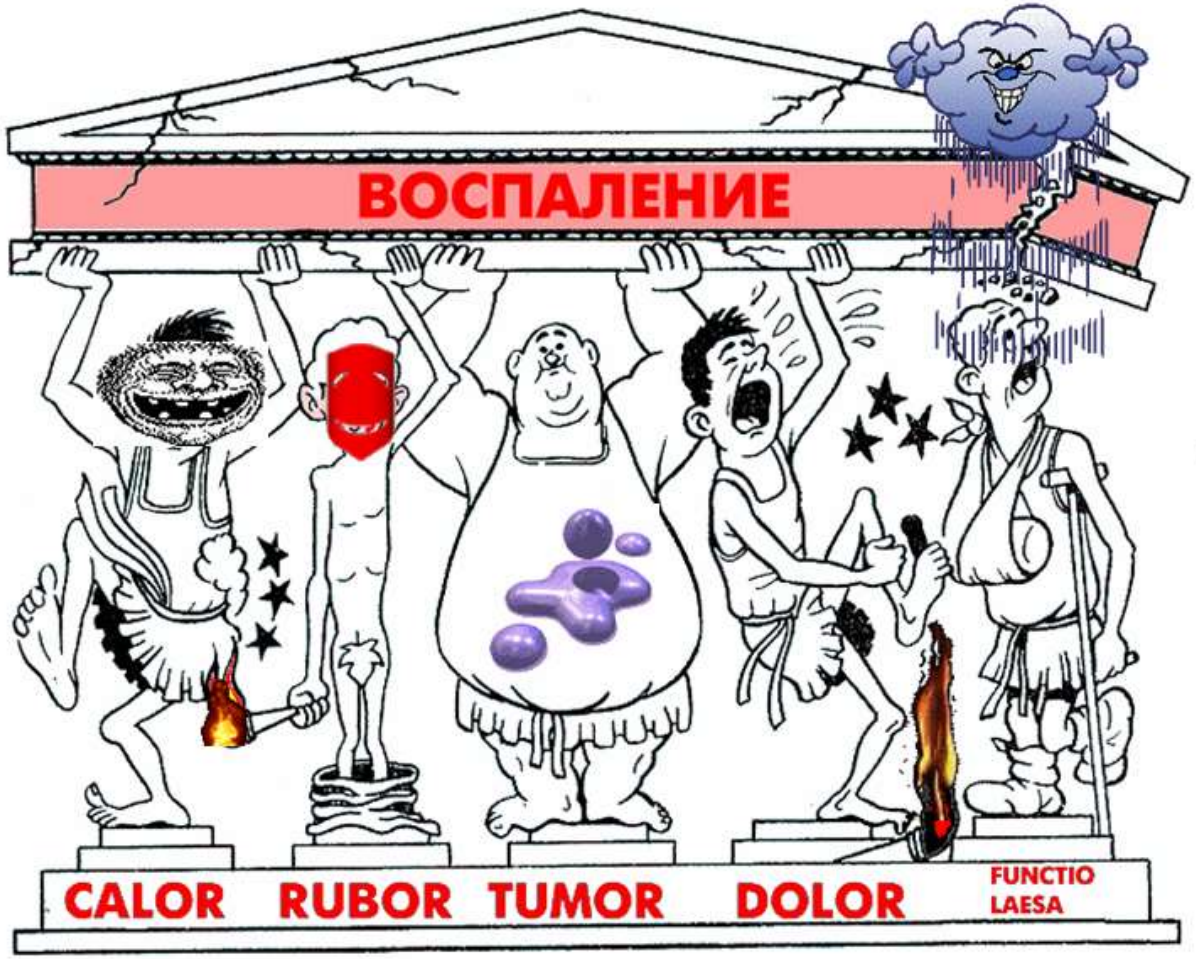
Современная противовоспалительная терапия в ревматологии



Кундер Е.В.

Ревматические болезни. Определение. Основные характеристики.

Ревматические болезни — группа заболеваний, характеризующихся первичным системным поражением соединительной ткани и сосудов, обусловленным иммунными нарушениями.

Общие черты ревматических болезней:

1. Отсутствие четко установленного этиологического начала; однако можно выявить наличие хронического инфекционного очага в организме
2. Нарушения иммунного гомеостаза в виде реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов
3. Непрерывное хроническое клинического течение с периодами обострений и ремиссиями;
4. Системная прогрессирующая дезорганизация межклеточных структур соединительной ткани и сосудов, коллагена, аморфной субстанции с выраженными в той или иной степени клеточными реакциями; генерализованный васкулит, повышение сосудистой и тканевой проницаемости;
5. Нарушение обменных процессов в виде повышения содержания острофазовых показателей (фибриноген, С-реактивный белок и проч.), мукополисахаридов в плазме крови и тканях.

Ревматические болезни. Патогенез. Морфогенез.

I. Снижение иммунологической толерантности к собственным клеткам
II. Патологическая активация иммунитета:
    I. Гуморального:
        1. Высокие титры гетерологичных антител: антистрептококковых (Р, РА, ДМ), антивирусных – корь, краснуха, парагрипп, реовирус, HBV (СКВ, РА, СС).
        2. Аутоантитела – антинуклеарные (СКВ, СС), ревматоидный фактор (РА, СКВ).
        3. Циркулирующие гетеро- (Р, РА, ДМ) и аутологичные (СКВ, РА, СС) иммунные комплексы.
        4. Перекрестно реагирующие антитела (Р, РА, ДМ).
    II. Клеточного: сенсибилизированные клетки – эффекторы к тканевым антигенам (мишеням).

Фазы дезорганизации соединительной ткани при ревматических болезнях:

1. Мукоидное набухание
2. Фибриноидные изменения
3. Клеточные воспалительные реакции
4. Склероз

Ревматоидный артрит (РА) - воспалительное ревматическое заболевание неустановленной природы, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов.

Классификация

Клинические варианты

- РА: полиартрит, олигоартрит, моноартрит.
- РА с системными проявлениями.
- Особые синдромы: синдром Фелти, болезнь Стилла взрослых.

Иммунологические варианты (наличие ревматоидного фактора)

- Серопозитивный.
- Серонегативный.

Течение ревматоидного артрита

- Быстропрогрессирующее.
- Медленно прогрессирующее.

Активность ревматоидного артрита

- Низкая.
- Умеренная.
- Высокая.
- Ремиссия.

Рентгенологическая стадия

- I стадия - околосуставной остеопороз.
- II стадия - то же + сужение суставных щелей.
- III стадия - то же + множественные эрозии.
- IV стадия - то же + анкилоз.

Функциональная недостаточность

0 - функция полностью сохранена.

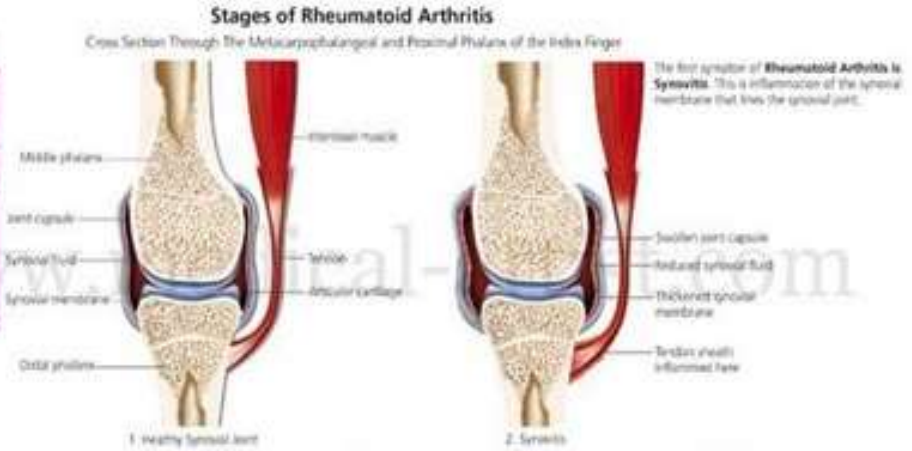
1 - функция нарушена, но способность к профессиональной деятельности сохранена

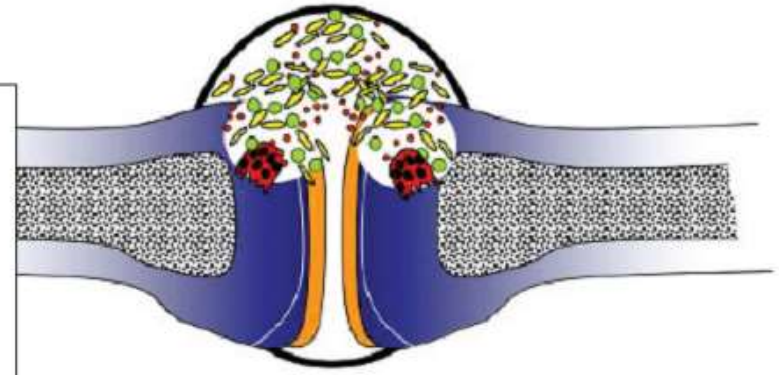
2 - способность к профессиональной деятельности утрачена.

3 - утрачена способность к самообслуживанию.

<u>Особые варианты РА:</u>

- *Синдром Фелти* - симптомокомплекс, включающий в себя нейтропению, спленом внесуставные проявления (васкулит, нейропатия), гиперпигментацию кожи нижних
- *Болезнь Стилла взрослых* - заболевание, характеризующееся рецидивирующей г



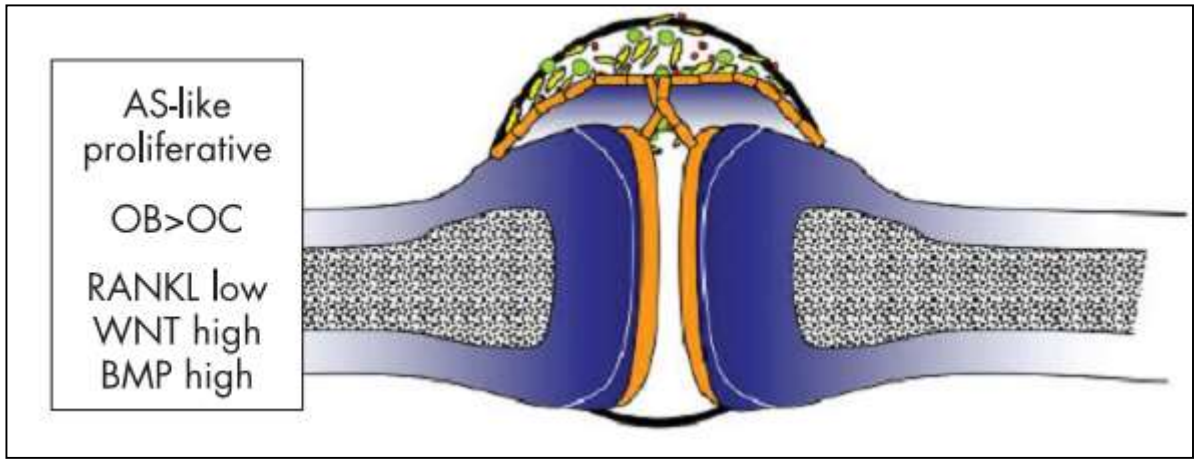


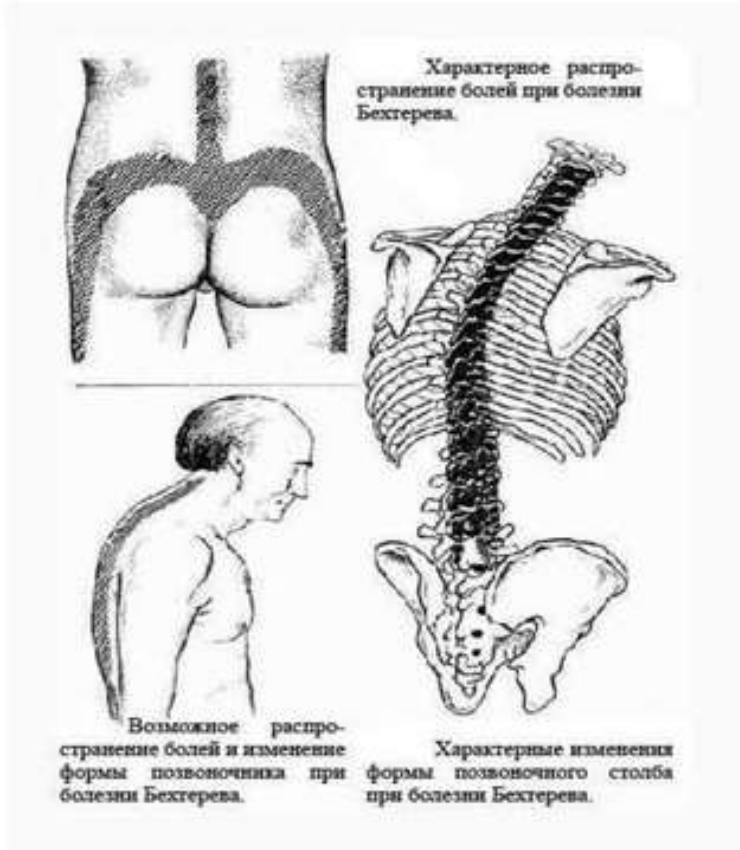
RA-like
resorptive

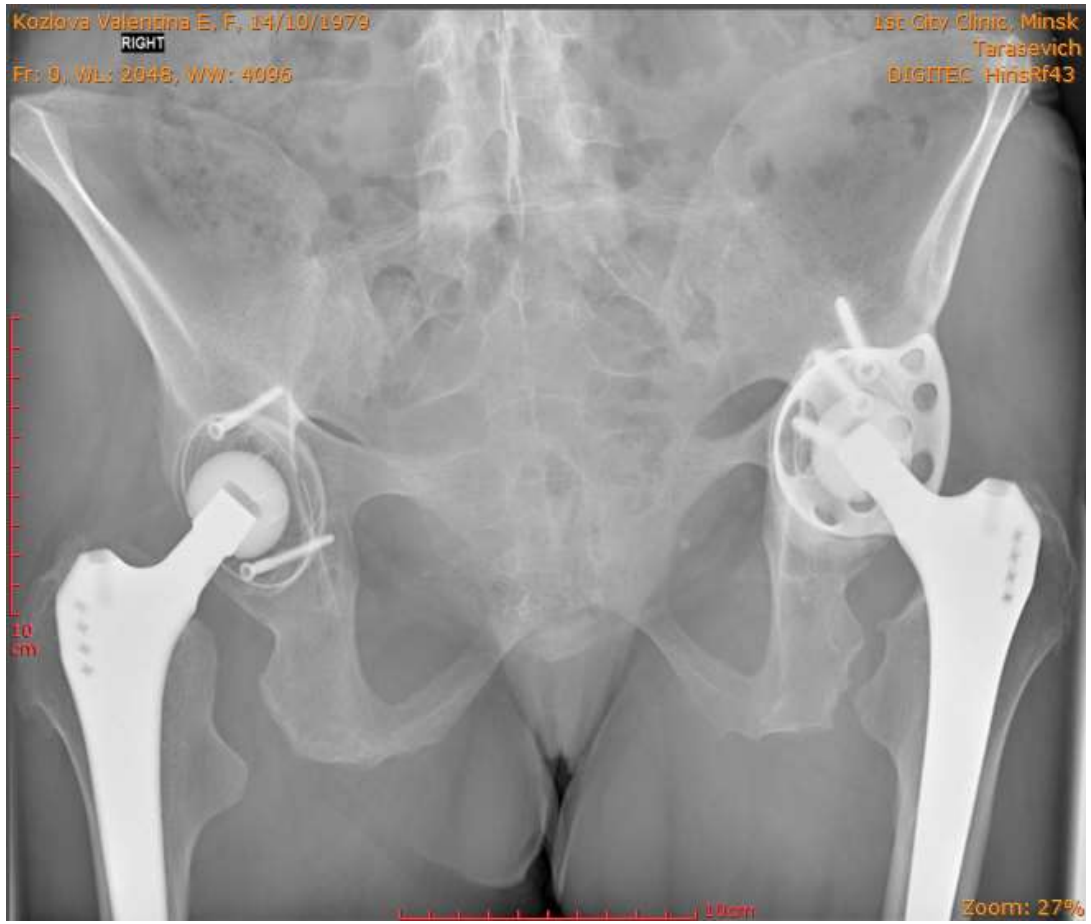
OC>OB

RANKL high
WNT low
BMP low

Нормальный позвоночник
Ранняя стадия анкилозирующего спондилоартрита
Поздняя стадия анкилозирующего спондилоартрита
Воспаление
Сращение


AS-like proliferative
OB>OC
RANKL low
WNT high
BMP high


Характерное распространение болей при болезни Бехтерева.
Возможное распространение болей и изменение формы позвоночника при болезни Бехтерева.
Характерные изменения формы позвоночного столба при болезни Бехтерева.


Kozlova Valentina E, F, 14/10/1979
RIGHT
Fr: 9, WL: 2048, WW: 4096
1st City Clinic, Minsk
Tarasevich
DIGITEC HinsRf43
10 cm
Zoom: 27%

Маскообразное лицо при системной склеродермии

Стриктуры пищевода при ССД

Остеолиз дистальных фаланг пальцев кисти

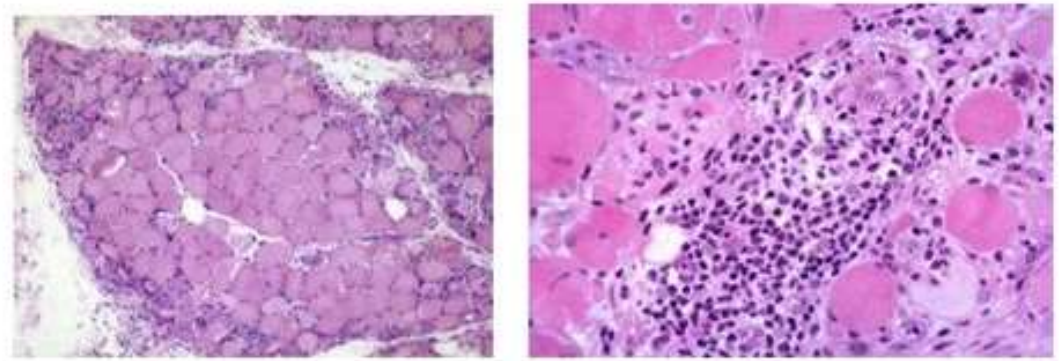
Склеродактилия («сосискообразные» пальцы)

Склеродермия по типу удара саблей

Дерматомиозит (ДМ) син. болезнь Вагнера, болезнь Вагнера-Унферрихта-Хеппа — тяжелое прогрессирующее системное заболевание соединительной ткани, скелетной и гладкой мускулатуры с нарушением её двигательной функции, кожных покровов в виде эритемы и отёка сосудов микроциркуляторного русла с поражением внутренних органов, нередко осложняющееся кальцинозом и гнойной инфекцией. У 25-30 % больных кожный синдром отсутствует. В этом случае говорят о полимиозите (ПМ).

Симптом Готтрона — появление красных и розовых, иногда шелушащихся узелков и бляшек на коже в области разгибательных поверхностей суставов.

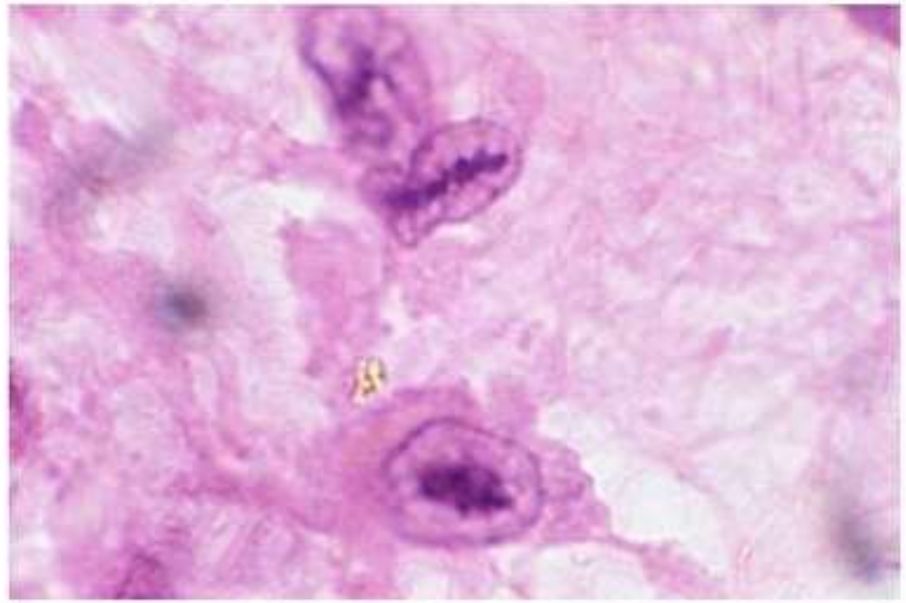
Биопсия мышцы: инфильтрация В-лимфоцитами и CD4-Т-лимфоцитами, васкулит, атрофия миоцитов.

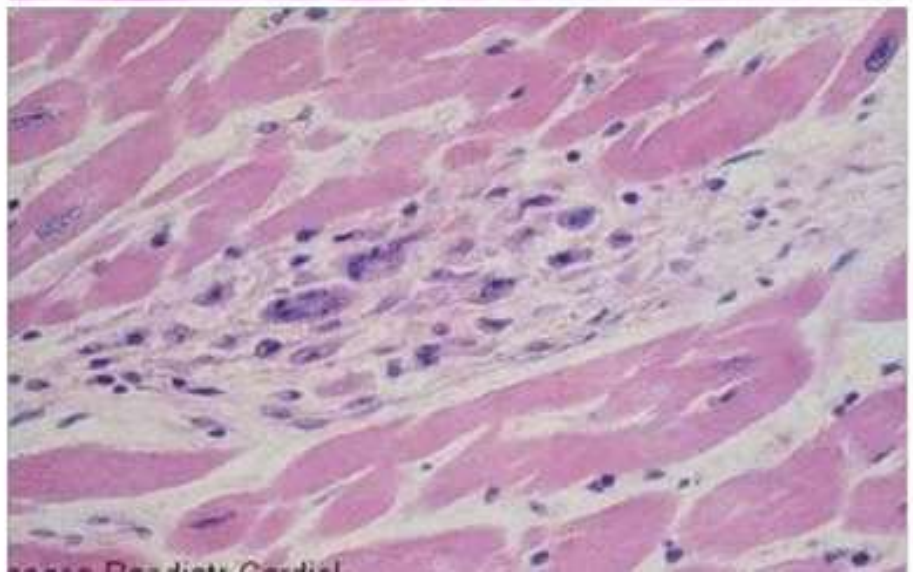


Морфогенез ревматической гранулемы Ашоффа-Талалаева.

1. Литическая – «цветущая» (фибриноидный некроз, много МФ (клетки Аничкова) и их производных (гигантские клетки Ашоффа),)
2. Синтетическая – «увядающая» (начало склерозирования гранулемы, уменьшение МФ и некроза)
3. Репаративная – «рубцующаяся» (завершение склероза).

В миокарде гранулемы называются узелками Ашоффа, в эндокарде – бляшками Мак-Каллума.

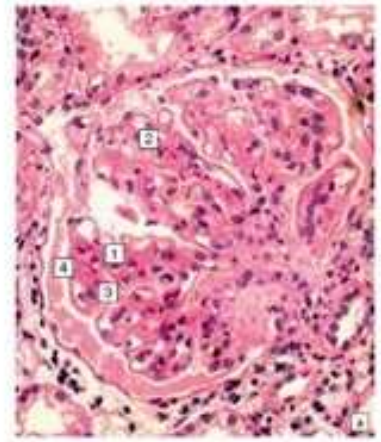


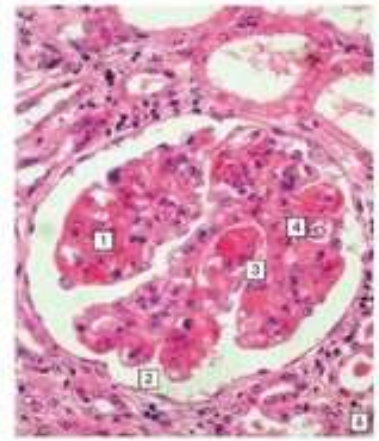


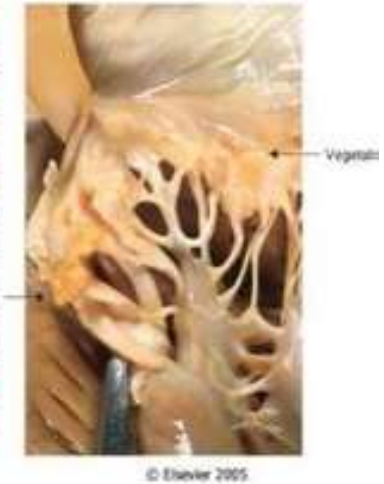
КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (lupus erythematodes; син. эритематоз)

Это заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани (коллагепозов).

- Различают две основные формы красной волчанки: кожную (интегументную) и системную.
  - Кожная форма обычно проявляется в виде дискоидной красной волчанки (эритема, гиперкератоз и атрофия кожи), реже встречаются центробежная эритема Биетта и глубокая красная волчанка Капоши-Ирганга (под кожей узлы, волчаночный панникулит).
  - СКВ может быть как самостоятельным заболеванием (первичной; болезнь Либмана-Сакса), так и вторичной (синдромом), вызванным лекарствами или опухолью.

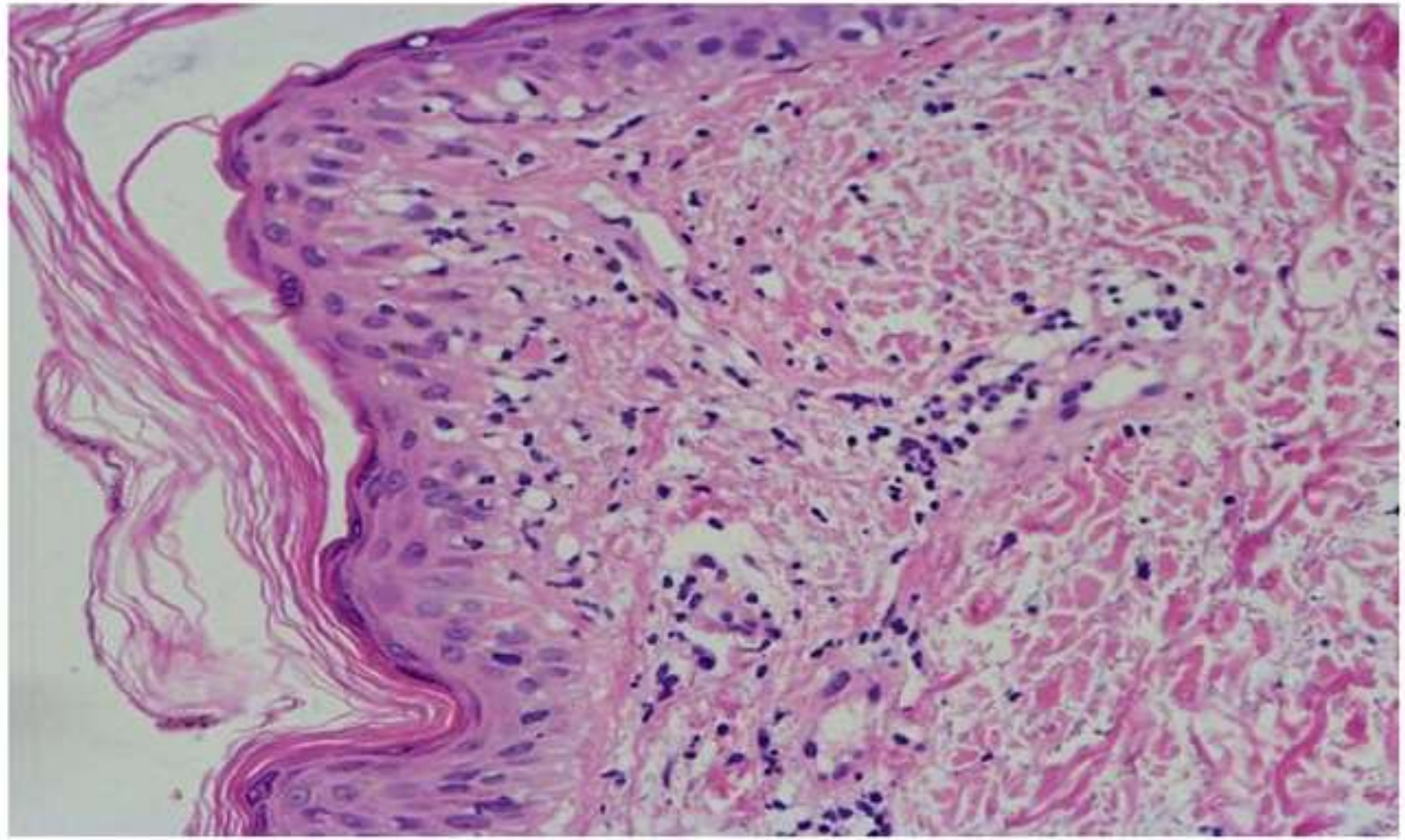






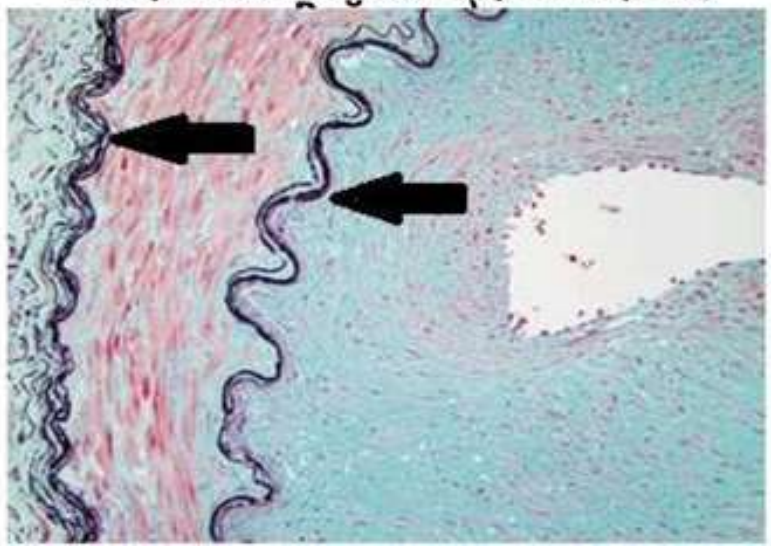
© Elsevier 2005

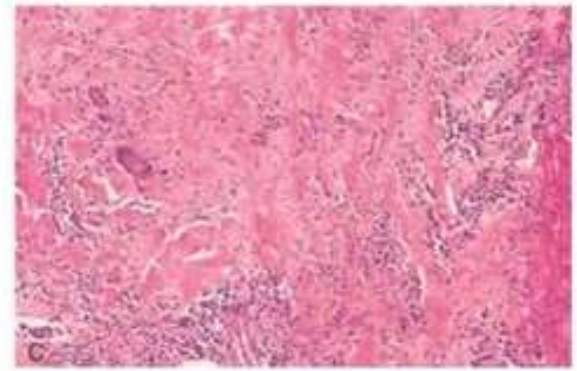
Васкулит кожи

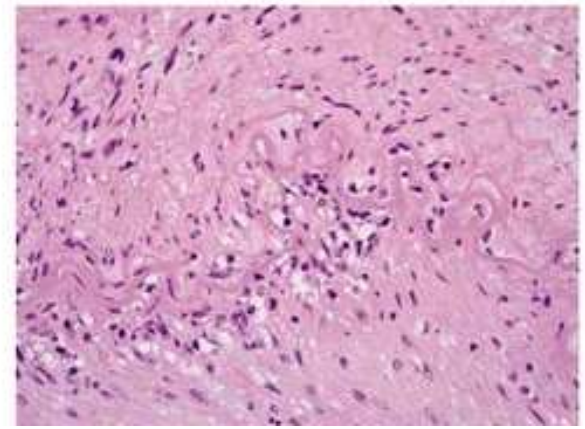


Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит).

- **Морфология: преимущественно периваскулит, лимфомакрофагальный инфильтрат, гранулемы с гигантскими многоядерными клетками, пристеночные тромбы, затем фиброз, сегментарный стеноз артерий**
- **Препараты: стеноз устьев коронарных артерий, микроскопическая картина (г.-э.,**







Факторы, участвующие в развитие боли

Воспаление

(универсальный механизм развития острой и хронической боли)

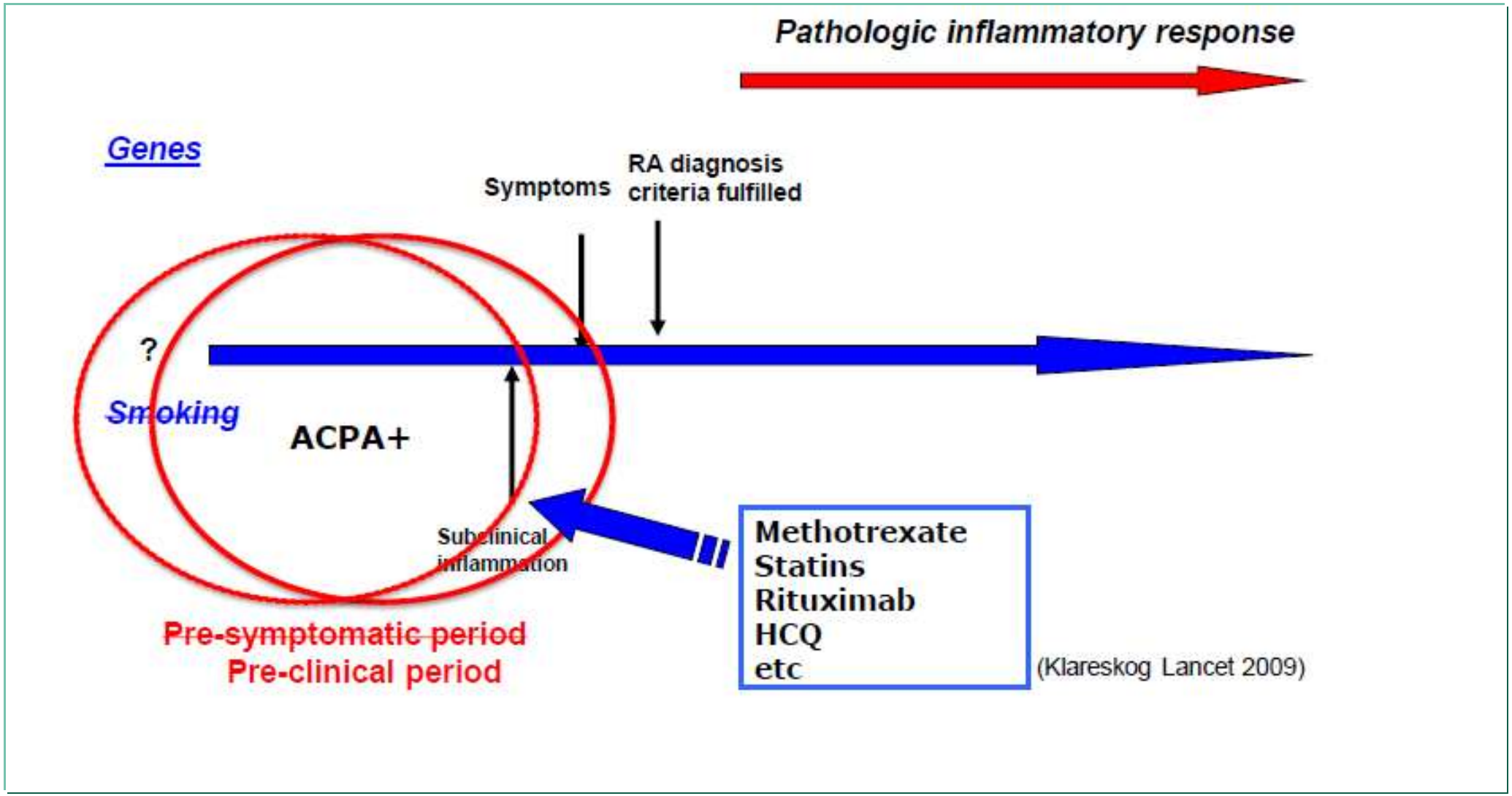
экспрессия ЦОГ 2, продукция ИЛ 1 и 6, ФНО-α и синтез ПГ

стимуляция и повышенный тонус (сенситизация) периферических и центральных болевых рецепторов

прорастание в синовию и хрящ новообразованных нервных волокон, резкое повышение чувствительности ткани к болевым стимулам

Walsh D. et al. Osteoarthritis Cartilage. 2007 Jul;15(7):743–51.

Доклиническая стадия РА



Цель терапии в ревматологии

Treat to target – лечение до достижения ремиссии или низкой активности заболевания

- ✓**Клинические результаты**
- ✓**Улучшение трудоспособности**
- ✓**Улучшение качества жизни**
- ✓**Контроль коморбидных состояний**

Фаза 1

ARD

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld, et al

Ann Rheum Dis published online October 25, 2013
doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

Клинический диагноз РА

нет противопоказаний для метотрексата

метотрексат противопоказан

Старт метотрексатом или комбинацией csDMARDs

±

Комбинация с низкими дозами ГКС

±

Старт сульфасалазином/ лефлуномидом или комбинацией csDMARDs

Достижение цели лечения за 6 месяцев

нет

да

неэффективность фазы 1
переход на фазу 2

продолжение терапии

Фаза 2

ARD

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld, et al

Ann Rheum Dis published online October 25, 2013
doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

Неэффективность фазы 1 или токсичность

прогностически неблагоприятные факторы есть
(РФ, АЦЦП, активность, прогрессия)

прогностически неблагоприятных факторов нет

Добавление bDMARDs (блокатор ФНО, абатацепт, тоцилизумаб или ритуксимаб)

нет

Достижение цели лечения за 6 месяцев

Переход на другой csDMARDs (сульфасалазин, лефлуномид) или комбинация + ГКС

Достижение цели лечения за 6 месяцев

нет

да

неэффективность фазы 2
переход на фазу 3

продолжение терапии

Фаза 3

ARD
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update
Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld, et al.
Ann Rheum Dis published online October 25, 2013
doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

Неэффективность фазы 2 или токсичность

другой bDMARDs+csDMARD

Замена любого bDMARD на абатацепт, ритуксимаб или второй блокатор ФНО или тоцилизумаб

Переход на тофацитиниб ± DMARD

Достижение цели лечения за 6 месяцев

Достижение цели лечения за 6 месяцев

да

продолжение терапии

нет

другой bDMARD+csDMARD

Номенклатура базисных препаратов

Болезнь-модифицирующие (базисные) лекарственные средства

Синтетические:

- **традиционные (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин)**
- **таргетные (тофацитиниб)**

Биологические:

- **оригинальные**
- **биосимиляры**

Метотрексат – «золотой стандарт» терапии РА

- Один из самых эффективных стандартных БПВП
- Может применяться в любой стадии РА
- Самая высокая длительная переносимость
- Простое дозирование
- Хорошо известные и контролируемые токсические реакции
- Простой мониторинг
- Низкая стоимость

Новая парадигма лечения РА метотрексатом

- Высокие стартовые дозы (15 мг /неделю)
- Повышение дозы МТХ по 5 мг в месяц до 25-30 мг или до максимально переносимой
- При неэффективности - перевод на парентеральное введение

- *Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R.Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms.. 2014 Mar 1;36(3):427-35.*

Подкожный vs пероральный

- Исходя из фармакокинетических показателей в одинаковой дозе МТХ ПК имеет **более высокую биодоступность** по сравнению с пероральным приемом. Эти различия более выражены для средних и высоких доз МТХ (15 и больше мг/нед).
- МТХ ПК имеет **более гибкие терапевтические опции** по сравнению с МТХ ПО и больший потенциал по диапазону дозировки. МТХ ПО демонстрирует плато эффекта при дозе выше чем 15 мг/нед, тогда как МТХ ПК показывает **линейное доза-зависимое повышение биодоступности** вплоть до высоких доз (25 мг/нед).

Кундер Е.В. Преимущества подкожного применения метотрексата при лечении пациентов с ревматоидным артритом / Е.В. Кундер, М.В. Волкова // Рецепт. – 2017. – Т20, №3. – С. 275-281

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по применению подкожной формы метотрексата

- При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата (*уровень доказательности В*);
- У пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (*уровень доказательности С*)

Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»– 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94

Возможно ли достижение ремиссии при РА без ГИБП?

Применение подкожной формы метотрексата в дозе 20-30 мг в неделю при очень раннем РА позволяет достичь целей T2T примерно у 50% пациентов даже при высокой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. И др. Первое россиийское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 пациентов в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(6): 607-614

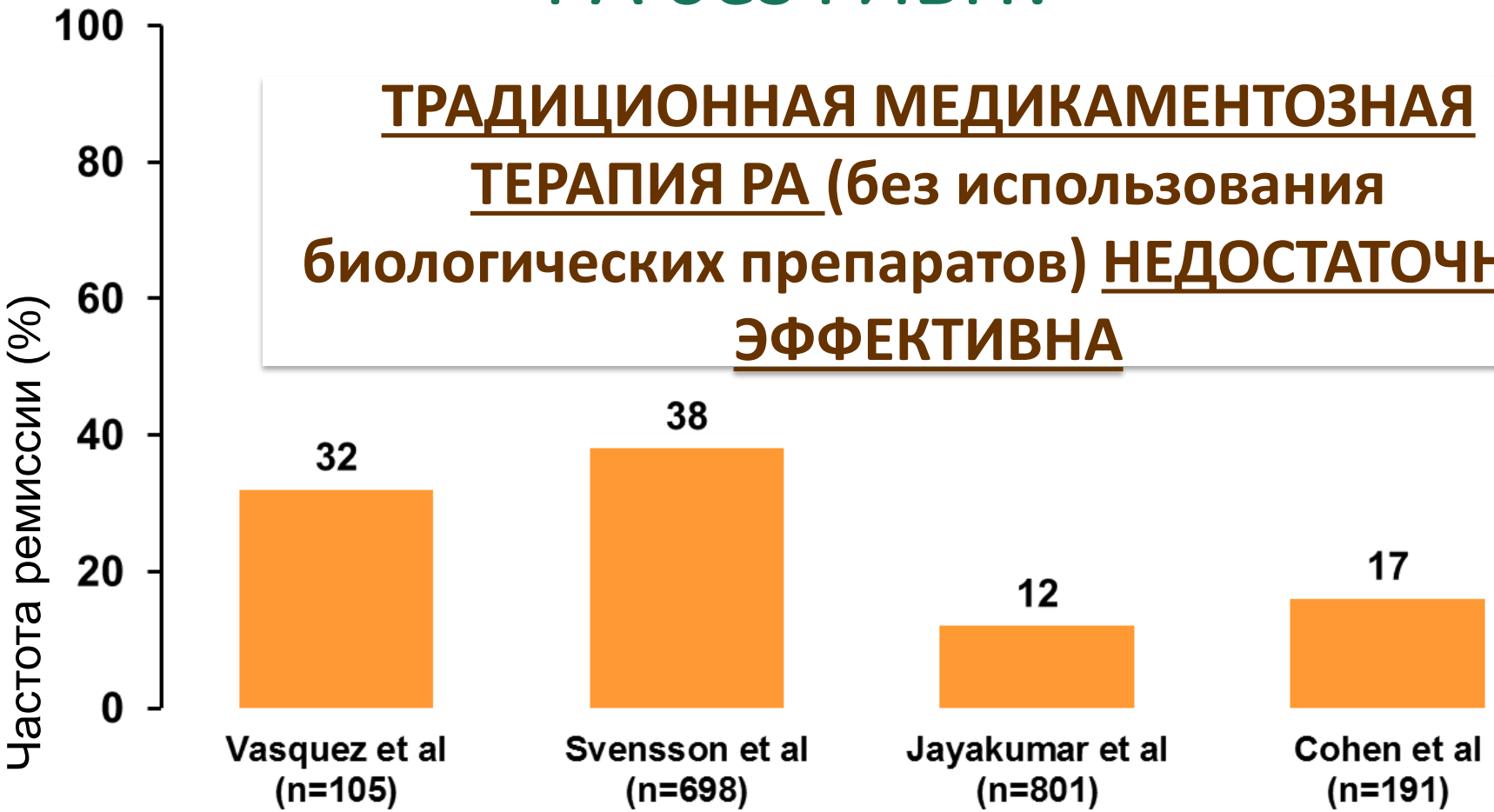
Возможно ли достижение ремиссии при РА без ГИБП?

По мере увеличения длительности болезни и нарастания опыта предшествующей терапии вероятность достижения ремиссии и низкой активности снижается, повышая потребность в ГИБП

- ✓ *Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. И др. Первое россиийское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 пациентов в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(6): 607-614*
- ✓ *Smolen J.S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. Nat.Rev.Rheumatol. 2015 May;11(5):276-289*

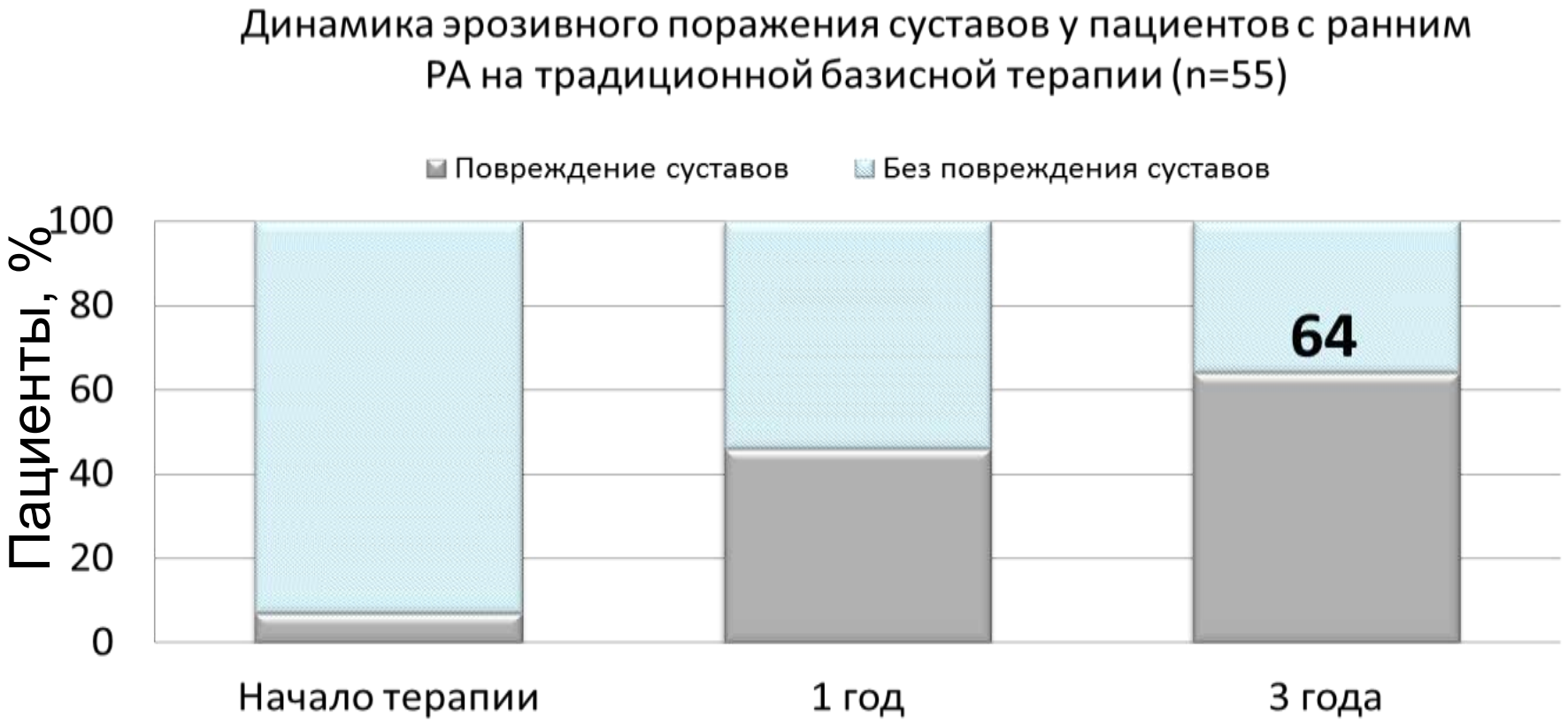
Возможно ли достижение ремиссии при РА без ГИБП?

ТРАДИЦИОННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ РА (без использования биологических препаратов) НЕДОСТАТОЧНО ЭФФЕКТИВНА



1.Адаптировано из Vasquez et al. EULAR 2006 (Abstract No. THU0139)
2.Адаптировано из Svensson et al. EULAR 2006 (Abstract No. OP0098)
3.Адаптировано из Jayakumar et al. EULAR 2006(Abstract No. OP0196)
4.Адаптировано из Cohen et al. EULAR 2006 (Abstract No. THU0099)

Возможно ли достижение ремиссии при РА без ГИБП?



- 64% пациентов с ранним РА имели необратимые повреждения суставов после 3-х лет базисной противоревматической терапии

Адаптировано из Machold KP et al. Rheumatology (Oxford), 2007; 46(2): 342-349

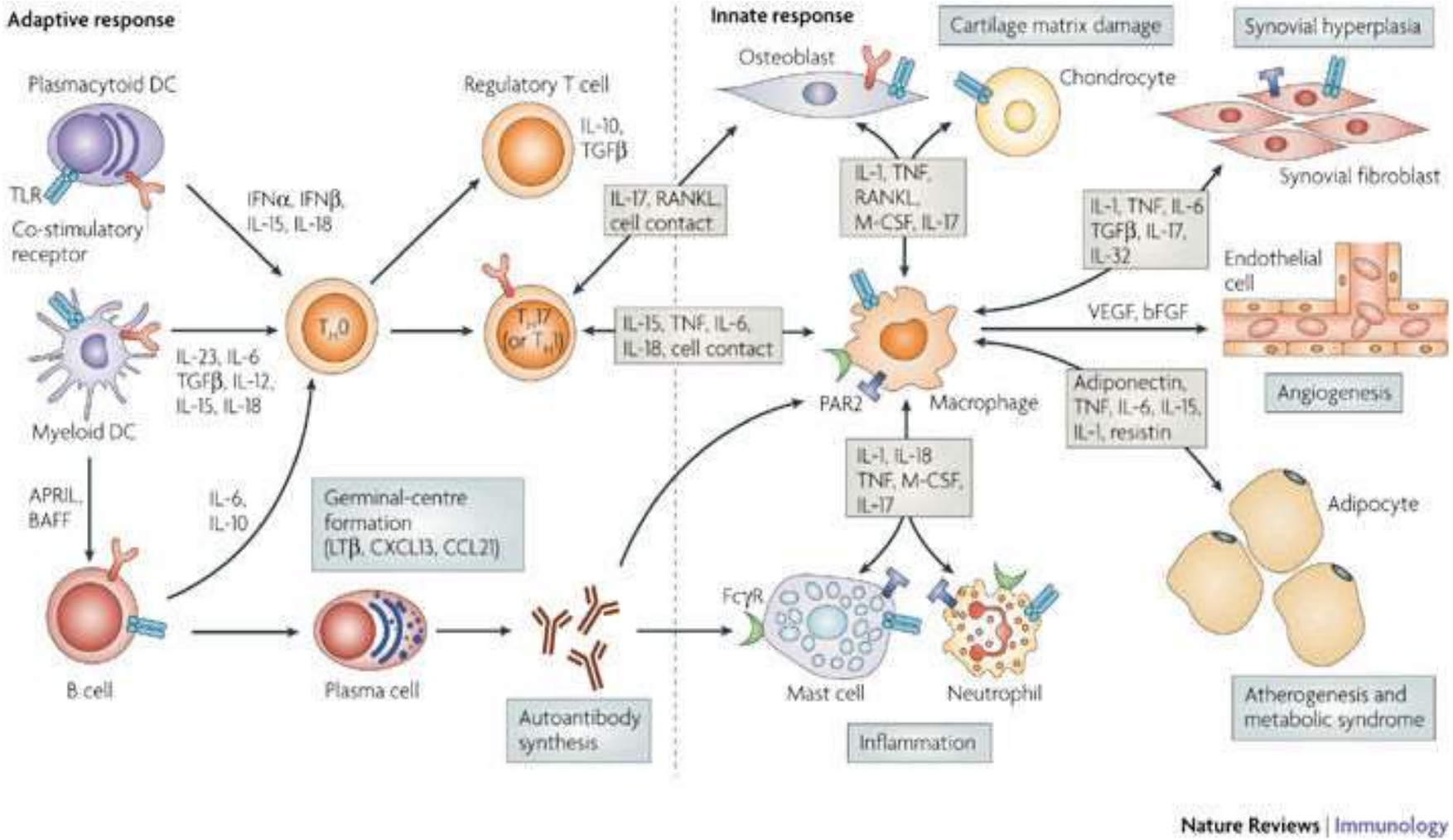
Когда принимают решение о назначении биологической терапии при РА?

- **Неэффективность базисных препаратов**
- **Непереносимость базисных препаратов**
- **Агрессивное течение РА / Выраженные системные проявления**
- **Ранний РА с агрессивным течением с наличием прогностически неблагоприятных факторов**

Точки приложения таргетной терапии

- *цитокины*
- *цитокиновые сигнальные пути*
- *янус-киназы*
- *хемокины*
- *клеточная адгезия*
- *ангиогенез*
- *костный метаболизм*

Цитокиновая сеть при ревматоидном артрите



Цели лечения при ОА

- Обеспечить понимание пациентом своего заболевания и умение управлять им: изменение образа жизни, применение физических упражнений, поддерживающих функцию суставов, защита суставов
- Уменьшить боль
- Улучшить функциональное состояние суставов и предотвратить развитие деформации суставов и инвалидизации
- Улучшить качество жизни
- Предотвратить дальнейшее разрушение суставного хряща
- Избежать побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний

При лечении ОА надо учитывать

- **Факторы риска ОА (ожирение, механическая нагрузка, физическая активность)**
- **Общие факторы риска (возраст, пол, сопутствующие заболевания и лекарства)**
- **Интенсивность боли и степень нарушения функций сустава**
- **Наличие воспаления**
- **Локализацию и выраженность структурных нарушений**
- **Пожелания и ожидания больного**
- **Клинический вариант ОА (клиническая и анатомическая гетерогенность ОА)**