**

David T Felson, Josef S Smolen, George Wells, et al.

Ann Rheum Dis 2011 70: 404-413
doi: 10.1136/ard.2011.149765

Определение ремиссии

Определение ремиссии

Boolean-based definition

At any time point, patient must satisfy all of the following:

Tender joint count ≤ 1 [†]

Swollen joint count ≤ 1 [†]

C reactive protein ≤ 1 mg/dl

Patient global assessment ≤ 1 (on a 0–10 scale)[‡]

Index-based definition

At any time point, patient must have a Simplified Disease Activity Index score of ≤ 3.3 [§]

[§]Defined as the simple sum of the tender joint count (using 28 joints), swollen joint count (using 28 joints), patient global assessment (0–10 scale), physician global assessment (0–10 scale), and C reactive protein level (mg/dl).

$$SDAI = ЧБС28 + ЧПС28 + ООЗБ + СРБ$$

EULAR рекомендации 2010 г

- Доза 20-30 мг/неделю более эффективна, чем доза 7,5-15 мг/нед
- Имеет хороший профиль безопасности
- Эффективен у пациентов с ранним ревматоидным артритом
- Комбинируется при необходимости с другими препаратами

EULAR рекомендации 2010 г

Глюкокортикоиды (1а; А)

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

Наиболее эффективна комбинация малых доз ГКС (менее 10 мг/сут) и болезнь-модифицирующих препаратов, хотя более выраженный эффект достигается при применении больших доз ГКС при кратковременном применении

EULAR рекомендации 2010 г

При наличии противопоказаний к назначению метотрексата применяются:

лефлюномид, сульфасалазин или инъекции препаратов золота (1 а; А)

Эти препараты обладают меньшей эффективностью, чем метотрексат

Допустимо так же применение плаквенила при низкой активности болезни (не ингибируют структурное повреждение)

EULAR рекомендации 2010 г

У пациентов с недостаточным ответом на метотрексат или другие болезнь-модифицирующие препараты, должны назначаться ГИБП (1 в; А).

Препаратом для стартовой биологической терапии (в Европе) являются блокаторы ФНО- α в сочетании с метотрексатом

США- ритуксимаб, абатацепт

I. Почему ингибиторы ФНО- α

- накоплен наибольший опыт;
- мнение экспертов

EULAR рекомендации 2010 г

Б. В случае наличия маркеров неблагоприятного прогноза после отсутствия эффекта при применении метотрексата рекомендовано присоединение биологического генно-инженерного препарата (БГИП):

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)

EULAR рекомендации 2010 г

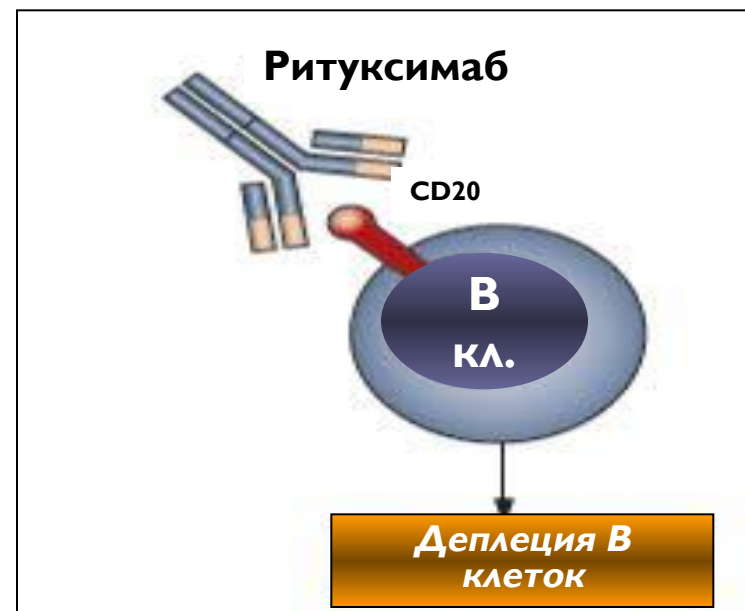
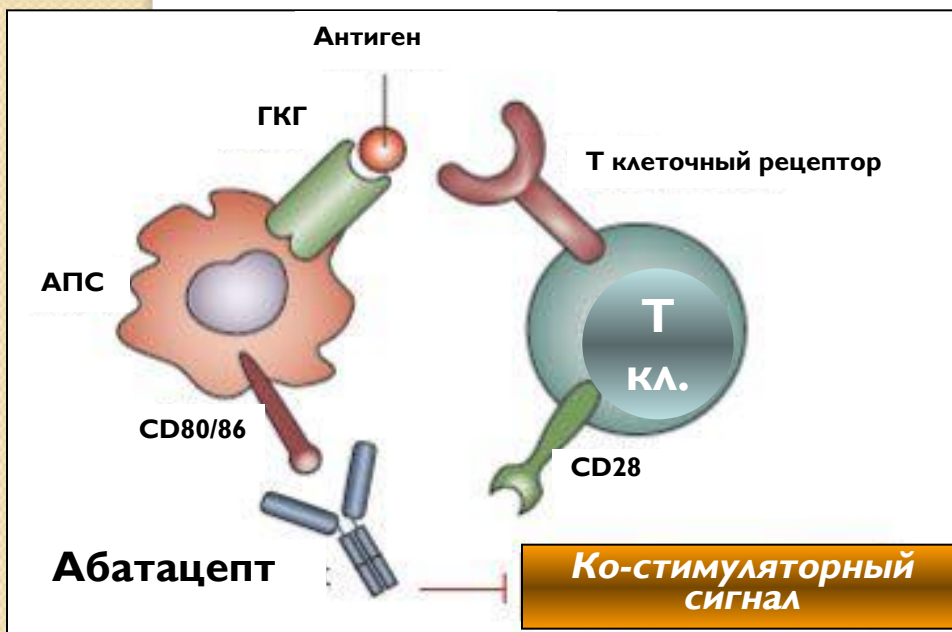
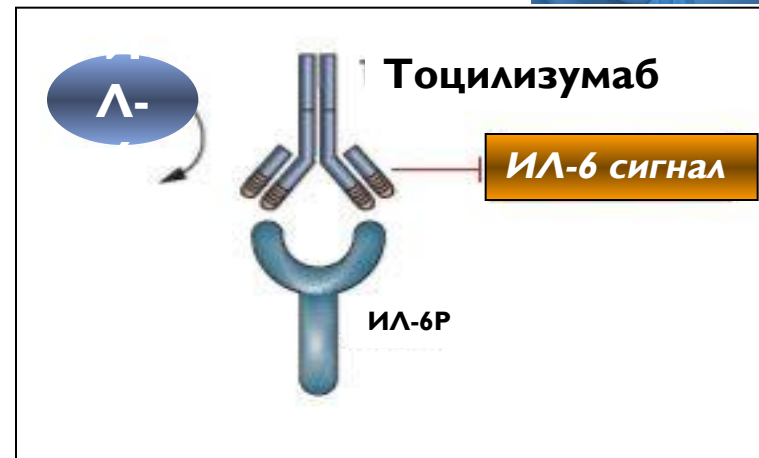
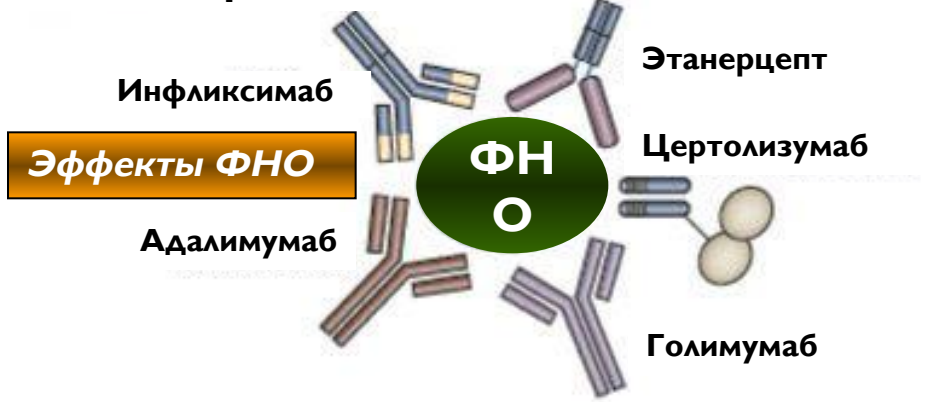
Интенсивная медицинская стратегия (1 в; В)

У пациентов с прогностически неблагоприятным течением (с агрессивным течением РА) недостаточно монотерапии болезнь-модифицирующими препаратами или комбинированной терапии без включения в схему лечение ГКС или ГИБП

Генно-инженерные биологические препараты: 2012



Ингибиторы ФНО



БГИП, зарегистрированные в РБ, 2012 год

- **Инфликсимаб (Ремикейд)-**

химерное моноклональное антитело к ФНО- α

Адалимумаб – человеческие моноклональные антитела

- **Ритуксимаб (Мабтера)**

-химерное моноклональное антитело к CD 20 рецепторов В-лимфоцитов, экспрессирующее CD 20 антиген

- **Тоцилизумаб (Актепра)**

-рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 из подкласса иммуноглобулинов Ig G1

1. Ингибиторы ФНО- α используются в комбинации с препаратами базисной терапии: метотрексатом, сульфасалазином, лефлюномидом при недостаточной неэффективности последних.

Ингибиторы ФНО- α эффективны в комбинации с метотрексатом у пациентов, ранее не принимавших метотрексат (**категория А, уровень доказательности D**)

2. Они могут быть использованы в качестве первого препарата базисной терапии (**категория А, уровень доказательности B**)

3. Ингибиторы ФНО α могут быть использованы в комбинации с метотрексатом у пациентов с ранним ревматоидным артритом как эффективная схема терапии. Адалимумаб, цетролизумаб, этанерцепт и голимумаб могут применяться в виде монотерапии. Инфликсимаб рекомендовано применять только в комбинации с метотрексатом. Комбинированная терапия является более эффективной, чем монотерапия в отношении клинического эффекта и темпов рентгенологического прогрессирования (**категория А**)

4. Предварительные результаты исследований указывают на большую эффективность комбинации трех стандартных препаратов базисной терапии, чем комбинация этанерцепта и метотрексата (**категория А**)

5. При назначении ингибиторов ФНО- α развитие эффекта м б отмечено уже через 2-4 недели у некоторых пациентов **(категория А, уровень доказательности В)**

6. Клинически значимый ответ развивается в течение 12-24 недель **(категория А, уровень доказательности)**

7. Ряд исследований указывает на то, что пациенты с низкой активностью заболевания или находящиеся в ремиссии, при снижении дозы или отмене препарата могут сохранять достигнутый эффект **(категория А, уровень доказательности..)**

8. Если достигнуто улучшение, лечение может быть продолжено. В случае отсутствия эффекта, лечение препаратом прерывается

9. Для цетролизумаба выраженность ответа через 6-12 недель служит предиктором эффективности терапии через год (**категория С**)

10. В настоящее время отсутствуют данные, указывающие на очередность применения ингибиторов ФНО- α и наличие более эффективного препарата при применении у пациентов с РА (**категория А, уровень**).

Несколько мета-анализов указывает, что этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб более эффективны при РА, чем анакинра (**категория А уровень**)

11. Наблюдение пациентов в течение 8 лет косвенно указывает на наименьшую частоту ремиссий у пациентов, принимающих инфликсимаб и в то время, как адалимумаб, и этанерцепт являются более эффективными (**категория А, С уровень доказательности**)

12 Для группы ингибиторов ФНО α характерна потеря эффекта . Ускользание эффекта при применении одного препарата не распространяется на всю группу (**категория В, уровень доказательности Д**)

13. Пациенты, ответившие на один ингибитор ФНО- α и потерявшие эффект, могут ответить на второй ингибитор ФНО- α (**категория С, уровень доказательности.**)

14. Пациенты изначально с высокой и умеренной активностью имеют большую вероятность ответа на ФНО- α

15. Ингибиторы ФНО- α замедляют рентгенологическое прогрессирование, даже при отсутствии клинического эффекта Лучший результат достигается при комбинированном применении с традиционными БПВП (**категория А**)

16. Ингибиторы ФНО- α могут быть социально перспективными препаратами и улучшать QoL. (**категория В**)

17. Препараты отличаются хорошей переносимостью (**категория А, уровень В**)

18. Антифосфолипидный и волчаночно-подобный синдром наблюдался как у взрослых пациентов, так и у детей. Чаще отмечается появление аутоантител (антинуклеарных..) без клинических проявлений) (**категория С, уровень D**)

19. При наличии у пациентов ХСН, терапия ингибиторами ФНО ассоциируется с более высоким риском смертности (инфликсимаб) или потерей эффективности (**категория D**)/

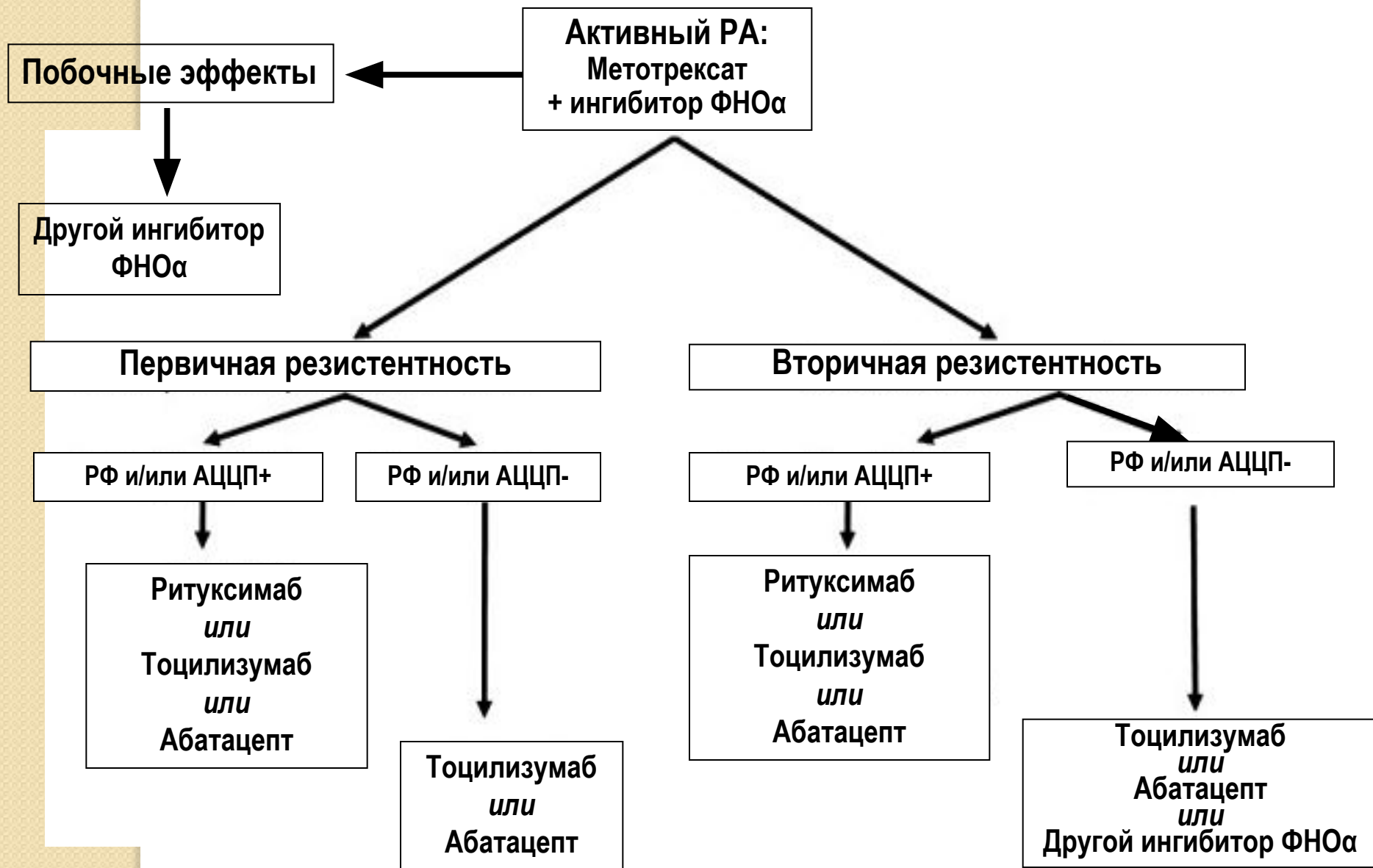
Ряд исследований указывает на рост кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, стенокардия, ТИА) (**категория D**)

20. Влияние препарата на уровень липидов носит противоречивый характер. Инфликсимаб, этанерцепт и голимумаб снижают уровень липидов, атерогенных фракций, уменьшает инсулинорезистентность (**класс С, уровень доказательности D**)

21. Осложнения

- **Гематологические:** описано развитие панцитопении и апластической анемии (категория C);
 - **Повышение трансаминаз** отмечено при лечении адалимумабом и инфликсимабом;
 - **Инфекционные осложнения:** туберкулез (особенно высок риск при сочетании с ГКС)- рентгенография ОГК, квантифероновый тест);
 - риск оппортунистических инфекций (кокцидиомикоз, гистоплазмоз);
 - пациенты д б обследованы на наличие маркеров гепататита ;
 - Пострансфузионные реакции;
 - **Малигнизация: лимфомы;** рак легких, кожи;
 - Неврологические проявления (центральные и периферические демиелинизирующие заболевания; оптический неврит)
 - **Дерматологические (200 случаев псориаза)**
- 22. Беременность (FDA Категория B).** Стратегия не определена (продолжать или прекращать). Отмечен риск спонтанных абортов; врожденных аномалий (позвоночник, атрезия анального отверстия, сердечные дефекты, почечные аномалии)

Алгоритм лечения РА при не эффективности ингибиторов ФНО-α



1. Ритуксимаб назначается внутривенно по 500 мг или 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели с проведением премедикации (100 мг метилпреднизолона) **Категория А, уровень D)**
2. Повторные курсы эффективны в случае развития эффекта при первом применении. Ответчики через 6 месяцев имеют вероятность высокого уровня ответа через 48 недель **(категория В, С уровень)**
3. Лечение ритуксимабом каждые 6 месяцев показало лучший клинический эффект, чем однократное применение
4. Повторный курс ритуксимаба может улучшить клинический исход у пациентов не ответивших на первый курс **(категория С)**
5. Ответ при применении ритуксимаба отмечается, в среднем, через 8-16 недель **(категория А, D уровень доказательности)**
6. Ритуксимаб эффективен через 6 лет у пациентов с неадекватным эффектом на метотрексат или у пациентов ранее принимавших один или более ингибиторов ФНО **(категория А, В, D? Уровень доказательности)**

7. Пациенты с потерей эффекта при применении одного или двух ингибиторов ФНО, отмечают лучший эффект при применении ритуксимаба, чем замене на другой ингибитор ФНО (**категория С**)

8. Комбинированная терапия ритуксимаб и метотрексат является более эффективной, чем монотерапия (категория А). Сочетание лефлюномида и ритуксимаба- более эффективно, чем метотрексата и ритуксимаба (**категория D**)

9. Ритуксимаб замедляет рентгенологическое прогрессирование у пациентов, исходно не получавших МТ и у пациентов с неадекватным ответом на один и более ингибиторов ФНО (**категория В**)

10. Наличие вирусного гепатита В является противопоказанием для назначения ритуксимаба

Ритуксимаб может применяться у пациентов с гепатитом С, ассоциированным с криоглобулинемическим васкулитом **(категория А, D уровень доказательности)**

11. Туберкулез. Нет доказательной базы в отношении повышения риска туберкулеза у пациентов, получающих ритуксимаб. Перед началом лечения обследование необходимо проводить

12. Серьезные инфекции (незначительное повышение риска у пациентов, прошедших 9 и более курсов) категория А, В, уровень доказательности)- при снижении уровня IgM

13. Факторы риска развития серьезных осложнений включают хронические заболевания легких, сердца, экстра-артикулярные проявления РА и низкий уровень Ig G **(категория С)**

13. Инфузионные реакции

Первый курс (свыше 35 %). Внутривенное введение ГКС снижает риск)

14. Малигнизация .

Нет доказательств, подтверждающих повышение риска развития солидных опухолей

15. Неврологические проявления

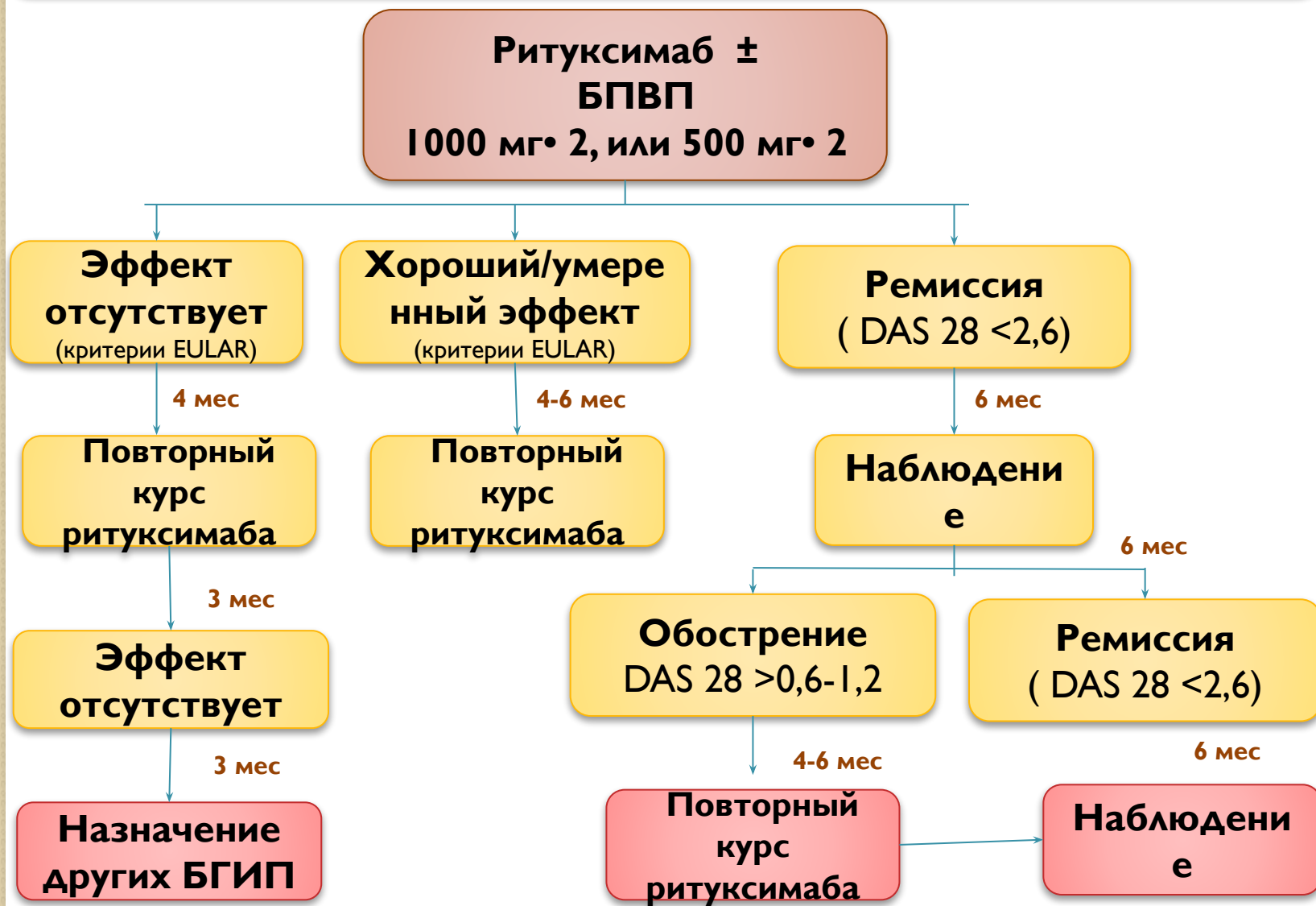
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия (?)

16. Беременность

200 беременностей Тератогенный эффект (Категория C FDA)

За год до беременности- прекращение приема ритуксимаба.

АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА (treating to target) ПРИ СЕРОПОЗИТИВНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ



Предикторы эффективности ритуксимаба

	«Ответчики»	«Не ответчики»
<p>Кровь</p> <p><i>Базальный</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Уровень IgG - РФ/АЦЦП - С-реактивный белок - Пре-плазматические клетки - В клетки памяти - ИФН –»автограф» - Полиморфизм B_{LyS} - Полиморфизм -174 G>C IL-6 <p><i>После терапии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Пре-плазматические клетки - В клетки памяти - Свободные легкие цепи 	<p>Высокий</p> <p>Высокий</p> <p>Высокий</p> <p>Низкий</p> <p>Низкий</p> <p>Низкий</p> <p>Отсутствует</p> <p>Отсутствует</p> <p>Снижение</p> <p>Снижение</p> <p>Снижение</p>	<p>Низкий</p> <p>Низкий</p> <p>Низкий</p> <p>Высокий</p> <p>Высокий</p> <p>Высокий</p> <p>Присутствует</p> <p>Присутствует</p> <p>Без изменение</p> <p>Без изменений</p> <p>Без изменений</p>
<p>Костный мозг</p> <p><i>Базальный</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - В клетки памяти <p><i>После терапии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - В клетки памяти 	<p>Низкие</p> <p>Снижение</p>	<p>Высокие</p> <p>Без изменений</p>
<p>Синовиальная ткань</p> <p><i>После терапии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Плазматические клетки - Макрофаги - Т клетки - Лимфонеогенез 	<p>Снижение</p> <p>Снижение</p> <p>Снижение</p> <p>Снижение</p>	<p>Без изменений</p> <p>Без изменений</p> <p>Без изменений</p> <p>Без изменений</p>

1. В ряде стран Т назначается в комбинации с МТС (категория А, В, С доказательности)
2. Рекомендован для ациентов с умеренной и высокой активностью у неответчиков на ингибиторы ФНО
3. Во многих странах Т применяется в виде монотерапии, в том числе у пациентов, не принимавших ранее МТС (категория А, D) или с неадекватным эффектом на метотрексат)
4. Монотерапия Т более эффективна, чем монотерапия МТС
5. Доза 8 мг/кг более эффективна, чем 4 мг/кг (А)
6. Ответ на терапию Т развивается через 2-4 недели лечения, но м.б и через 24 недели (категория А)
7. Эффективнее адалимумаба
8. Эффективно замедляет рентгенологическое прогрессирование (А)
9. У 20-30 % отмечается развитие гиперлипидемии, корректируется статинами
10. Осложнения: гастроэнтерологические, нейтропения, повышение трансаминаз, инфекций (туберкулез)
11. Беременность (категория С, FDA)

КАТЕГОРИИ ЛЕКАРСТВ, ПРИНИМАЕМЫХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Категория риска	Характеристика категории
A	Соответствующие хорошо контролируемые исследования не показали риска для плода при приеме лекарства в течение I триместра беременности (нет и доказательства риска его приема в III триместре беременности)
B	Исследования репродуктивной функции на животных моделях не показали риска для плода, но нет адекватных и хорошо контролируемых исследований на беременных женщинах
C	Исследования репродуктивной функции на животных моделях показали неблагоприятное действие на плод, но нет адекватных и хорошо контролируемых исследований на людях. Потенциальная польза лекарства может оправдывать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
D	Имеется практическое доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в экспериментальных или маркетинговых исследованиях или изучения на людях, но потенциальная польза лекарства может оправдать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
X	Исследования на животных моделях и человеке продемонстрировали плодные уродства или существует несомненное доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в эксперименте или в маркетинговом исследовании. Риск, вызванный использованием лекарства у беременных женщин, явно превосходит потенциальную пользу

Примечание. *USFDA — United States Food and Drug Administration.

IV Международная конференция по половым гормонам, беременности и ревматическим заболеваниям, 2004 год, Италия

Международная экспертная комиссия:

29 участников (17 врачей-интернистов и
ревматологов, 8 акушеров, 3 педиатра и 1 генетик)

Приняты окончательные рекомендации

Уровни доказательности

(S. Miyakis и соавт)

Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).

J Thromb Haemost 2006;4:295—306.

Класс I — имеется проспективное исследование в широком спектре репрезентативной популяции или метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний;

Класс II — есть проспективное исследование в узком спектре репрезентативной популяции или хорошо подобранной когорты, или контролируемое аналитическое исследование, или ретроспективное исследование в широком спектре репрезентативной популяции;

Класс III — есть ретроспективное исследование в узком спектре репрезентативной популяции;

Класс IV — есть проект исследования, в котором предиктор не рассматри-

вается в слепом методе, или описаны серии случаев, или существует экспертное мнение



НПВП

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НПВП

Неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ могут блокировать или удлинять овуляцию. Частота подавления овуляции неизвестна (уровень доказательности I).

Неселективные ингибиторы ЦОГ нетератогенны и могут приниматься в I и II триместрах беременности (уровень доказательности I).

В настоящее время нет достоверных данных о селективных ингибиторах ЦОГ 2, поэтому они должны отменяться при беременности (уровень доказательности IV).

После 20-й недели гестации все НПВП (исключая аспирин в дозе <100 мг/сут) могут вызывать сужение артериального протока и ухудшать функцию почек у плода (уровень доказательности I)

• Все НПВП (кроме аспирина в низких дозах) следует отменить на 32-й неделе беременности (уровень доказательности IV).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НПВП

Нет консенсуса о времени прекращения приема низких доз аспирина перед родами. Предлагается прекращение лечения за неделю до планируемого родоразрешения с применением эпидуральной анестезии (уровень доказательности IV).

Некоторые эксперты не прекращают прием низких доз аспирина у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом: защитный эффект низких доз аспирина больше, чем риск гематомы, вызванный эпидуральной анестезией (уровень доказательности II).

Кормление грудью непосредственно перед приемом препарата может помочь снизить передачу НПВП младенцу (уровень доказательности IV).

Искаженные представления о беременности и фертильности

USDA-категория	Привлечение через платину	Торговля готовыми участками	Плоские и неоптимальные почвенные эффекты	Судящее мнение на полноту	Влияние на фертильность
B/D	Да	Нет	На полях всех сроков беременности — суточные флуоресцентные пробы, выявление почвенного азота	Не исследовано	Случай задержки развития
B	Ограничено	Участвует в распадах вай в полевых условиях	Резко (задержка, и наоборот) влияла на состав почвы, (в фазе)	Не исследовано	Не исследовано
C	Да	Не описано*	Дефекты развития нервной системы	Не исследовано	Не исследовано
C	Да	Не описано*	Дефекты развития нервной системы?	Не исследовано	Не исследовано
C	Да	Нет	Нет при резком выдыхании	Нет у детей и подростков	Не исследовано
B	Коллективная утилизация сточных вод и мусора в сельхозугодьях	Нет	Описание случаев аномальной легкой и тяжелой при материнской дозе >2г/сут	Не исследовано	У мужчин острая форма по локализации аномальной материнской форме
B-Меркантилизм	Да	Нет	Безвредные препараты и препараты. Препараты не вызывают аномалий у новорожденного	Нормальные иммунные реакции в детстве. Оценки случаев по отношению к развитию аутизма	Нет
X	Метформин + препараты	Да	Цитоплазма	Не описано	Острая форма при выдохе
X	Нет данных	Данные по убавлению	Не описано	Не исследовано	Не исследовано
D	Да — данные по жителям	Да	Хроническое заболевание. Цитоплазма	Единичные описания	У мужчин и женщин
C	10-50% клеточные материалы	Нет	Прекращение выдыхания	Нет сведений	Нет
C	Да	Три сообщения о врожденных пороках	Не описано	Не исследовано	Не исследовано
C	Да	Нет	Действие на поле не описано	Не исследовано	Не исследовано



Глюкокортикоиды

Рекомендации по применению глюкокортикоидных гормонов

- Матерям могут назначаться преднизон, преднизолон и метилпреднизолон.

Из фторсодержащих ГК при необходимости антенатальной терапии должен предпочитаться бетаметазон, а не дексаметазон (уровень доказательности II).

- Стрессовые дозы гидрокортизона при родах рекомендуются у больных с длительной ГК-терапией (уровень доказательности IV).

- ГК значительно не повышают риск врожденных аномалий у людей (уровень доказательности II).

- В случае *in utero* воздействия фторсодержащих ГК обсуждается постнатальное назначение новорожденным ГК, если неонатологом подтверждается надпочечниковая недостаточность (уровень доказательности IV).

- Грудное вскармливание разрешается при умеренных дозах ГК (уровень доказательности II).

Антималярийные препараты

- **Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты.**
- Хлорохин и гидроксихлорохин проникают через плаценту с незначительными различиями концентраций в материнской и пуповинной крови
- Еженедельная профилактика малярии 300 мг хлорохина в течение гестации не увеличивала частоту врожденных пороков
- В ревматологической литературе сообщается о нескольких сотнях беременностей на фоне приема 250 мг/сут хлорохина или 200—400 мг/сут гидроксихлорохина в I триместре беременности, при этом у родившихся детей не обнаруживалось увеличения числа случаев врожденных пороков или нарушений проведения в сердце

Лактация.

- В трех исследованиях изучалось наличие
- хлорохина в грудном молоке после введения единичных
- доз (5 мг/кг и 600 мг) кормящим матерям
- Суточное потребление хлорохина грудничком составило 2,2—4,2% материнской дозы. В двух случаях измерялась секреция гидроксихлорохина, содержание препарата в молоке составило 0,35 и 0,0005% материнской дозы. Пик концентрации лекарства наблюдался через 2 ч после его приема, снижалась концентрация через 9 ч.

Рекомендации по применению аминохинолиновых препаратов

- По показаниям терапия антималярийными препаратами может быть продолжена при беременности и лактации (уровень доказательности II).
- Гидроксихлорохин — антималярийный препарат выбора у фертильных женщин при необходимости терапии (уровень доказательности IV).
- Хлорохин и гидроксихлорохин совместимы с кормлением грудью (уровень доказательности IV).

Сульфасалазин

- его метаболит сульфапиридин проникают через плаценту, определяя развитие большинства неблагоприятных реакций.

Рекомендации по применению сульфасалазина

- Продолжение приема сульфасалазина в течение беременности, вероятно, не представляет опасности для плода (уровень доказательности II).
- Одновременный прием фолатов необходим до и во время беременности (уровень доказательности I).
- Для предупреждения нейтропении у новорожденного материнская доза сульфасалазина должна быть не более 2 г/сут (уровень доказательности IV).
- Мужская нефертильность, вызванная сульфасалазином, проходит после отмены препарата. Мужчины должны отменять сульфасалазин за 3 мес до предполагаемого зачатия (уровень доказательности IV).
- Кормление грудью разрешается для здоровых доношенных младенцев (уровень доказательности IV).

Рекомендации по применению метотрексата

- МТ противопоказан при беременности и должен назначаться женщинам детородного возраста только под прикрытием безопасной контрацепции (уровень доказательности III).
- МТ должен быть отменен за 3 мес до планируемой беременности (уровень доказательности IV).
- Прием фолатов должен проводиться в течение всей беременности (уровень доказательности I).
- Неизвестно, имеет ли еженедельное введение МТ какое-либо значение для грудных детей, и не определено допустимое минимальное количество препарата, выделяемое в молоко. АРР не рекомендует кормление грудью из-за теоретических рисков (уровень доказательности IV)

Рекомендации по применению лефлуномида

- Лефлуномид противопоказан при беременности. Безопасная контрацепция при терапии у женщин и мужчин детородного возраста рекомендуется фирмой-производителем (уровень доказательности IV).
- При планировании беременности лефлуномид должен быть отменен. Так как активный метаболит лефлуномида определяется в плазме до 2 лет после прекращения приема препарата, чтобы усилить его выведение, следует назначать холестирамин (уровень доказательности IV). (Холестирамин по 8 г 3 раза в день в течение 11 дней с последующим определением уровня препарата в плазме, который не должен превышать 0,02 мг/л в двух отдельных тестах, выполненных с интервалом в 14 дней.)
- Нет данных о выделении лефлуномида в грудное молоко, поэтому кормление грудью не рекомендуется (уровень доказательности IV).

Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011

D E Furst,¹ E C Keystone,² J Braun,³ F C Breedveld,⁴ G R Burmester,⁵ F De Benedetti,⁶
T Dörner,⁷ P Emery,⁸ R Fleischmann,⁹ A Gibofsky,¹⁰ J R Kalden,¹¹ A Kavanaugh,¹²
B Kirkham,¹³ P Mease,¹⁴ J Sieper,¹⁵ N G Singer,¹⁶ J S Smolen,¹⁷ P L C M Van Riel,¹⁸
M H Weisman,¹⁹ K Winthrop²⁰

**МЕСТО И РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕННО-
ИНЖЕНЕРНОЙ ТЕРАПИИ**

Рекомендации по применению инфликсимаба

- Безопасность инфликсимаба при беременности недостаточно документирована (уровень доказательности III), поэтому следует прекращать терапию при установлении беременности (уровень доказательности IV).
- Так как действие на грудничков неизвестно, кормление грудью не рекомендуется (уровень доказательности IV).

РИТУКСИМАБ

16. Беременность

200 беременностей. Тератогенный эффект (Категория C FDA) За год до беременности-прекращение приема ритуксимаба.

ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД. ЛАКТАЦИЯ

Применение лекарственных средств при лактации

Применение лекарственных препаратов при лактации

Препарат	Секреция в грудное молоко	Действие на младенца	Разрешение применения при кормлении грудью
НПВП	В низких концентрациях	Нет побочных эффектов	Диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам допускаются [38, 39]
Преднизон	0,025% материнской дозы	Нет побочных эффектов	Допускается [73]
Дексаметазон	Не исследована	Неизвестно	Избегать применения
Бетаметазон	Не исследована	Неизвестно	Избегать применения
Хлорохин	0,55% материнской дозы [100, 102]	Нет побочных эффектов	Совместим с кормлением грудью
Гидроксихлорохин	0,35% материнской дозы [88]	Нет побочных эффектов	Совместим с кормлением грудью
Сульфасалазин	Сульфасалазин и сульфапиридин секретируются — 5,9% материнской дозы [100]	Хорошо переносятся, описан один случай диареи с кровью	Допускается у здоровых доношенных детей
Азатиоприн (АЗА)/ 6-Меркаптопурин (6-МП)	АЗА и его метаболиты обнаруживаются в молоке [111]	9 детей, получавших АЗА, не имели побочных эффектов; 1 случай применения 6-МП с хорошей переносимостью	Избегать из-за теоретического риска
Метотрексат	В низких концентрациях. Молоко : плазма 0,08 [124]	Не известно	Избегать из-за теоретического риска

Продолжение

Лефлуномид	Нет опубликованных данных	Нет опубликованных данных	Избегать из-за теоретического риска
Циклофосфамид	Секретируется, количество неизвестно	Подавление гематопоза у одного грудничка [139]	Противопоказан
Циклоспорин	Молоко : плазма <1; широкая вариабельность передачи препарата [153]	Никаких побочных эффектов не наблюдалось у 9 грудничков [153]	Нет согласия, взвешивать соотношение риск : польза
Микофенолата мофетил	На людях не исследовано	Не известно	Избегать из-за теоретического риска
Внутривенный иммуноглобулин	Нет опубликованных данных	Не известно	Кормление грудью, вероятно, возможно
Инфликсимаб	Секретируется в небольшом количестве [174]	Не известно	Избегать из-за теоретического риска
Этанерцепт	Секретируется 0,04% материнской дозы [179]	Не известно	Недостаточно данных, взвешивать соотношение риск : польза
Бисфосфонаты	Памидронат не определяется, нет сообщений о других препаратах	Нет побочных эффектов в одном случае [78]	Недостаточно данных. Взвешивать соотношение риск : польза следует до начала кормления

