

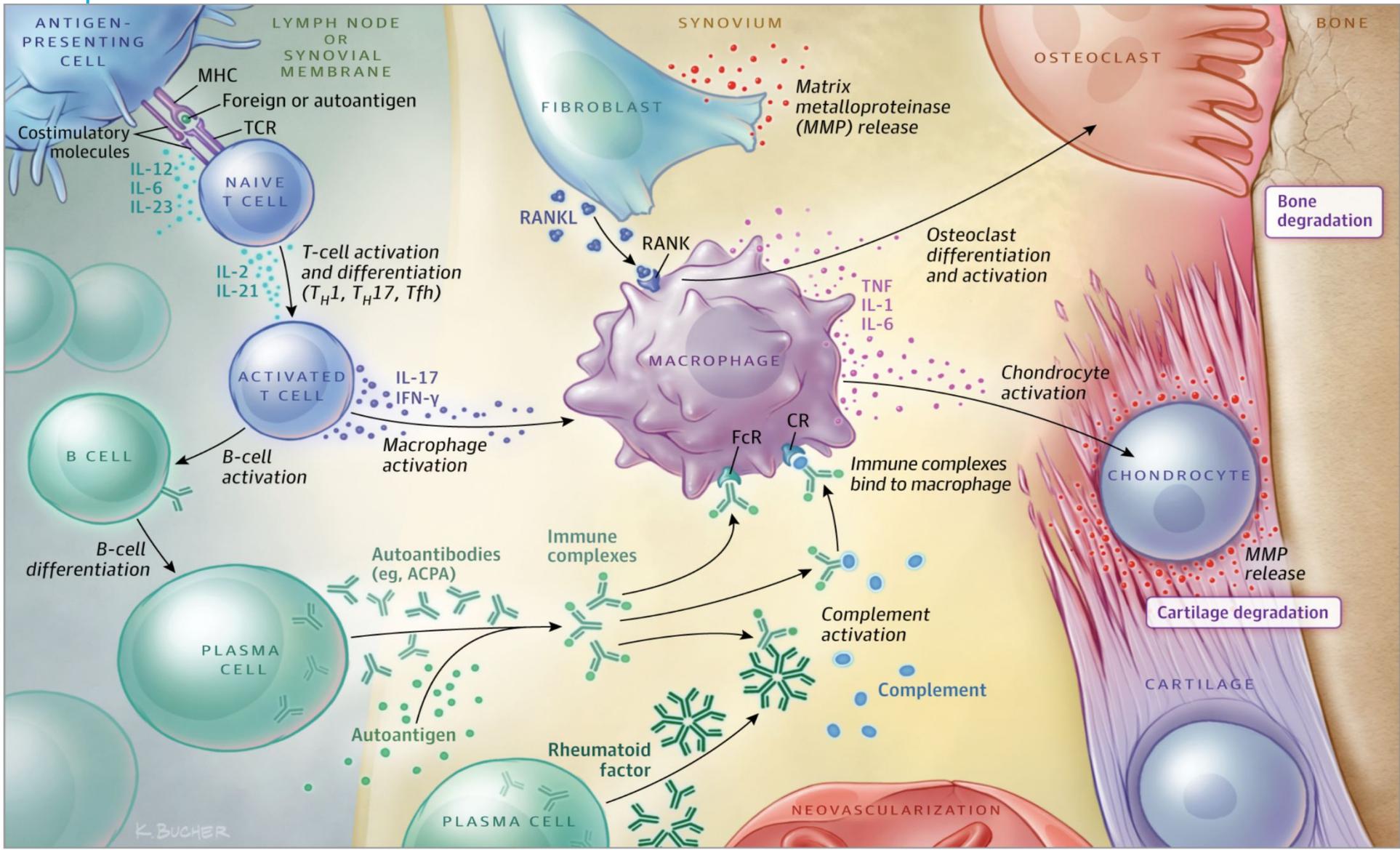


# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Широкова Лариса  
Юрьевна

д.м.н.,  
профессор  
ЯГМУ

# РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ



# СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РА

- Ранняя инвалидизация больных РА, при отсутствии своевременно начатой активной терапии может наступать в первые 5 лет от дебюта болезни.
- После 10 лет болезни менее 50 % больных сохраняют трудоспособность и могут выполнять обычные повседневные действия.



# ИЗВЕСТНЫЕ ЛИЦА - БОЛЬНЫЕ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ



**ПЬЕР-ОГЮСТ РЕНУАР – ХУДОЖНИК – ИМПРЕССИОНИСТ. В ПОСЛЕДНИЕ ГОДА ЖИЗНИ, НЕСМОТЯ НА РА, РЕНУАР ПРОДОЛЖАЛ РАБОТУ, ПОРОЙ ПРИВЯЗЫВАЯ КИСТЬ К РУКЕ**

# ИЗВЕСТНЫЕ ЛИЦА - БОЛЬНЫЕ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ



**Теодор Рузвельт**  
Президент США  
1901-1909



**Людмила Гурченко**  
киноактриса, эстрадная певица,  
режиссёр, сценарист, писатель



**Кристиан Бернар** кардио-  
хирург, первый в мире  
осуществивший пересадку  
сердца (Кейптаун, 1967)

# ИЗВЕСТНЫЕ ЛИЦА - БОЛЬНЫЕ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ



# РА – ГЕТЕРОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

## ОСНОВНОЙ ДИАГНОЗ

РА СЕРОПОЗИТИВНЫЙ (M05.8)

РА СЕРОНЕГАТИВНЫЙ (M06.0)

## ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РА

Синдром Фелти (M05.0)

Ревматоидная болезнь легкого (M05.1)

Ревматоидный васкулит (M05.2)

Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем (M05.3)

Болезнь Стилла взрослых (M06.1)

Ревматоидный бурсит (M06.2)

Ревматоидный узелок (M06.3)

## НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АРТРИТ

Моноартрит (M13.1)

Олигоартрит (M13.8 Другие уточненные артриты)

Полиартрит (M06.4 Воспалительная артропатия)

# КЛАССИФИКАЦИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ВНОР, 2007)

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

# Стадии ревматоидного артрита

Недифференцированный артрит

Средняя



Тяжелая



# ОСНОВНЫМИ ЦЕЛЯМИ ЛЕЧЕНИЯ РА ЯВЛЯЮТСЯ

1. купирование симптомов заболевания, достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни;
2. торможение прогрессирования структурных изменений в суставах и соответствующих функциональных нарушений;
3. улучшение качества жизни больных, сохранение трудоспособности;
4. увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня.

# ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РА

Надо иметь в виду, что цели лечения могут существенно изменяться в зависимости от длительности болезни.

- На ранней стадии болезни, т. е. при длительности болезни 6–12 мес., достижение клинической ремиссии — вполне реальная задача, так же как и торможение развития эрозий в суставах.
- На поздних стадиях РА длительная поддерживающая базисная терапия может использоваться для вторичной профилактики осложнений болезни, таких как системные проявления (васкулит и др.), вторичный амилоидоз.
- При далеко зашедшем РА возрастает роль реабилитационных мероприятий, ортопедической хирургии.

# РАННЯЯ ФАЗА РА ИМЕЕТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

3 М

- **Максимальная** активность процесса
- **Максимально** быстрое прогрессирование деструкции суставов
- **Максимально** быстрая потеря костной ткани (остеопороз)

# СТРАТЕГИЯ «TREAT TO TARGET» «ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ»

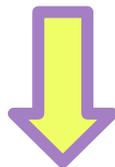
**На сегодняшний день в основе терапии РА лежит международная инициатива Treat to Target (T2T) — лечение до достижения цели.**

- Эти положения были приняты в марте 2009 г., в их разработке приняли участие 60 экспертов из 25 стран Европы, Северной и Латинской Америки, Японии и Австралии, а также представители пациентов.
- ПОДДЕРЖАНЫ АССОЦИАЦИЕЙ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ.

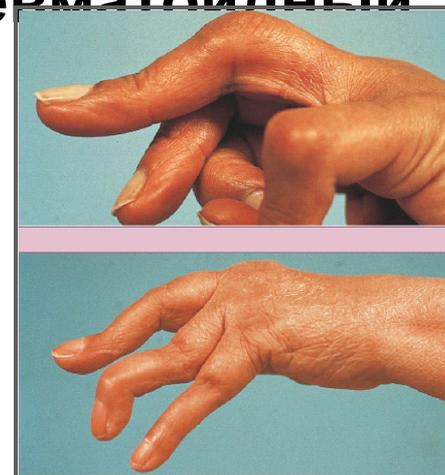
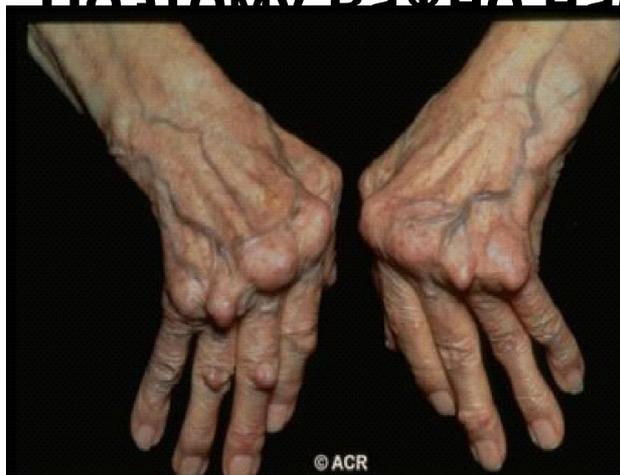
- 1. Первичная цель лечения РА согласно Стратегии «Treat to target» - достижение состояния клинической ремиссии.**
- 2. Клиническая ремиссия определяется как отсутствие признаков значимой воспалительной активности.**
- 3. Необходимо регулярно оценивать и документировать данные об активности заболевания: у пациентов с умеренной/высокой степенью активности – ежемесячно, у пациентов со стойко низкой активностью или в состоянии**

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РА

Вероятность развития деструктивных изменений в суставах в первые два года болезни составляет около 70%, а назначение адекватной противоревматической терапии может существенно затормозить этот процесс.

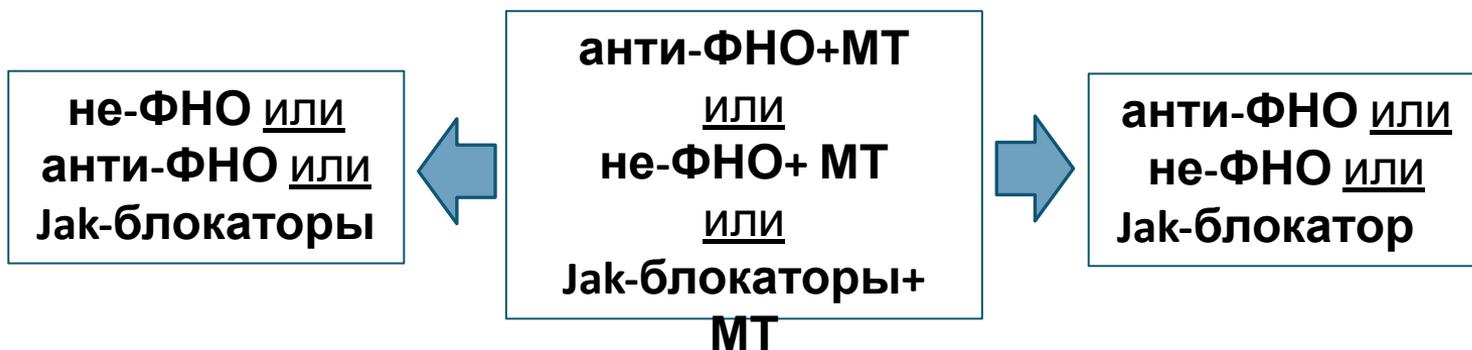


Поэтому важно настойчиво лечить ревматоидный



# МОДЕЛЬ ТЕРАПИИ РА (EULAR 2020, 22.01)

ВНЕ зависимости от исходной активности артрита!



Факторы неблагоприятного прогноза «-»

МТ±(ЛЕФЛ или СС или ГХН)

Факторы неблагоприятного прогноза «+»

ГИБП ± МТ = Як-блокаторы ± МТ

МТ (25-30 мг/неделю)

только при непереносимости

ЛЕФЛ <sup>МТ</sup> или СС

оценка эффекта лечения

при старте МТ ≥ 15 мг/нед предпочтение п/к форме\*

# ПРИЗНАКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ РА:



1. выраженные функциональные нарушения
2. внесуставные проявления
3. положительный тест на РФ
4. положительный тест на АЦЦП
5. эрозии в суставах по данным рентгенографии

# ЭТАПЫ ОПТИМАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ «РАННЕГО» РА

Начало болезни

Начало терапии БПВП не позднее 3 мес. от начала болезни или немедленно после постановки диагноза РА

Эффективность терапии БПВП оценивают не ранее 1,5 - 3 мес.

2 недели

6 недель

3 месяца

6 месяцев РА

Подбор оптимальной дозы НПВП не более 2 недель

Монотерапия НПВП не более 6 недель+ профилактика осложнений

# 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**)

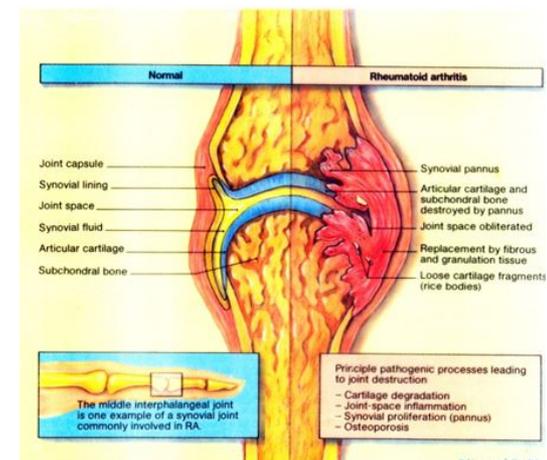
# ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

- Низкие дозы ГКС (<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 ГКС сопровождаются нежелательными реакциями и должны использоваться по специальным показаниям (системные проявления и т.д.)
- Пульс-терапия ГКС позволяет достигнуть быстрого подавления воспалительной активности (**категория доказательности В**), влияние на прогрессирование деструкции не доказано
- Локальная терапия ГКС позволяет достигнуть быстрого подавления воспалительной активности, влияние на прогрессирование деструкции не доказано

# ОБЩИЕ АСПЕКТЫ НАЗНАЧЕНИЯ БПВП

- ❖ Терапия БПВП должна начинаться как можно раньше, желательно в пределах 3 месяцев от появления симптоматики РА (**категория доказательности В**) – использовать «терапевтическое окно».
- ❖ 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

# МЕТОТРЕКСАТ ЯВЛЯЕТСЯ «ЗОЛОТЫМ» СТАНДАРТОМ ТЕРАПИИ ПРИ РА



# МЕТОТРЕКСАТ ПРИ РА

- При этом заболевании монотерапия метотрексатом не уступает по своей эффективности монотерапии ингибиторами  $\alpha$ -ФНО.
- Минимальная начальная доза 10 мг/нед., оценка эффективности действия проводится каждые 4-6 недель.
- При неэффективности препарата доза увеличивается на 5-7,5 мг. Максимальная доза 25-30 мг/неделю.
- Каждые 1-3 месяца осуществляется контроль общего анализа крови и подсчет числа тромбоцитов, функциональных проб печени (АЛТ и АСТ).
- При назначении метотрексата необходим прием фолиевой кислоты для уменьшения риска развития побочных эффектов (гастроэнтерологических и печеночных и, вероятно, цитопении). Фолиевая кислота в дозе 5-10 мг в неделю назначается через 24 часа после приема метотрексата. Доза фолиевой кислоты не должна превышать недельную дозу метотрексата.

# РОЛЬ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЯГМУ В КИ МЕТОТРЕКСАТА



Наша кафедра одна из первых начала использовать метотрексат для базисной терапии РА, когда он не входил еще ни в одни научные и клинические рекомендации.

1993 год – защита докторской диссертации С.М. Носкова «Патогенетическая терапия ревматоидного артрита в аспекте свободнорадикальных и липидных механизмов воспаления»

Основной практический вывод на 1993 год:

Наилучшие результаты лечения и наиболее полная стабилизация нарушений липидного обмена и перекисно-антиоксидантного дисбаланса достигаются при применении комплекса терапии, включающего назначение средних доз метотрексата, экзогенного пополнения антиоксидантами (токоферол и эссенциале) и

эндобогенной стимуляцией антиоксидантных систем

# МЕТОТРЕКСАТ. ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- избегать назначения ацетилсалициловой кислоты (и по возможности диклофенака)
- в день приема метотрексата заменять НПВП на глюкокортикоиды в низких дозах
- уменьшить дозу НПВП до и/или после приема метотрексата
- исключить прием алкоголя (увеличивает токсичность метотрексата) и веществ или пищевых продуктов, содержащих кофеин (снижает эффективность метотрексата)

## ВАЖНО:

- Инфекционная безопасность метотрексата лучше современных биологических препаратов
- При достижении ремиссии возможно снижение доз как синтетических (метотрексат), так и биологических препаратов

# КАК УЛУЧШИТЬ ПЕРЕНОСИМОСТЬ МЕТОТРЕКСАТА

**Не все метотрексаты одинаковы!**

- форма выпуска
- возможные пути введения
- страна производитель

# Преимущества парентерального вводимого

## МЕТОТРЕКСАТ

6



Лучшая  
эффектив-  
ность по  
сравнению  
с приемом  
внутри  
(Braun et al.  
2008)



Более  
быстрое  
начало  
действия  
(Braun et al.  
2008)



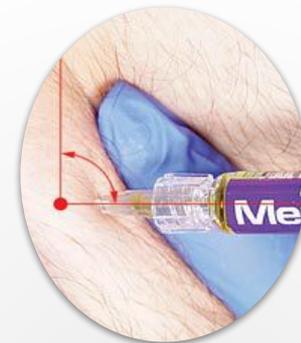
Меньше  
побочных  
эффектов  
со стороны  
ЖКТ  
(e.g.  
Rutko-wska-Sak  
et al. 2010)



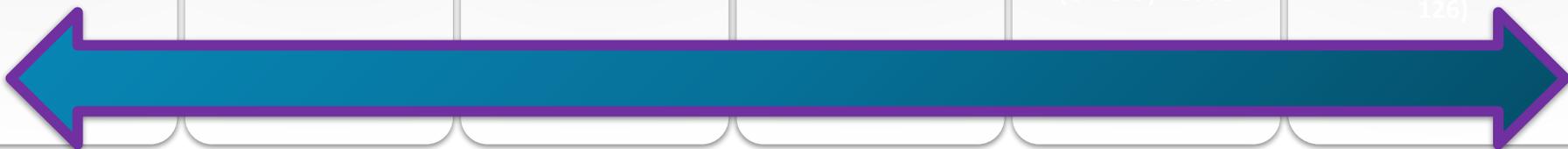
Лучшая/вос-  
-произво-  
-димая  
биодоступ-  
ность  
(e.g. Hoekstra  
et al. 2004)



Может  
исключить  
необходимос-  
ть в терапии  
ингибиторам  
и ФНО- $\alpha$  или  
другими  
ГИБП  
(e.g. Bharadwaj et  
al., Rheumatology  
(Oxford). 2008)



Должен  
рассматриваться,  
если при  
дополнительном  
назначении к  
биологической  
терапии МТХ  
внутри не было  
достигнуто успеха  
(Marianayagam T et al.  
(BSR 2009, Poster No.  
126)



# Частота нежелательных реакций на подкожную форму метотрексата



**Рис. 1.** Частота нежелательных реакций на подкожную форму метотрексата конкретных торговых марок согласно спонтанным сообщениям (n = 632)

# Преимущества Метортрита

-Предварительно  
заполненные  
готовые к  
использованию  
шприцы.

-  
Возможность  
самостоятельного  
введения  
пациентом

-Стопор  
поршня  
шприца.  
-Минимальный  
риск  
проливания  
препарата  
при  
случайном  
извлечении  
поршня

-Система  
Luer-lock.  
-  
Безопасное  
соединение  
иглы и  
шприца

Срок  
хранения -  
24 месяца

Шприцы  
могут  
храниться  
при  
комнатной  
температуре

Значительно  
выше  
приверженность  
пациентов  
к лечению  
(КИ РЕМАРКА)

Форма шприца  
специально  
разработана  
таким образом,  
чтобы  
препарат  
можно было  
ввести  
самостоятельно  
о даже при  
наличии  
деформации  
суставов рук

Выпускается  
во всех  
традиционных  
дозировках

Градуированные  
шприцы  
позволяют  
вводить  
промежуточную  
дозу при  
необходимости

Концентрированный  
раствор  
Метотрексата  
(10 мг/мл)  
в  
небольшом  
объеме

# 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 сБПВП и биологических препаратов позволяет остановить деструкцию суставов

# ГИБП

**Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) –**

**группа лекарственных препаратов, характеризующаяся**

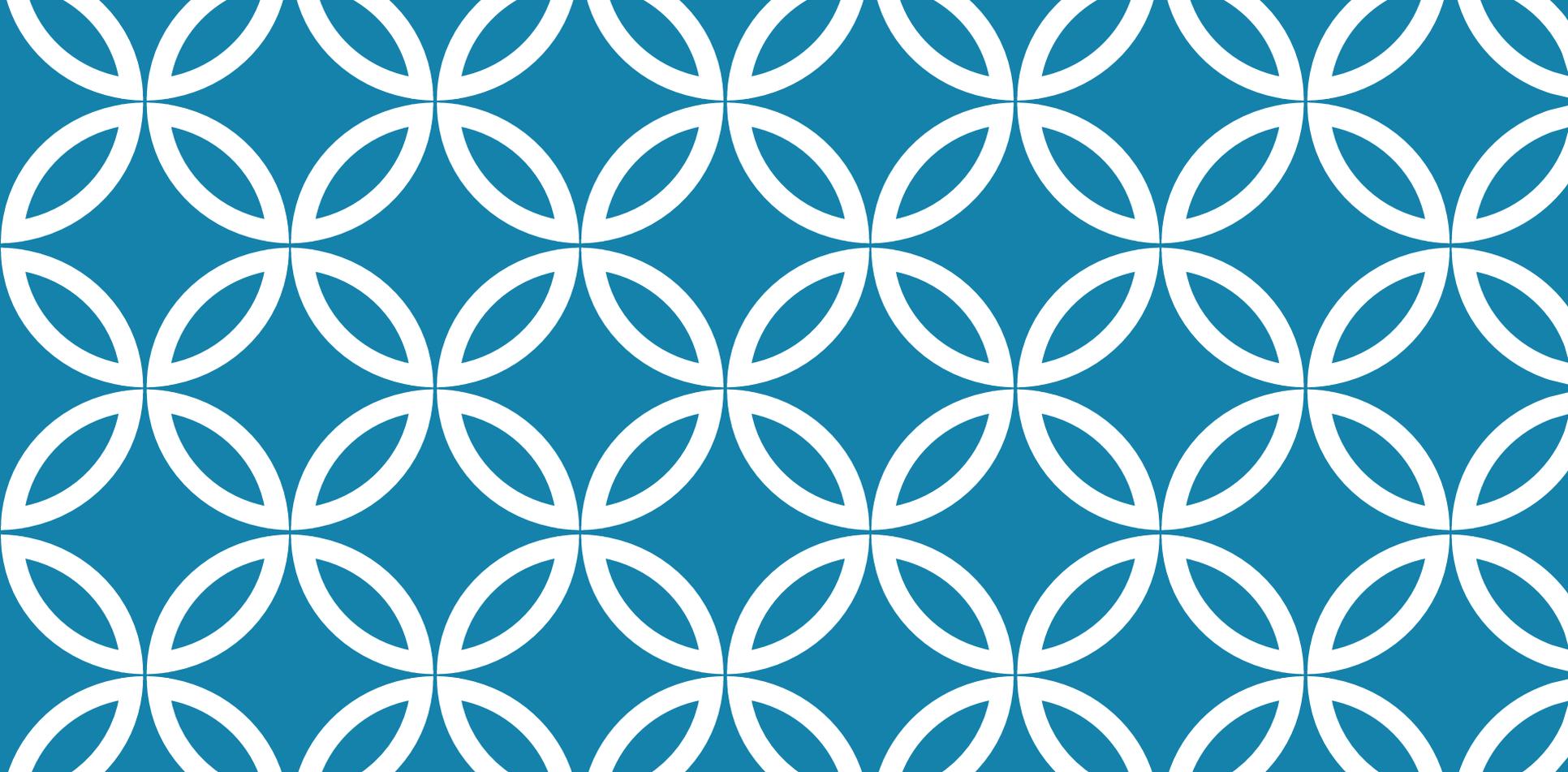
**селективным действием на определенные механизмы**

**развития хронического воспаления и представляющая**

**собой моноклональные антитела к**

**иммунокомпетентным клеткам или**

**провоспалительным цитокинам, гибридные белковые**



**ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ  
БИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)  
И МЕТОТРЕКСАТ**

при

РА

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ РА

Для биологических препаратов характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов.

- Характерная черта биологических средств — потенцирование эффекта в сочетании с БПВП, в первую очередь с метотрексатом.

# К ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СТОРОНАМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАП ОТНОСЯТСЯ:



- угнетение противoinфекционного и (потенциально) противоопухолевого иммунитета;
- риск развития аллергических реакций
- риск индуцирования аутоиммунных синдромов, связанный с тем, что биологические препараты по химической структуре являются белками;
- высокая стоимость лечения

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФНО И МЕТОТРЕКСАТОМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИ:

1. Длительное (3-6 мес.) персистирование высокой активности болезни
2. Высокая активность РА в течение менее чем 3 месяцев при наличии признаков неблагоприятного прогноза
3. При РА, лечение которого как минимум двумя стандартными БПВП в максимально рекомендуемых дозах (метотрексат по 20-25-30 мг/нед; сульфасалазин по 2 г/сут; лефлуномид по 20 мг/сутки) было неэффективным в течение 3 месяцев
4. Наличие противопоказаний к сБПВП

ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТА /  
(«НЕПРИЕМЛЕМАЯ»  
АКТИВНОСТЬ БОЛЕЗНИ),  
КОТОРАЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ, КАК  
СОЧЕТАНИЕ СЛЕДУЮЩИХ  
ПРИЗНАКОВ:

- 5 и более припухших суставов
- увеличение СОЭ более 30 мм/ч
- СРБ более 20 мг/л

# КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РА

## УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ:

- снижение на 20% числа припухших суставов
- снижение на 20% лабораторных показателей (СОЭ, СРБ)
- О хорошем эффекте того или иного препарата говорят при снижении данных параметров более чем на 50% от исходного, очень хорошем эффекте – на 70%.



## НЕЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ:

- определяется, как отсутствие положительной динамики вышеперечисленных показателей через 12 недель (3 мес.) лечения.

# ПОД РЕМИССИЕЙ РА ПОДРАЗУМЕВАЕТСЯ:

**СОХРАНЕНИЕ ПЯТИ ИЗ ШЕСТИ СЛЕДУЮЩИХ ПРИЗНАКОВ В ТЕЧЕНИЕ НЕ МЕНЕЕ 2 МЕСЯЦЕВ:**

1. утренняя скованность менее 15 мин.,
2. отсутствие болей в суставах,
3. отсутствие болей в суставах при движении,
4. отсутствие припухлости суставов,
5. СОЭ <30 мм/ч у женщин и <20 мм/ч у мужчин (по критериям ACR); не менее 20 мм/ч для женщин и 15 мм/ч для мужчин (по критериям EULAR)
6. значение индекса DAS28 <2,8 (по критериям EULAR)

# ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ РА

1. Общий анализ крови
2. С-реактивный белок (СРБ)
3. Ревматоидный фактор (РФ)
4. АЦЦП - антитела к циклическому цитруллиновому пептиду.  
Особенно важно определение АЦЦП у серонегативных по РФ больных
5. Показатели функции печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, глутамилтрансфераза), креатинина, уровня электролитов в сыворотке (натрий, калий)
6. Общий белок с протеинограммой (альбумины,  $\alpha_1$  —,  $\alpha_2$  —,  $\beta$  —,  $\gamma$  –глобулины - для определения активности РА)
7. Общий анализ мочи
8. Анализ кала на скрытую кровь
9. Исследование маркеров вирусов гепатита В, С и ВИЧ
10. Проба Манту, Диаскин-тест
11. Консультация окулиста

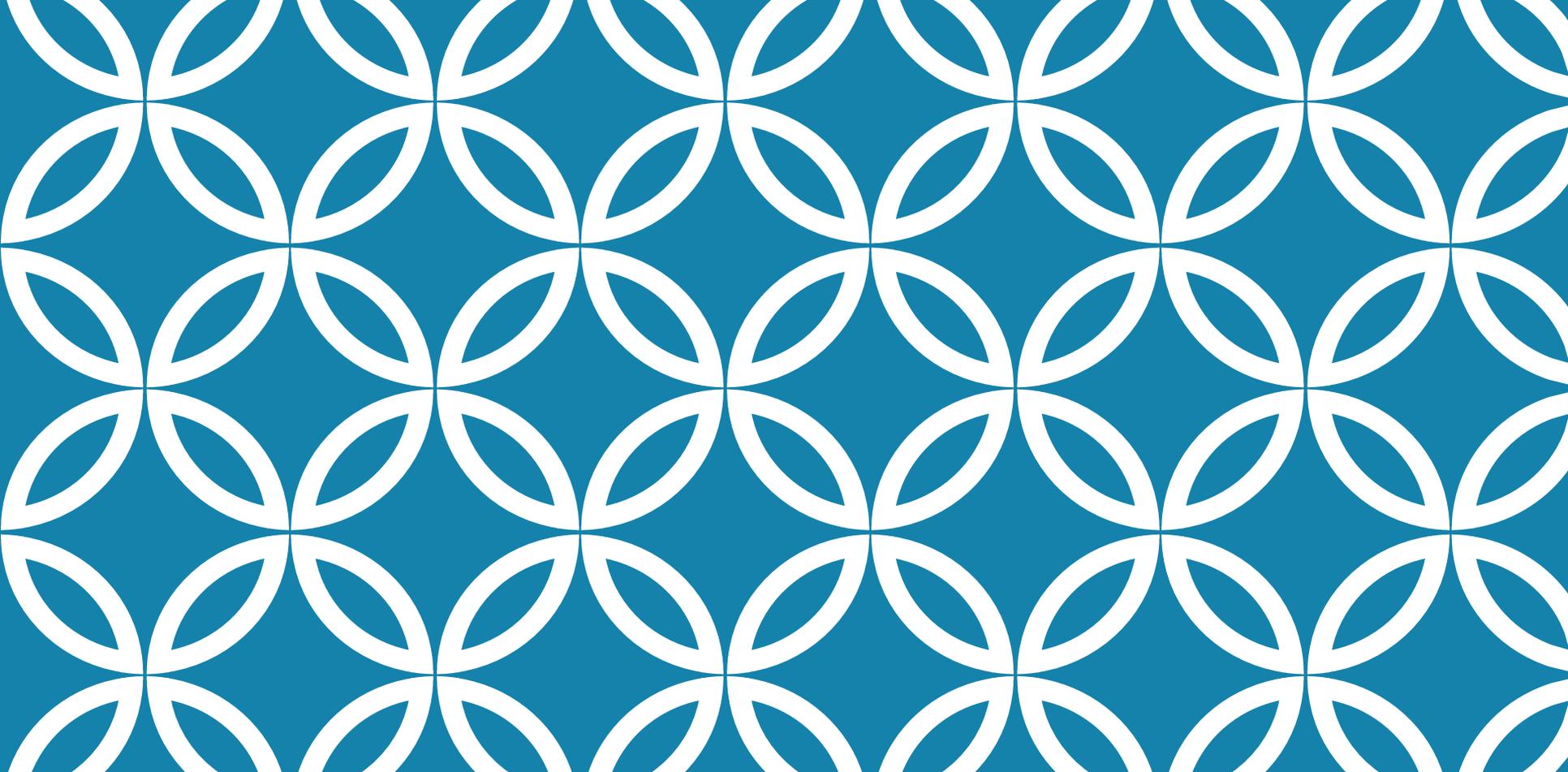
# МЕДИКО–СОЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВНЕДРЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ РА

- В странах, где ревматологическая помощь населению достаточно развита, к настоящему времени получены убедительные данные о значительных положительных сдвигах в плане снижения бремени заболевания для общества.
- Одним из важнейших последствий внедрения современной стратегии агрессивного лечения РА стало снижение

# ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РА ВЫРОСЛА НА 10 ЛЕТ

- Средний возраст смерти для пациентов с РА в когорте пациентов за период с 1986 по 1998 год был 76,7 лет; в то время как для пациентов в период с 2002 по 2012 год, средний возраст смерти был равен 86,7 лет.
- Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с ревматоидным артритом резко возросла за последние 25 лет – в целом на 10 лет.





**Treat to Target**

**Спасибо за внимание!** |

