

Слайд  
1

## Тактика лечения больных РА

**Н.В. Чичасова**  
**ММА им. И.М.Сеченова**

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
2

### Клеточные изменения при РА

Активация иммунных клеток

Клеточная миграция/пролиферация

Продукция растворимых медиаторов

Межклеточные взаимодействия

IL-2 TNF  
IFN IL-1

Хрящ  
Остеокласты

М. Cutolo, 2006, Seville, Spain

### Терапия

Классические базисные:  
(АмХ, СЗ, SZ, ЦсА)

Антипролиферативные:  
(MTX, LEF, AZA, CF)

Антицитокины и растворимые рецепторы:  
(TNFα, IL-1, IL-6)

Моноклональные АТ: (анти-молекулы адгезии, -рецепторы, -хемокины)

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
3

## Терапевтические стратегии

1-й препарат  
2-й препарат  
3-й препарат

Последовательная монотерапия

1-й препарат  
2-й  
3-й

Комбинированная терапия "step-up"

1-й препарат  
2-й  
3-й

Комбинированная терапия "step down"

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
4

<b>Мониторинг при РА</b>			
Заболевание	1 уровень	2 уровень	3 уровень
Диабет	Г л ю к о з а крови	Hb SA	О р г а н ы повреждения
Артериальная гипертензия	Уровень АД		О р г а н ы повреждения
Ревматоидный артрит	Активность болезни	Σ активность болезни	Рентгеноло- г и ч е с к о е повреждение

Слайд  
5

**«Ранний» ревматоидный артрит**

«Подавить ревматоидное воспаление как можно раньше и оставить пирамиды Египтянам»

McCarty D.J, J. Rheumatol 1990;17:1115

Слайд  
6

**Ревматоидный артрит**  
**Раннее лечение: концепция 90-х годов**

---

Основание для изменения терапевтической пирамиды:

- Хорошая переносимость и безопасность метотрексата и сульфасалазина
- Раннее (и необратимое) развитие рентгенологических изменений в суставах
- Раннее (и необратимое) нарушение функциональной активности

Слайд  
7

### Что же такое «ранний» РА??

- **Если** у ? 40% обнаруживаются эрозии в суставах через 6 месяцев от начала болезни
- **Если** у ? 60% обнаруживаются эрозии в суставах через 2 года от начала болезни
- **Если** 20% теряют трудоспособность через 2 года от начала болезни

Можно ли говорить о «раннем» РА у пациентов, болеющих > 6 мес.?

J. Smolen, 2001

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
8




---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
9

### Классификация препаратов для лечения РА

- Симптоматические противовоспалительные препараты (SMARD's):
  - НПВП
  - Глюкокортикостероиды
  - Медленнодействующие средства (DMARD's) (аминохинолиновые, цитостатики, Д-пеницилламин, соли золота)
- Препараты контролирующая болезнь (DCART)
  - препараты, способные улучшить функцию и замедлить прогрессирование РА

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
10

## ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

### Цели терапии

- Уменьшение клинических проявлений, включая утомляемость, боль, припухлость и скованность
- Предупреждение деструкции суставов, утраты функции суставов, деформаций, инвалидности и преждевременной смерти
- Достижение клинической ремиссии
- Сохранение качества жизни

Albers JMC et al. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:453–458.  
Grassi W et al. *Eur J Radiol.* 1998;27(suppl 1) S18–S24.

Слайд  
11

## ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

### Общие принципы

- Раннее начало лечения для предупреждения повреждения суставов
- Внедрение общих терапевтических мер: обучение, ЛФК, защита суставов, физиотерапия
- Назначение средств для облегчения симптомов болезни
- Назначение DMARDs и контроль эффективности для предупреждения деструкции суставов и индукции ремиссии
- В отдельных случаях – хирургическое лечение

DMARDs = Disease modifying antirheumatic drugs (базисные препараты).  
ACR Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996;39:713–722.  
Kremer JM. *Ann Intern Med.* 2001;134:695–706.

Слайд  
12

## Ожидаемый эффект терапии

- |  |  |
|--|--|
| • Симптоматические средства (НПВП, ГКС): | • Базисные средства:                               |
| => Уменьшение боли                       | => Уменьшение боли                                 |
| => Уменьшение припухлости                | => Уменьшение припухлости                          |
| => Улучшение функции                     | => Уменьшение выраженности внесуставных проявлений |
|  | => Снижение СОЭ                                    |
|  | => Снижение РФ, ЦИК                                |
|  | => Замедление деструкции суставов                  |

Сохранение функциональной способности больного

Слайд  
13

### Тактика лечения РА

- Назначение и подбор НПВП, его оптимальной дозы для облегчения сегодняшнего состояния больного
- Назначение в/с введения ГК при показаниях
- Назначение базисного препарата с учетом противопоказаний и имеющихся данных о возможности длительной переносимости препарата

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
14

### Глюкокортикоиды при РА

- Показаны при высокоактивных формах с проявлениями генерализованного васкулита
- При невозможности назначения базисной терапии
- При развитии некоторых осложнений базисной терапии или терапии НПВП (НПВП-гастропатия, цитопения)

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
15

### Глюкокортикоиды в лечении РА

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Положительные свойства:</li> <li>✓быстрота эффекта</li> <li>✓Выраженность эффекта</li> <li>✓Возможность в/суставного введения и проведения интенсивной терапии</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отрицательные свойства:</li> <li>✓через 12 мес. эффект ГК=НПВП</li> <li>✓Быстрое развитие кортизонозависимости</li> <li>✓Индукция остеопороза</li> <li>✓Увеличение частоты асептических некрозов головок костей</li> <li>✓Уменьшение продолжительности жизни больных</li> </ul> |
|--|--|

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
16**Глюкокортикоиды при РА**

- Длительная монотерапия недопустима
- Относительно безопасными считаются дозы  $\leq 7,5$  мг/сутки (преднизолон)
- Необходимо немедленное начало противоостеопоретической терапии
- Необходимо назначение базисной терапии
- Снижение дозы крайне медленное

Слайд  
17**ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА  
Общие принципы базисной терапии**

- Раннее назначение всем больным
- Многолетнее непрерывное лечение
- Контроль эффективности лечения (подавление активности и прогрессирования)
- Предупреждение ятрогении
- Активное участие больного в лечении

Н.В. Чичасова и соавт., 1983, 1998, 2002, 2003

Слайд  
18**Стратегия базисной терапии РА**

- Раннее начало
- Выбор препарата в зависимости от уровня активности: низкая – аминохинолиновые, СС, высокая – метотрексат или лефлуномид (при наличии противопоказаний – кризотерапия или алкилирующие цитостатики)
- Контроль эффективности, при снижении эффекта – комбинированная базисная терапия, включая биологические агенты
- Контроль переносимости

Слайд  
19

<b>Тактика лечения ранней стадии РА</b>				
	0-3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
НПВП	+	+	+	+
ГК внутрисуставно	+	+	+	+
Физиотерапия	+	+	+	+
Аминохинолиновые	+	+	?	?
Цитостатики (Мт, Аз, Хл, ЦФ, ПП, Лефлуно-мид), М-а/т (Ремикейд), ЦсА	+	+	+	+
Д-пеницилламин, золото		±	+	+

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
20

<b>Традиционная фармакотерапия Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)</b>	
– Азатиоприн	– Лефлуноמיד
– D-пеницилламин	(Арава)
– Аминохинолиновые	– Метотрексат
– Кризотерапия (в/м или табл.)	– Циклофосфан
– Сульфасалазин	– Циклоспорин А (Сандимун)

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
21

<b>Успех базисной терапии</b>
Зависит от:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Знания оптимальных доз препаратов</li> <li>• Знания сроков развития эффекта</li> <li>• Знания спектра побочных реакций</li> <li>• Умения зарегистрировать появляющийся эффект</li> <li>• Умения оценить достаточный эффект</li> <li>• Умения своевременно корректировать терапию (изменение дозы, комбинация БП, отмена БП)</li> </ul>

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
22



Слайд  
23

### Оценка эффекта терапии

**Критерии ACR**

- $\geq 20\%$  /  $50\%$  /  $70\%$  улучшение:
- Счета припухших суставов
- Счета болезненных суставов
- Улучшение по крайней мере 3 из 5 показателей:
  - Общая оценка активности по мнению пациента (ВАШ)
  - Общая оценка активности по мнению врача (ВАШ)
  - Оценка пациентом боли (ВАШ)
  - Острофазовые показатели (СОЭ, СРБ)
  - Нетрудоспособность (НАQ)

**Критерии EULAR**

- $DAS4 = 0.54 \cdot \sqrt{ЧБС} + 0.065 \cdot (чпс) + 0.33 \cdot \ln(COЭ) + 0.0072 \cdot OCЗ$ 
  - ЧБС = число болезненных суставов определяется на основе суставного индекса Ritchie
  - Число припухших суставов(чпс)
  - Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/час)
  - Общее состояние здоровья (ОСЗ) по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ)  
Высокая активность >3.7, низкая активность <1.6
- $DAS28 = 0.56 \cdot \sqrt{(t28)} + 0.28 \cdot (чпс28) + 0.70 \cdot \ln(COЭ) + 0.014 \cdot OCЗ$ 
  - Высокая активность >5.1, низкая активность <3.2, ремиссия <2.6

Слайд  
24

### Критерии эффективности лечения (EULAR)

Счет	Уменьшение DAS		
	>1.2	>0.6 to ≤1.2	≤0.6
<b>DAS ≤ 2.4</b>	Хороший	Умеренный	Отсутствие
<b>2.4 &lt; DAS ≤ 3.7</b>			
<b>DAS &gt; 3.7</b>			

EULAR = European League Against Rheumatism; DAS = Счет активности болезни.

van Gestel AM et al. *Arthritis Rheum.* 1996;39:34-40.

Слайд  
25

### Недостаточный эффект терапии

- Сохранение клинической и/или лабораторной активности заболевания
- Сохранение внесуставных проявлений
- Признаки прогрессирования
- Изменение дозы препарата
- Изменение пути введения препарата
- Комбинация базисных препаратов
- Смена базисного препарата

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
26

### Стратегия терапии РА




---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
27

### ACR: лечебный алгоритм для РА




---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
28Слайд  
29

### Контроль эффективности и переносимости базисной терапии

- Каждые 7-15 дней – контроль Нв, лейкоцитов, тромбоцитов, анализа мочи
- Каждые 3 недели – 3 месяца – биохимия крови
- Каждые 1-3-6 месяцев – число БС, ВС, боли (ВАШ), СОЭ/СРБ, функция (HAQ, SF-36), критерии эффекта ACR, простой индекс активности – оценка достаточности терапии
- Каждые 6-12 мес. – рентгенография кистей, стоп, РФ и др., внесуставные проявления

Слайд  
30

### Мониторинг переносимости базисных препаратов

Общие рекомендации:

- Контроль за костномозговым кроветворением (лейкоциты, формула крови, Нв, тромбоциты раз в 10-20 дней)
- Контроль за развитием инфекции (осмотр, анализ мочи, рентгенография)
- Контроль за функцией внутренних органов (биохимия крови)

Слайд  
31

**Особые побочные реакции базисных препаратов**

- **Аминохинолиновые** – глазные (изменения сетчатки, фотофобия, нарушения аккомодации) – осмотр окулиста каждые 6 месяцев
- **Циклофосфан** – местно повреждающее действие на ткань мочевого пузыря – прием большого количества жидкости в день введения, анализы мочи

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
32

**Особые побочные реакции базисных препаратов (2)**

- **Метотрексат** – гепатотоксичность – АСТ, ALT, билирубин раз в 3 недели; ульцерогенность – не назначать в период о. язвы и в сочетании с ульцерогенными препаратами - контроль ЭГДС; смертельный исход Herpes zoster – предупредить больного об необходимости немедленного прекращения приема препарата и сообщения врачу

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
33

**Особые побочные реакции базисных препаратов (3)**

- **Лефлуноמיד** – зуд, реже сыпь – временное уменьшение дозы или временная отмена, назначение антигистаминных препаратов; повышенное выпадение волос – временное уменьшение дозы, перерывы в лечении; артериальная гипертензия – контроль за АД

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
34

### Особые побочные реакции базисных препаратов (4)

- **Парентеральные препараты золота, Д-пеницилламин** – дерматиты, стоматиты – отмена препарата; нефротоксичность – отмена препарата, гепатотоксичность – отмена препарата
- **Таблетированные препараты золота** – диаррея – уменьшение дозы, диета
- **Д-пеницилламин** – синдромы, сходные с аутоиммунными заболеваниями – отмена препарата

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
35

### Заключительные рекомендации

Лечение	➔	Рациональность
Ранняя агрессивная базисная терапия	➔	Открытие окна возможности для контроля РА до появления деструкции
Использование метотрексата, аравы и сульфасалазина как препаратов 1-й линии	➔	Увеличение возможности длительного эффекта и переносимости
Подход к комбинации базисных препаратов с биологическими агентами	➔	Увеличение эффективности лечения

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд  
36




---

---

---

---

---

---

---

---