

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧИННИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

Ревматоїдний артрит

Академік НАМН України,
професор БІЛОВОЛ О. М.,
проф. Князькова І.І.

Ревматоїдний артрит -

- Ревматичне захворювання невідомої етіології, яке характеризується хронічним ерозивним артритом та системним ураженням внутрішніх органів, що веде до ранньої інвалідизації та скороченню тривалості життя пацієнтів

Епідеміологія

- Поширеність $\approx 1\%$ населення; жінки хворіють в 3 рази частіше
- Початок захворювання 35 – 50 років
- Тривалість життя на 10-15 років менше, ніж в популяції. Причини: інфаркт, інсульт, інфекції, захворювання легень, нирок, онкологія
- Ризик інфаркту на 60% вище ніж в популяції. Інфекційні ускладнення – 25% причина смерті пацієнтів з РА

Етіологія невідома

Потенційні етіологічні чинники:

- Інфекційні агенти:
 - віруси (Епштейна-Барра, парвовіруси)
 - бактерії
 - мікоплазми, мікобактерії, спірохети

Спадковість

- Ризик виникнення РА в сім'ях, де є ревматичні захворювання в 4,7-5,7 раз вище, ніж в популяції в цілому

ПУСКОВИЙ ЧИННИК:

- переохолодження,
- гіперінсоляція,
- інтоксикації,
- мутагенні медикаменти,
- ендокринопатії,
- стреси.

Патогенез РА

Pre-RA

Pre-RA?

2010 criteria

1987 criteria

Генетичні чинники
Фактори зовнішнього середовища

Genetic
Factors

Environmental
Factors

Trigger and expansion of local and systemic autoimmunity (e.g. ACPA and RF) and inflammation
May involve mucosa/sites

Arthralgia



Clinically-
apparent
IA/RA
(Unclassified)

Classified rheumatoid
arthritis
Persistent Arthritis

Ongoing genetic and environmental factors influencing generation and propagation of autoimmunity, and transition to clinically-apparent IA/RA (may differ across the time course of disease development)

Патогенез РА

- Генетичні чинники
- Фактори зовнішнього середовища
- Аутоантигени
- макрофаги
- Дендритні клітки → ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-23
ТФР-β
- Активація клітинного ланцюга:
- Т-клітини CD4
- В-лімфоцитів
- Плазматичні клітини → антитіла
- РФ – антитіла до IgG IgM
- Іл-6 активує продукцію матриксних металлопротеїназ, у т.ч. тих, що розрушають хрящ, кістку
- Активує остеокласти, які сприяють резорбції кісткової тканини – крайовій узурації – деструкції кісткової тканини

Патогенез РА

Активация і проліферація імунокомпетентних клітин (макрофагів, Т- і В-лімфоцитів та ін.)

продукція прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, 6, фактор некрозу пухлин-альфа та ін.), чинників зростання, молекул адгезії

1. синтез В-лімфоцитами агрегованих (змінених) Ig
2. продукція антитіл до змінених Ig з утворенням ревматоїдного фактору

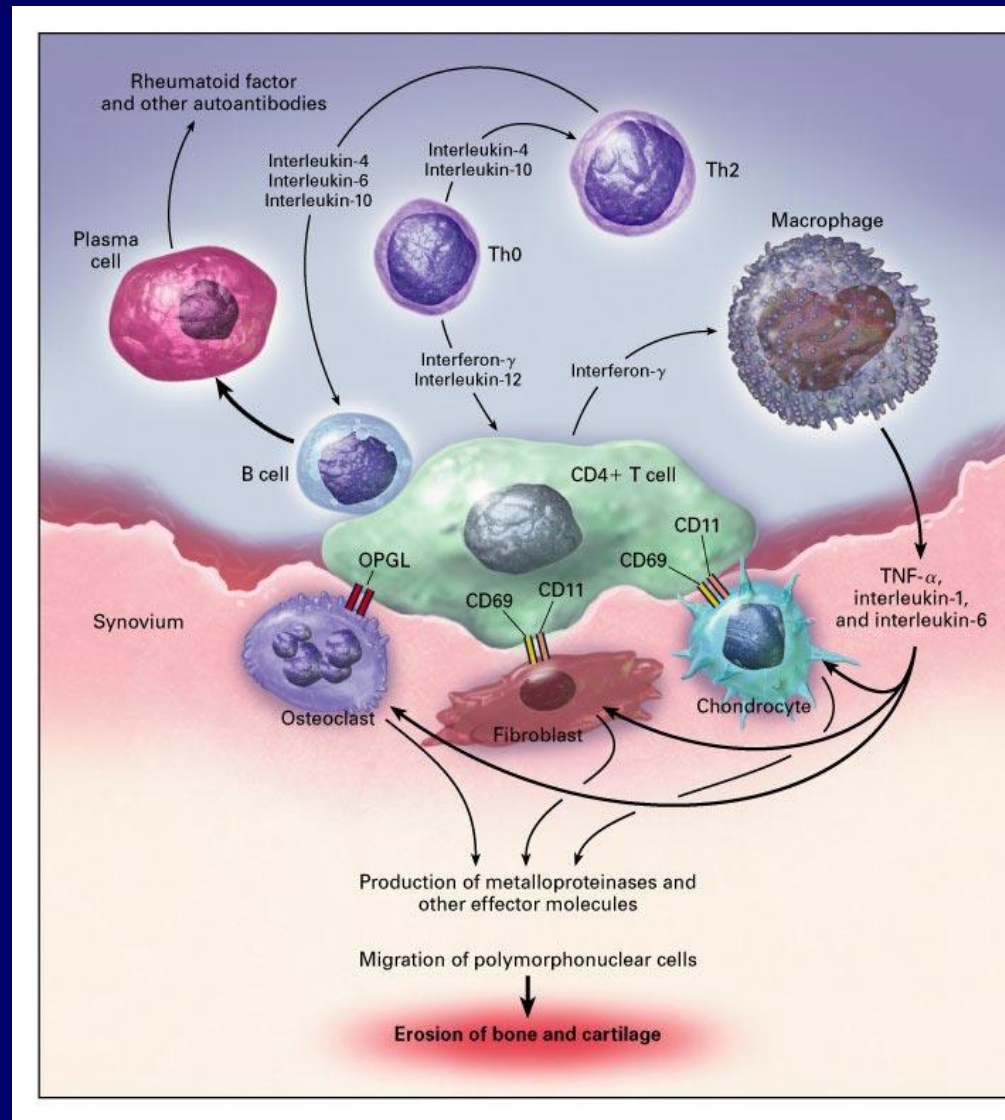
Проліферація фібробластів
ангіогенез
активація остеокластів
продукція протеїназ
активація циклооксигенази-2

Утворення імунних комплексів
активація системи комплементу,
чинників згортання крові

**Хронічне запалення
Деструкція хряща і кісткової тканини**

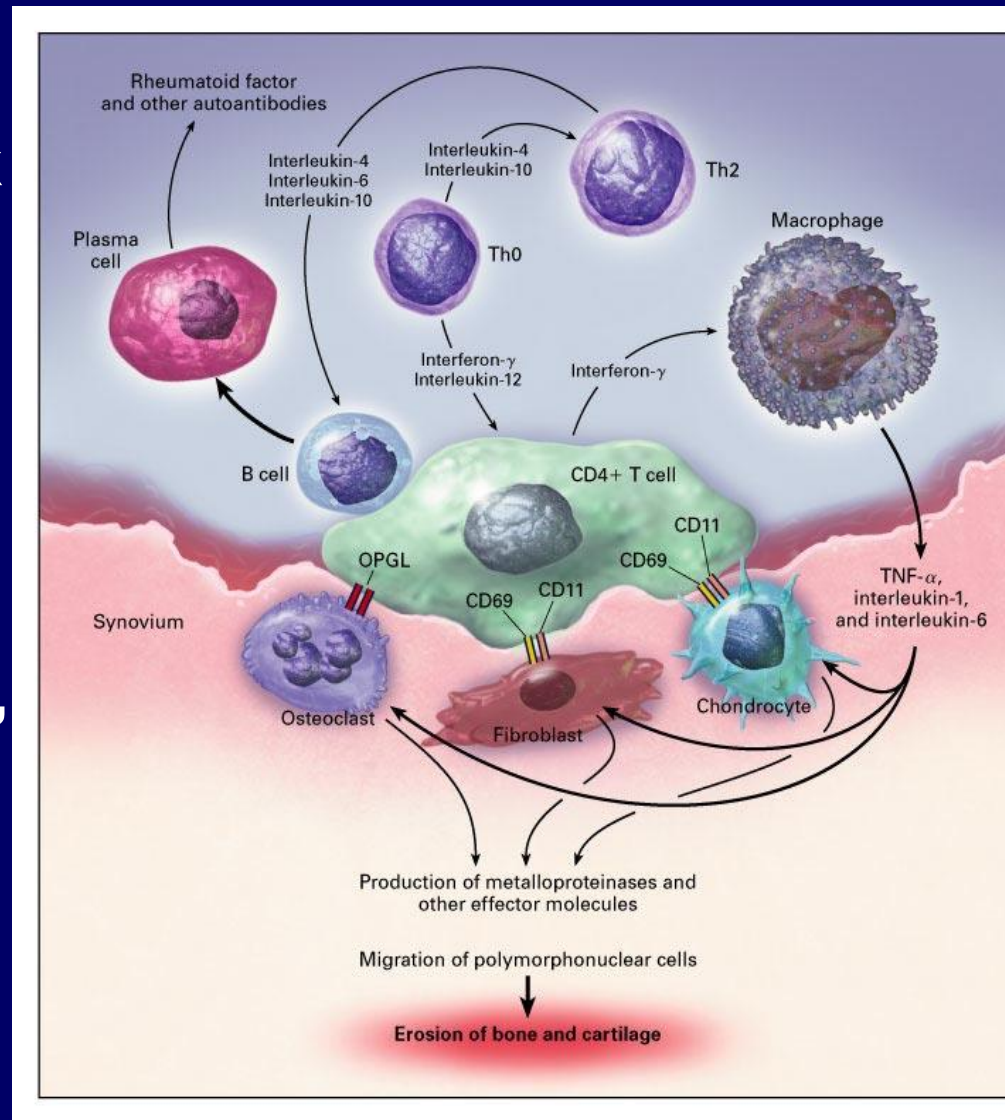
Цитокінова модель патогенезу РА

- Антитіла з'являються у синовіальній оболонці, синовії, субхондральній кістці, м'язах
- Імунокомпетентні клітки мають велику кількість рецепторів, у т.ч. сигнальний шлях янускіназ → активація експресії генів, які контролюють продукцію цитокінів



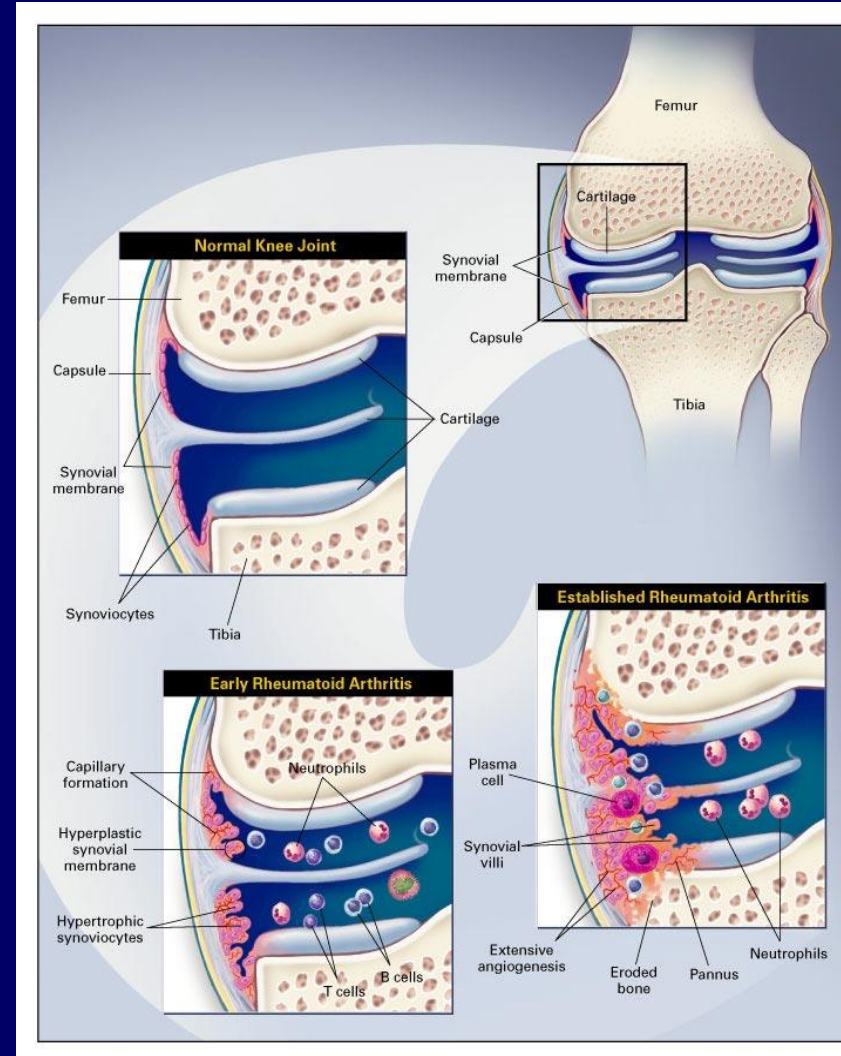
Цитокінова модель патогенезу РА

- Активація макрофагів
- Продукція прозапальних цитокінів
- Активація клітин-мішеней
- Гіперпродукція прозапальних цитокінів
- Проліферація ендотелію, синовіоцитів, утворення панусу;
- Трансформація макрофагів в остеокласти

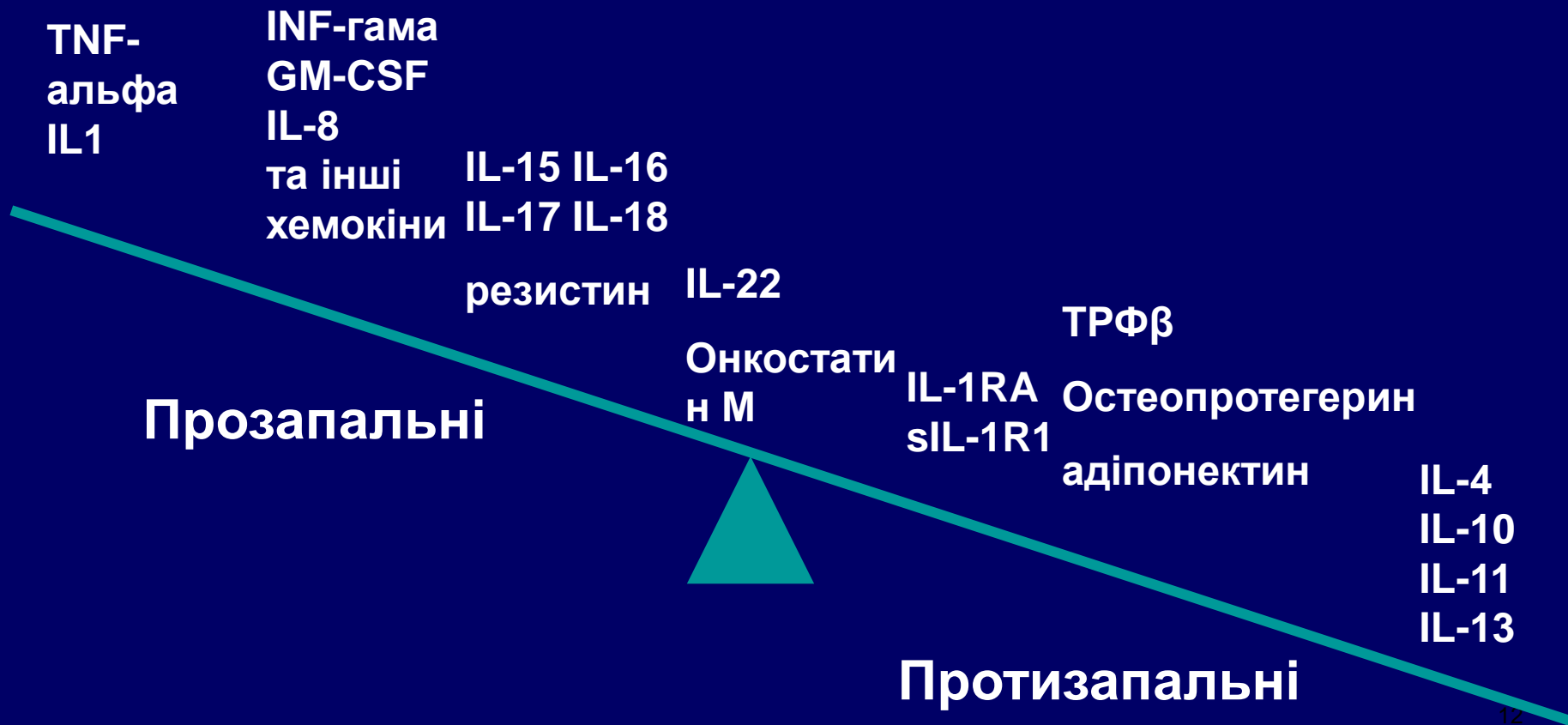


Патогенез ерозивних змін при РА

- Проліферація синовіальної оболонки
- Утворення панусу (пухлиноподібна тканина, що формується із синовіальних клітин)
- Гіперпродукція металорпротейназ
- Утворення ерозій хряща та субхондральної кістки



Роль цитокінів та їх інгібіторів в патогенезі РА



Патогенез РА

- **Необхідні умови:**

- сприйнятливий пацієнт з експресованими на

- поверхні макрофагів та лімфоцитів антигенами гістосумісності другого типу – HLA-DR

- артритогенний фактор - невідомий екзо- чи
ендогенний антиген

Патогенез РА

(продовження)

Послідовність подій:

- а) презентація антигена Т-хелперам, активація останніх і продукція ТНФ-альфа, ІФ-гама, ІЛ-2;
- б) активація макрофагів, моноцитів, дендритних клітин, В-лімфоцитів;
- в) продукція ними основного блоку прозапальних цитокінів (ТНФ-альфа, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8), факторів міграції, фактору росту ендотелію та ревматоїдного фактору

Патогенез РА

(продовження)

- утворення панусу, продукція його клітинами металопротеїназ (стромелізину та колагенази)
- деструкція хряща, остеокластогенез, остеопороз, деструкція субхондральної кістки
- заміна хряща грубоволокнистою сполучною тканиною, фіброзний анкілоз, кістковий анкілоз

Патоморфологія

- набряк, інфільтрація синовії лімфоцитами, моноцитами і плазматичними клітинами
- гіперплазія ворсин синовії, проліферація синовіальних клітин з відкладенням фібрину на синовіальній оболонці
- Панус - агресивна грануляційна тканина, що покриває суглобові поверхні кісток і хряща, викликає їх руйнування

Класифікація РА

Клініко-імунологічна характеристика

1. Серопозитивний ревматоїдний артрит

- Поліартрит, олігоартрит, моноартрит
- Ревматоїдний васкуліт (дігитальний артеріїт, хронічні виразки шкіри, синдром Рейно, тощо)
- Ревматоїдні вузлики
- Полінейропатія
- Ревматоїдна хвороба легень (альвеоліт, ревматоїдна легеня)
- Синдром Фелті

2. Серонегативний ревматоїдний артрит

- Поліартрит, олігоартрит, моноартрит
- Синдром Стіла дорослих

Класифікація РА (продовження)

II Ступінь активності*

0 – ремісія

1 – низький

2 – середній

3 – високий

III Рентгенологічна стадія

I – навколосуглобовий остеопороз

II – остеопороз + звуження суглобової щілини, поодинокі узури

III – те саме + множинні узури, можуть бути підвивихи

IV – те саме + анкілози

IV Втрата функціональної активності

1. життєво важливі маніпуляції виконуються без утруднень

2. з утрудненнями

3. зі сторонньою допомогою

Варіанти перебігу

- Прогресуюче: наростає деструкція суглобів, до патологічного процесу залучаються нові суглоби, розвиваються системні прояви;
- Швидко прогресуюче: постійна висока активність захворювання, тяжкі системні прояви;
- Інтерміттуюче: періодично виникає ремісія (часткова або повна), яка змінюється загостренням з залученням нових суглобів;
- Тривала спонтанна ремісія, яка може тривати протягом декількох років.

Критерії класифікації RA ACR/EULAR 2010 р.

- Кількість та локалізація уражених суглобів
- Від 2 до 10 великих суглобів = 1 бал (плечові, ліктьові, тазостегнові, колінні та гомілковостопні суглоби)
- 1-3 дрібні суглоби = 2 бали (п'ястно-фалангові суглоби, проксимальні міжфалангові суглоби, з другого по п'ятий п'ястно-фалангові суглоби, міжфалангові суглоби великого пальця та зап'ястя)
- Від 4 до 10 дрібних суглобів = 3 бали
- Понад 10 суглобів (включаючи принаймні 1 дрібний суглоб) = 5 балів
- Серологічне тестування на ревматоїдний фактор або антицитрулінові пептиди/білкові антитіла
- Низькопозитивний = 2 бали
- Високий позитивний результат = 3 бали
- Підвищений гострофазовий реактив (швидкість осідання еритроцитів [ШОЕ] або С-реактивний білок [СРБ]) = 1 бал
- Тривалість симптомів не менше шести тижнів = 1 бал

- Загальна сума балів більше або дорівнює 6, класифікує пацієнта як хворого на РА.
- Важливо зазначити, що під ураженням суглобів розуміється будь-який набряк або болючість суглоба при обстеженні.
- Для визначення наявності синовіту/ ураження суглобів можуть також використовуватися візуалізаційні дослідження.
- Критерії ACR/EULAR 2010 року виключають дистальні міжфалангові суглоби, перші п'ястно-зап'ясткові суглоби та перші плесно-фалангові суглоби з цих критеріїв.
- ці критерії можна застосовувати лише до тих пацієнтів, у яких ураження суглобів не можна пояснити іншими запальними захворюваннями, такими як системний червоний вовчак або псоріаз.

Клініка РА

```
graph TD; A[Клініка РА] --> B[Артрити]; A --> C[Позасуглобові прояви]; A --> D[Ускладнення]; C --> E[Конституціональні]; C --> F[Органні];
```

Артрити

симетричні
стійкі
множинні

та

Періартрити

(теносиновіт,
бурсит та ін.)

Позасуглобові прояви

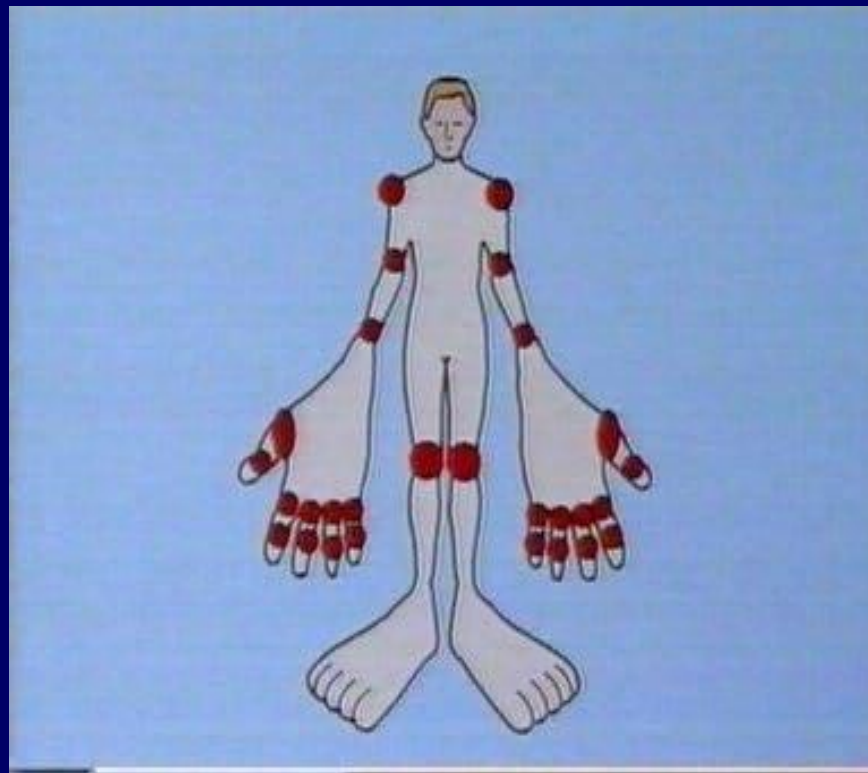
Конституціональні

Органні

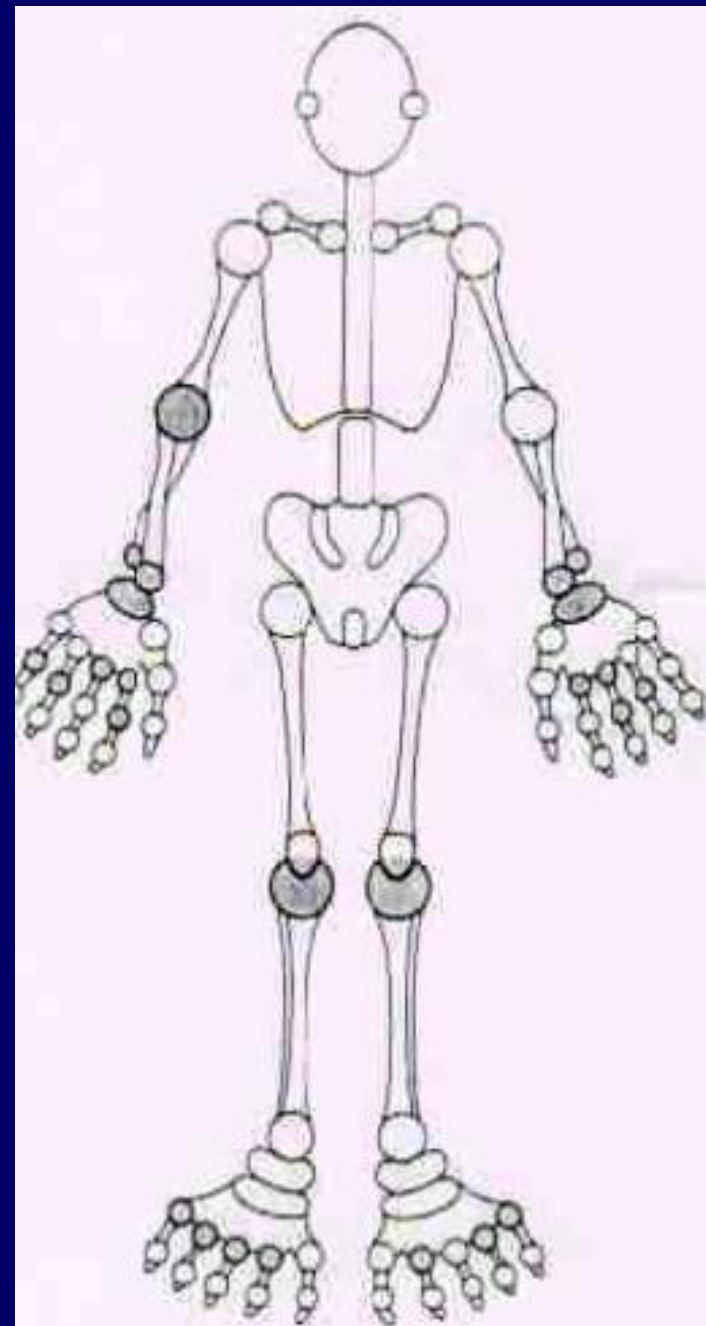
Ускладнення

З якими симптомами пацієнт приходить до лікаря?

- Улюблені суглоби
- Ранішня скутість
- Субфебрильна температура
- Системність ураження



Типовим для РА є симетричне ураження II - IV пястнофалангових, проксимальних міжфалангових суглобів кистей, променезап'ясткових суглобів, а також II - V плюснефалангових суглобів стоп.



Ранній ревматоїдний артрит

- Проксимальні міжфалангові суглави
- Ревматоїдні вузлики
- Дефігурація



Деформація суглобів кисті при РА

Поступово формуються підвивихи

В результаті підвивихів в
пястнофалангових суглобах,
слабкості м'язів виникає
ліктьова девіація кисті
("плавник моржа")



Деформація при РА



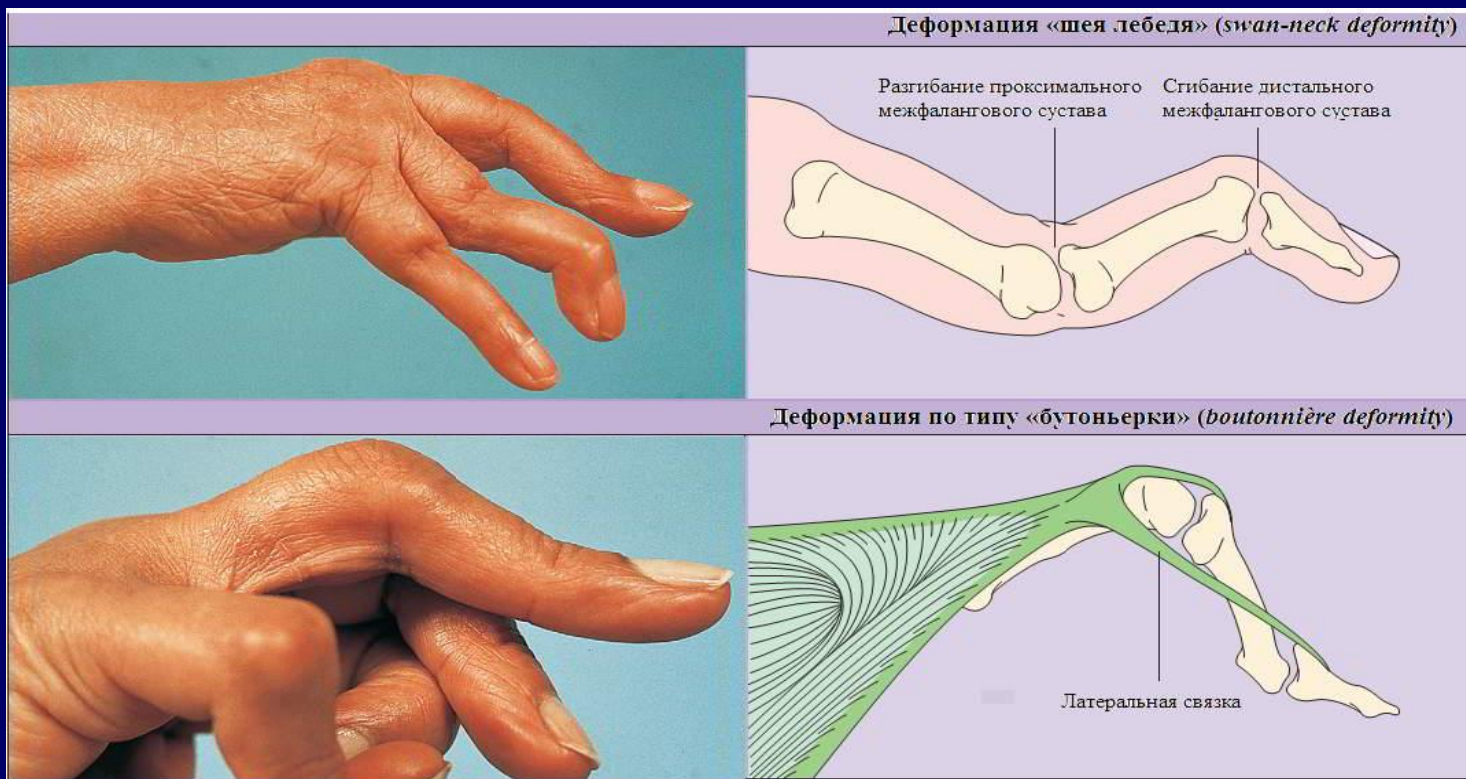
Пізній РА ульнарна девіація



Деформація по типу
“Шиї лебедя”

Деформація суглобів кисті при РА

- ◎ Пальці рук деформуються по типу "шиї лебедя",
- ◎ «бутоньєрки»



Клінічні прояви

- При ревматоїдному артриті не пошкоджуються дистальні міжфалангові, 1-й пястнофаланговий великого пальця кисті, проксимальний міжфаланговий мізинця

Деформація стоп при РА

- формується hallus valgus, молоткоподібна деформація пальців з підвивіхами в плюснефалангових суглобах



Клініка РА

```
graph TD; A[Клініка РА] --> B[Артрити]; A --> C[Позасуглобові прояви]; A --> D[Ускладнення]; B --> B1[симетричні]; B --> B2[стійкі]; B --> B3[множинні]; B --> B4[та]; B --> B5[Періартрити]; B5 --> B5a["(теносиновіт, бурсит та ін.)"]; C --> E[Конституціональні]; C --> F[Органні];
```

Артрити

симетричні
стійкі
множинні

та

Періартрити

(теносиновіт,
бурсит та ін.)

Позасуглобові прояви

Конституціональні

Органні

Ускладнення

Позасуглобові прояви РА

- Конституціональні зміни: зниження ваги, підвищення температури тіла, лімфаденопатія, анемія;
- Серозити;
- Вузлові утворення; ураження шкіри та слизової;

Позасуглобові прояви РА

- Гепато- / спленомегаля;
- Синдром Шегрена - збільшення слинних залоз;
- Ураження очей (склерит, епісклерит, увеїт)

Позасуглобові прояви РА

- Нейропатія
 - Мононейропатія асиметрична, васкуліт вазанерворум
- Інтерстиціальні захворювання легень
 - Синдром Каплана (множинні круглі утворення до 2 см)
- Ураження нирок
 - глормерулонефрит, інтерстиційний нефрит, Амілоїдоз

Позасуглобові прояви РА (Ревматоїдний васкуліт)

Лейкоцитокластичний васкуліт в ділянці гомілки, з виразкуванням та гіперпігментацією



Васкуліт при ревматоїдному артриті



Синдром Рейно при РА



Особливі форми РА

(синдром Стілла, с-м Фелті)

- Синдром Стілла дорослих (серонегативний)
 - Лихоманка
 - Транзиторний висип (макуло-папулярний)
 - Поліартрит (ДМФ, хребта, крупні суглоби)
 - Лейкоцитоз - $15-30 \cdot 10^9$
 - Гіперфементемія (трансамінази).

Діагностика синдрому Стілла у дорослих

- Великі діагностичні критерії:
 - 1. Лихоманка 39°C і вище тривалістю 1 тиждень або довше;
 - 2. Артралгія протягом 2 і більше тижнів;
 - 3. Висип макулярний або макулопапульозний, оранжево-рожевий, що не зудить, з'являється під час лихоманки;
 - 4. Лейкоцитоз більше $10000 / \text{мм}^3$, кількість гранулоцитів до 80%

Діагностика синдрому Стілла у дорослих (продовження)

- Малі діагностичні критерії:
 - 1. Біль в горлі.
 - 2. Лімфаденопатія і/або спленомегаля.
 - 3. Порушення функції печінки: підвищення рівня трансаміназ і/або ЛДГ, не пов'язане з токсичною дією ліків або алергією.
 - 4. Відсутність ревматоїдного фактора і антиядерних антитіл.

Синдром Фелті

- Хронічний артрит (характеризується важким ерозивним процесом)
- Позасуглобні прояви: ревматоїдні вузлики, полінейропатія, хронічні виразки гомілки, епісклерит, аміотрофія, анемія, підвищена ШОЕ
- Спленомегалія
- Лейкопенія

УСКЛАДНЕННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

- Асептичний остеонекроз
- Остеопороз (системний)
- Тунельні синдроми (синдром карпального каналу, синдроми сдавлення ліктьового, великого гомілкового нервів)
- Генералізована аміотрофія (кахексія)
- Вторинний амілоїдоз
- Вторинний артроз
- підвивих в атланта-аксиальному суглобі у
- т.ч. з мієлопатією, нестабільністю шийного відділу хребта;

Класифікаційні критерії РА (ACR/EULAR 2010)

	Бали
● А. Вражені суглоби	
● 1 великий суглоб	0
● 2-10 великих суглобів	1
● 1-3 дрібні суглоби	2
● 4-10 дрібних суглобів	3
● >10 суглобів (хоча б 1 дрібний)	5
● В. Серологія	
● Негативні (RF та Анти-ЦЦП)	0
● Слабо позитивні (RF або Анти-ЦЦП)	2
● Сильно позитивні (RF або Анти-ЦЦП)	3
● С. Гострофазові показники	
● Норма (CRP та ШЗЕ)	0
● Підвищені (CRP або ШЗЕ)	1
● D. Тривалість симптомів	
● Менше 6 тижнів	0
● Більше 6 тижнів	1

Клінічна картина

- **Біль і припухлість** уражених суглобів, надалі - **деформації, підвивихи, анкілози**
- **Уранішня скутість** в суглобах - вимушене обмеження рухів, тривалість залежить від вираженості синовіту. Уранішня скутість більше 1 години - важлива діагностична ознака РА.

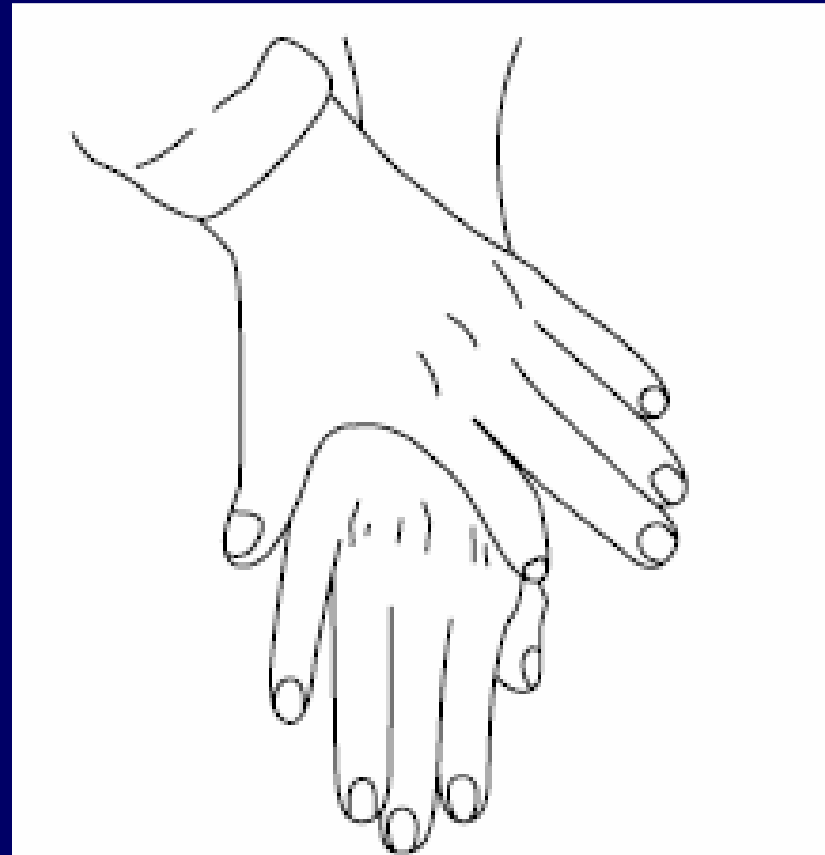
Симптоми, що дозволяють запідозрити РА:

- **АНАМНЕЗ:**
- Недавній початок симптомів (<1 року).
- Локалізація симптомів в дрібних суглобах.
- Тривалість ранкової скутості > 60 хвилин.
- Найбільша вираженість в ранкові години.
- Наявність рентгенологічно 1 стадії щодо РА.
- **ОБ'ЄКТИВНО:**
- Утруднення при стисканні кулака.
- Позитивний тест стиснення суглобів кисті (стоп).

Якщо у пацієнта **набирається 4 параметра** (це 94%, Що це РА), пацієнта направляємо до ревматолога !

Діагностика РА

- ураження п'ястково-
і/або плюснефалангових
суглобів (позитивний тест
поперечного "стискування»)



Діагностика РА

- **Лабораторні тести**
 - ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів)
 - СРП (С-реактивний протеїн)
 - РФ (ревматоїдний фактор)
 - **Анти-ЦЦП** (антитіла до циклічного цитрульованого пептиду)

Антитіла до циклічного цитрульованого пептиду -

аутоантитіла, що взаємодіють з синтетичними пептидами, які містять амінокислоту - цитрулін

- Більш чутливі і більш специфічні ніж ревматоїдний фактор
- Предиктор розвитку РА у хворих з неуточненим артритом
- Прогностично несприятливий маркер розвитку ерозій при РА
- Може бути позитивним за кілька років до розвитку РА

Діагностичні характеристики, АЦЦП, АМЦВ при РА

	IgM РФ	АЦЦП	АМЦВ
Чутливість, %	67	71	83
Специфічність, %	79	87	81

Виявлення АЦЦП при інших ревматичних захворюваннях

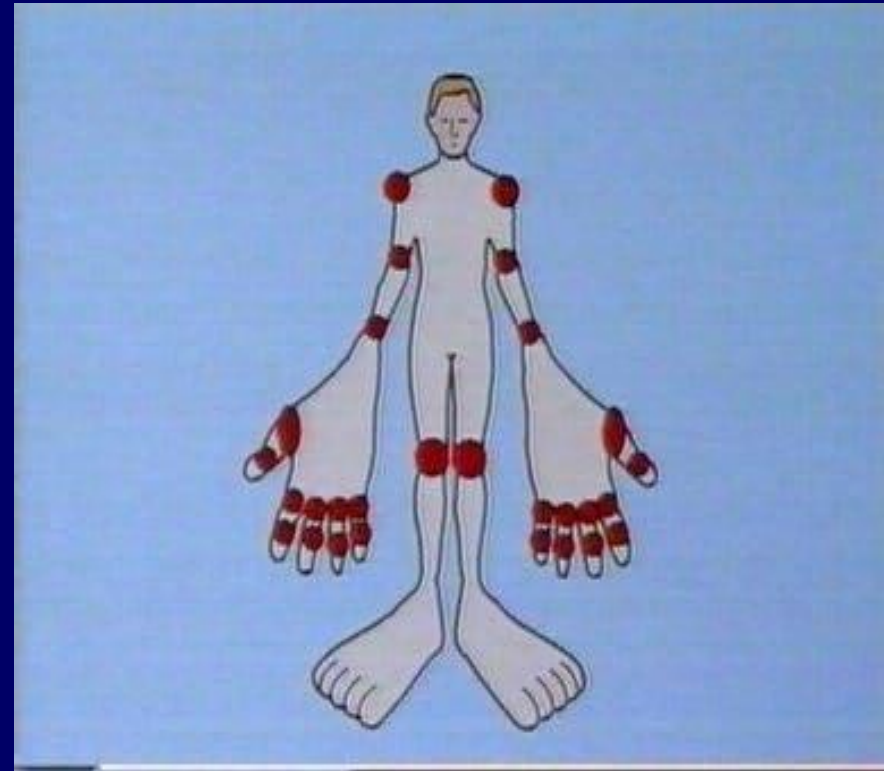
- Ревматоїдний артрит – 70%
- Псориатичний артрит – 10,7%
- Спондилоартрити – 2,6%
- Синдром Шегрена – 33,3%
- СЧВ – 16,1%
- ЮРА – 15,9%
- Незапальні захворювання (остеоартрит та метаболічна артропатія) – 2,1%

Оцінка активності РА

- Оцінюється за
- шкалою активності захворювання

Disease Activity Score (DAS-28)

- Оцінюються 28 суглобів



Плечові, ліктьові,
променевозап'ясткові,
пястковофалангові, ПМФ⁵¹

Інструментальна діагностика:

- **Оглядова рентгенографія кистей і стоп** при первинному обстеженні для верифікації діагнозу та встановлення стадії захворювання всім пацієнтам з РА.
- **УЗД дрібних суглобів кистей** пацієнтам з раннім РА для виявлення «субклінічного» синовіту, що дозволяє судити про вираженість запалення.
- **МРТ кистей** пацієнта з раннім РА або недиференційованим артритом, у якого постановка діагнозу утруднена.

Рентгенологічні стадії РА (за Штейнброкером)



I



II



III



IV

I – навколосуглобовий остеопороз

II – остеопороз + звуження суглобової щілини, поодинокі узури

III – те саме + множинні узури, можуть бути підвивихи

IV – те саме + анкілози

Терміни появи основних рентгенологічних симптомів РА

- 1. При гострому початку і активному перебігу РА навколосуглобовий остеопороз і пооденкі кісти можуть бути виявлені протягом 1 місяця захворювання; множинні кісти і звуження суглобових щілин - **від 3 до 6 місяців**; перша ерозія протягом 1 року захворювання.
- 2. Більш типовим вважається поява перших симптомів через кілька місяців (**до 1 року**) від початку захворювання; ерозії на 2-3 рік від початку захворювання.
- 3. Кістковий анкілоз суглобів зап'ясть може бути виявлений через **10 і більше років** (в залежності від перебігу ерозивного артриту в суглобах зап'ясть).

Інструментальна діагностика:

- **УЗД дрібних суглобів кистей** пацієнтам з раннім РА для виявлення «субклінічного» синовіту, що дозволяє судити про вираженість запалення.
- **Оглядова рентгенографія кистей і стоп** при первинному обстеженні для верифікації діагнозу та встановлення стадії захворювання всім пацієнтам з РА.
- **МРТ кистей** пацієнта з раннім РА або недиференційованим артритом, у якого постановка діагнозу утруднена.

Діагностика ревматоїдного артриту

- Діагноз ревматоїдного артриту повинен бути верифікований фахівцем-ревматологом.
- Необхідні обстеження для встановлення діагнозу:
 - 1. Збір анамнестичних даних.
 - 2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення ознак ревматоїдного артриту.

Діагностика ревматоїдного артриту (продовження)

- 3. **Лабораторне дослідження крові:** розгорнутий загальний аналіз крові, визначення ревматоїдного фактору та антитіл до циклічного цитрульованого пептиду, С-реактивного протеїну, рівня загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності, визначення маркера вірусних гепатитів.
- 4. Консультація за необхідності хірурга, ортопеда-травматолога, кардіолога, фтізіатра, невропатолога, офтальмолога.
- 5. ультразвукове дослідження суглобів (бажано)
- 6. магнітно-резонансна томографія суглобів (бажано)
- 7. Рентгенденситометрія кісток

Несприятливі фактори розвитку

- молодий або похилий вік пацієнта на початку хвороби;
- жіноча стать;
- куріння;
- поступовий початок хвороби;
- ураження більше 20 суглобів;
- поява кісткових ерозій в перші 2 роки хвороби;
- постійно високий показник швидкості осідання еритроцитів, високі титри ревматоїдного фактору;
- підвищена концентрація С-реактивного протеїну в поєднанні з активним синовітом;
- позасуглобні прояви.

Лікування хворих на РА

- Раннє встановлення діагнозу
- Визначення активності та стадії
- Визначення прогнозу стосовно перебігу

Принципи лікування:

- 1. Пригнічення активності і прогресування хвороби.
- 2. Попередження деструкції, порушення функції та деформації суглобів.
- 3. Досягнення клінічної ремісії, відновлення функції суглобів.
- 4. Збільшення тривалості і якості ЖИТТЯ.

Лікування хворих на РА

- Навчання пацієнта і членів родини
- Призначення базисних протизапальних препаратів, що модифікують перебіг хвороби, з моменту встановлення діагнозу
- При необхідності призначення нестероїдних протизапальних препаратів
- При необхідності призначення низьких доз глюкокортикоїдів
- Призначення біологічних препаратів

Стратегія сучасного лікування РА спрямована

- Розпочинати терапію базисними протизапальними препаратами, що модифікують перебіг хвороби (МХПРЗ). Це дозволяє загальмувати прогресування хвороби, оскільки найбільш висока швидкість наростання деструктивних змін в суглобах спостерігається саме на ранніх стадіях РА

Методи лікування РА

1. Базисна терапія:

- модифікуючі хворобу протиревматичні засоби
- і генно-інженерні біологічні препарати

2. Симптоматична:

- Нестероїдні протизапальні препарати,
- глюкокортикоїди

3. Локальна терапія (суставні ін'єкції, променева терапія та ін.).

Модифікуючі хворобу протиревматичні засоби

- Синтетичні (традиційні)
 - Метотрексат
 - Лефлономід
 - Сульфасалазин
 - Гидроксихлорохін
- Синтетичні (таргетні) – інгібітори янус-кінази:
 - Тофацитиніб
 - Барацитиніб
 - упадацитиніб
- Генно-інженерні біологічні препарати
 - і-ФНП: інфліксимаб, адаліумаб, голіумаб, етанерцепт, цертолізумаб пегол
 - і-ІЛ-6: олокізумаб, тоцилізумаб, сарілумаб, левілімаб
- -анти CD-20: РИТУКСИМАБ
 - -антагоніст ІЛ-1: Анакінра
 - Інгібіція костимуляції Т-лімфоцитів - Абатацепт

Метотрексат – “золотий” стандарт лікування РА

- Самий ефективний стандартний базисний протизапальний препарат
- Ефективний як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з ГБП, незалежно від тривалості, активності і факторів ризику несприятливого прогнозу
- Може використовуватись для вторинної профілактики РА (уповільнює прогресію недиференційованого артрити у РА)

МХПРЗ першої та другої лінії (модифікуючі хворобу протиревматичні засоби)

(EULAR-2010)

Перша лінія

1. Метотрексат 10-20 мг/тиждень
2. Лефлуномід 20 мг/день
3. Сульфасалазин 2 г/день

Друга лінія

1. Азатиоприн 100 мг/день
2. Циклоспорин А
3. Циклофосфамід (як виключення)

Лікування РА

- Золотий стандарт фармакотерапії РА - **метотрексат**, - найбільш сприятливий у співвідношенні ефективності / токсичності.
- Більше 50% пацієнтів РА можуть приймати метотрексат більше трьох років
- Існують дані про 8-річний безперервний прийом метотрексату з хорошим клінічним ефектом.
- Навіть в літньому віці переносимість його залишається гарною

Метотрексат.

- **Стартова доза 7,5-15 мг/тиждень;
титрування по 2,5-5 мг в 2-4 тиждень**
- **При прийомі тижневу дозу ділять на 2-3 часті (2,5-7,5 мг за один прийом), приймати з інтервалом в 12 год**
- **Можна приймати з їжею**
- **При задовільній переносимості можна збільшити дозу до максимально переносимої або до 25-30мг/тиждень**

Лікування ревматоїдного артриту.

- На фоні терапії метотрексатом призначають фолієву кислоту в дозі, що дорівнює половині тижневої дози метотрексату.



Наприклад: Метотрексат 1 р/тд (12,5-20 мг) з фолієвою кислотою 5-10 мг/тд (через 24 год)

- Приймати **фолієву кислоту** слід не раніше через добу після і не пізніше ніж за добу до наступного прийому метотрексату.



Лікування ревматоїдного артриту.

- У разі протипоказань або непереносимості метотрексату наступними базисними препаратами є **лефлуномід** у дозі 20мг на добу або **сульфасалазин** у дозі до 3,0г на добу, або **гідроксихлорохін** (за умови легкого перебігу РА) у дозі до 400 мг на добу.

Лікування РА (продовження)

- Лефлуномід - механізм дії якого близький до антиметаболітів.
- Лефлуномід пригнічує діяльність тільки клітин, що активно діляться, тому в більшій мірі має імуномодулюючу, ніж імуносупресивну дію.
- Доведено високу ефективність лефлуноміду в уповільненні прогресування РА протягом першого року

Лефлуномід

- Стандартна доза 20 мг/добу, можливий діапазон 10-30 мг/добу
- Можна не використовувати нагрузочну дозу
- Порівняння з пероральним метотрексатом в дозі 15 мг/тиждень
- Можливо комбінувати з метотрексатом: хороший профіль безпеки в дослідженні SMILE – 2975 пацієнтів

Генно-інженерні біологічні препарати

- Біологічні препарати
 - **Анти-ТНФ** (фактор некрозу пухлин – альфа)
 - **Адаліумаб (Хуміра)** – гуманізоване антитіло до ТНФ- α
 - **Голіумаб (Сімпоні)** - людські моноклональні антитіла до ТНФ- α класу IgG1
 - **Інфліксімаб (Ремікейд)** - хімерне моноклональне антитіло до ТНФ- α
 - Цертолізумам (Цимзія) 200 мг/пш
- Біологічні препарати (**не анти-ТНФ**)
 - Тоцилізумаб (Актемра) - гуманізовані моноклональні антитіла до розчинного і фіксованого на клітинах рецепторам ІЛ-6
 - Ритуксимаб (мабтера) – хімерне моноклональне антитіло до CD20 В-клітин
- Анти-Т-лімфоцитів
 - Абатацепт (Орексія) – моноклональне антитіло до CD80 & CD86

Генно-інженерні біологічні препарати

- Біологічні препарати
 - **Анти-ТНФ** (фактор некрозу пухлин – альфа)
 - Адаліумаб (Хуміра) 40 мг/пш 1 р на 2 тижні
 - Голіумаб (Сімпоні) 50 мг/пщ 1 р на 4 тижні
 - Інфліксімаб (Ремікейд) 3 мг/кг в/в кр. 2-4-8-8 тижні
 - Цертолізумам (Цимзія) 200 мг/пш
- Біологічні препарати (**не анти-ТНФ**)
 - Тоцилізумаб (Актемра) 400 мг 1 р на 4-тижні
 - Анти-В-лімфоцитів
 - Ритуксимаб
 - Анти-Т-лімфоцитів
 - Абатацепт
 - Анти ІЛ-1, ІЛ-6 (Анакінра, Тоцилізумаб)
- Таргетні препарати (**інгібітори янус-кінази**)
 - Тофасітиніб, Фіглотиніб

Новітні засоби лікування РА

- Інгібітори янус-кіназ (біосіміляри):
Сарілумаб (Kevzara) 200мг п/к кожні 2 тижня; Клазакізумаб і Сірукумаб, Тофацітініб , Баріцітініб.

Комбінації базисних протизапальних препаратів, що модифікують перебіг хвороби

- **Метотрексат 10-15 мг/тиждень + Сульфасалазин 2 г на день**
- **Метотрексат 10-15 мг/тиждень + Гідроксихлорохін 400 мг/день**
- **Метотрексат 10-15 мг/тиждень + Лефлуномід 10 мг/день**
- **Метотрексат 10-15 мг/тиждень + Інфліксимаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 4-6 тижнів**
- **Метотрексат 10 мг/неделю + Адалімумаб 40 мг / 2 тижні підшкірно**

Симптоматична терапія

- 1. Нестероїдні протизапальні препарати - диклофенак 50мг 2-3 рази на день,
- ібупрофен 300-800мг 3-4 рази на день, кетопрофен 50мг 4 рази на день,
- напроксен 250-500мг 2 рази в день, піроксикам 10-20мг 1 раз в день,
- мелоксикам по 15мг 1 раз в день,
- німесулід по 100мг 2 рази на день,
- аркоксія по 90-120мг 1 раз в день,
- целекоксиб по 100-200мг 2 рази на добу (обов'язково після їжі), також використовують свічки, мазеві та гелеві форми.

Лікування ревматоїдного артриту

- 2. Глюкокортикостероїди (ГК).
- Показання до призначення:
 - - висока активність РА;
 - - наявність ураження внутрішніх органів;
 - - недостатня ефективність нестероїдних протизапальних засобів.
- Також глюкокортикоїди призначаються короткими курсами для швидкого покращення симптомів РА.
- Найчастіше використовуються преднізолон в дозі 10 мг на добу, метілпреднізолон (медрол, метипред) в дозі 8 мг на добу (низькі дози).

Локальна терапія

- Глюкокортикоїди внутрішньосуглобно
- Фізична або хімічна синовектомія
- Застосування аплікаційних форм нестероїдних протизапальних препаратів
 - Фастум-гель, Диклак-гель, Найз-гель, Олфен-пластир (діклофенак калію)
- Фізіотерапевтичні процедури

Рекомендації з лікування ревматоїдного артриту (EULAR 2016)

- 1. Терапія традиційними базисними хвороба-модифікуючими препаратами повинна бути розпочата, як тільки діагноз РА буде встановлений.
- 2. Лікування повинне бути спрямоване на досягнення мети - стійкої ремісії або низької активності хвороби у кожного пацієнта.

Рекомендації з лікування ревматоїдного артриту (EULAR 2016)

- 3. Значне поліпшення повинно бути очевидним через 3 місяці, а мета лікування - протягом 6 місяців.
- 4. Якщо ці 3-місячні та 6-місячні мети не виконані, то лікування повинно бути скориговано, і ретельний моніторинг повинен тривати, поки хвороба активна.

Рекомендації з лікування ревматоїдного артриту (EULAR 2016)

- 5. Метотрексат продовжує залишатися основним (першим) препаратом для лікування пацієнтів з РА як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими препаратами.
- 6. Глюкокортикоїди повинні бути скасовані так само швидко, як тільки це клінічно здійснено, найчастіше протягом 3 місяців.

Рекомендації з лікування ревматоїдного артриту (EULAR 2016)

- 7. Призначення біологічних агентів: інгібітори фактора некрозу пухлин: абатацепту (Оренція), блокаторів інтерлейкіну -6 - Тоцілізумаб (Актемра) і анти-В клітинних агентів - ритуксимаб (Мабтера).
- 8. Можливі й інші варіанти: Сарілумаб, Клазакізумаб і Сірукумаб, а також Тофацітініб (Хелпанз) та інші інгібітори янус-кіназ, такі як баріцітініб.

ВИСНОВКИ

- Прогресуючий ерозивно-деструктивний поліартрит, що вражає переважно дрібні суглоби і асоціюється з ревматоїдним фактором
- Лікування: Метотрексат 1 р/тд (12,5-20 мг) з фолієвою кислотою 5-10 мг/тд (через 24 год)
- НПЗП, ГК за потреби
- Біологічні препарати (при неефективності)

Головними принципами успішного лікування

РА на сучасному етапі є:

- негайний початок активної терапії після встановлення діагнозу;
- активне ведення хворого, ретельний контроль запалення;
- підбір нової схеми терапії при недостатній ефективності попередньої

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!