

Круглый стол «Актуальные вопросы ревматологии» 21.11.2023, г.Курган

**Своевременная диагностика и терапия
ревматоидного артрита – залог успеха
в контроле над заболеванием**

**Несмеянова
Ольга Борисовна**

к.м.н, главный внештатный специалист ревматолог Министерства Здравоохранения Российской Федерации по Уральскому Федеральному округу, главный внештатный специалист ревматолог Министерства Здравоохранения Челябинской области, зав. отделением ревматологии ЧОКБ№1

Раскрытие возможного конфликта интересов

Представленный материал подготовлен Несмеяновой О.Б. при информационной поддержке АО «Р-Фарм», отражает личную точку зрения докладчика, которая может не совпадать с мнением компании-производителя

В презентации обсуждается широкий круг научно-медицинских вопросов, которые могут выходить за рамки зарегистрированных в России показаний к применению.

Компания Р-Фарм не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.



Бремя ревматоидного артрита



Ревматоидный артрит - хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, характеризующееся эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации, сокращению продолжительности жизни населения и сопровождающееся высокими финансовыми издержками

Соотношение женщин к мужчинам — 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст - 40–55 лет

По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,61% от общей популяции (то есть более 800 тысяч пациентов)

Общая клиническая характеристика ревматоидного артрита

- Воспалительный ритм болевого синдрома
- Утренняя скованность более 45 минут
- Стойкий симметричный артрит
- Преимущественное поражение дистальных суставов
- Склонность к развитию деформаций суставов
- Частое развитие системных проявлений
- Воспалительные изменения в крови
- Иммунологические нарушения (РФ, АЦП)
- Рентгенологические изменения в суставах: остеопороз эпифизов, эрозии (узуры), сужение суставных поверхностей



Системные проявления и вторичные осложнения ревматоидного артрита

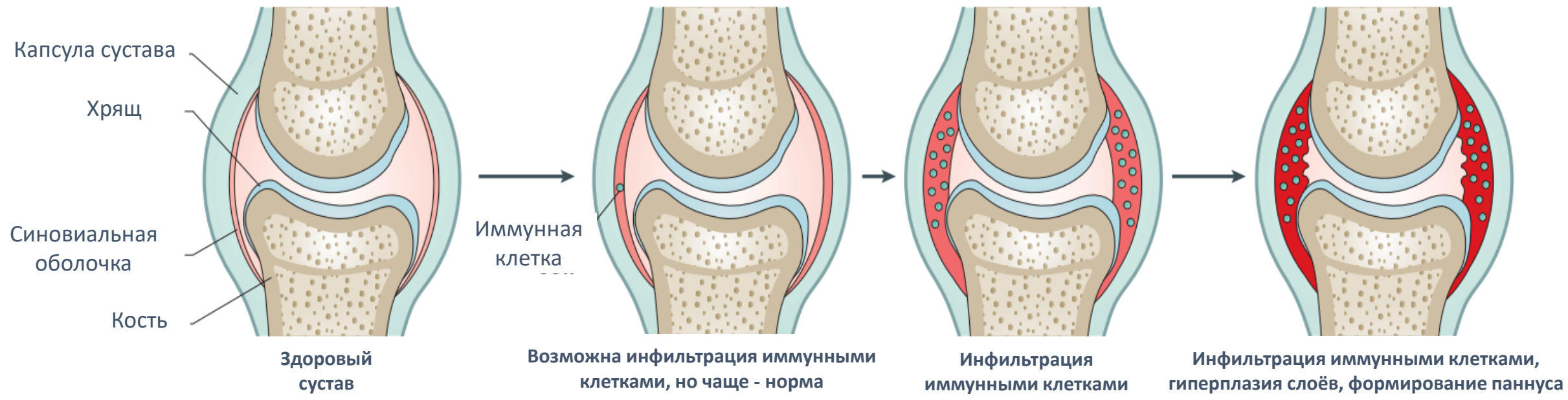
Внесуставные проявления ревматоидного артрита

- Ревматоидные узелки
- Кожный васкулит (язвенно-некротический, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)
- Нейропатия (мононеврит, полиневрит)
- Плеврит, перикардит
- Генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия
- Сухой синдром (синдром Шегрена), эписклерит
- Синдром Рейно

Ревматоидный артрит, осложнения

- Асептический остеонекроз
- Остеопороз (локальный, системный)
- Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, лучевого, большеберцового нервов)
- Генерализованная амиотрофия (кахексия)
- Вторичный амилоидоз
- Вторичный артроз
- Подвывих в атлanto-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника

Развитие и прогрессирование ревматоидного артрита



Классификационные критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR, 2010)

Диагноз
определенного
РА считать
верифицированным,
если сумма баллов
по 4 разделам
≥ 6 баллов

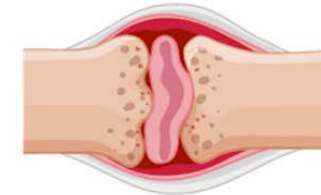
| Поражение суставов | 0-5 баллов |
|---|------------|
| 1 средний/крупный сустав | 0 |
| 2-10 средних/крупных сустава | 1 |
| 1-3 мелких сустава | 2 |
| 4-10 мелких суставов | 3 |
| более 10 мелких суставов | 5 |
| Серология | |
| РФ отр, АЦЦП отр | 0 |
| Один позитивный тест в низких титрах | 2 |
| Хотя бы один позитивный тест в высоких титрах | 3 |
| Длительность синовита | |
| Менее 6 недель | 0 |
| Более 6 недель | 1 |
| Острофазовые показатели | |
| нормальные СОЭ, СРБ | 0 |
| Повышенные СОЭ или СРП | 1 |



Здоровый сустав



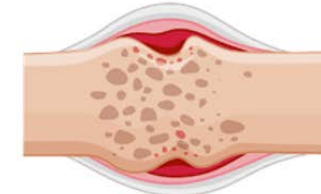
Синовит



Паннус



Фиброзный
анкилоз



Костный анкилоз

Стадии ревматоидного артрита

Наличие эрозий с использованием рентгенографии, возможно, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ): **неэрозивный и эрозивный РА**

Клинические стадии ревматоидного артрита:

Очень ранняя стадия:
длительность болезни < 6 месяцев

Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес. - 1 год

Развернутая стадия:
длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА

Поздняя стадия:
длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру в модификации):

1 стадия. Небольшой околоуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

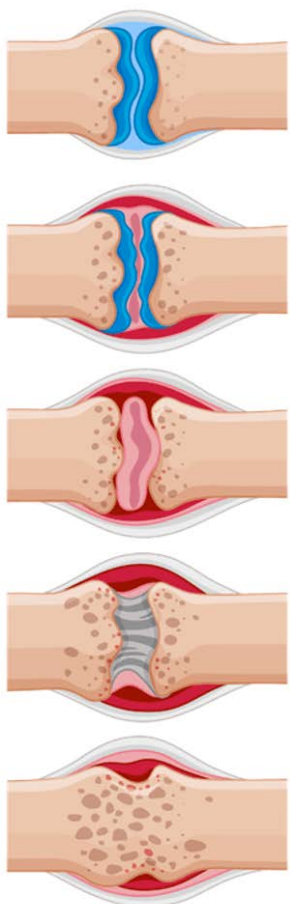
2 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Единичные эрозии суставных поверхностей (1-4). Небольшие деформации костей.

3 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии суставных поверхностей (5 и более). Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов.

4 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной (распространённый) остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов. Единичные (множественные) костные анкилозы. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей.

Функциональный класс:

I – полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность
II – сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена: непрофессиональная деятельность
III – сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность
IV – ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность



Начало заболевания/основные термины для понимания клиницистом



Ранний РА – длительность менее 12 месяцев (с момента появления симптомов болезни, а не постановки диагноза РА)

Развернутый РА – длительность более 12 месяцев, соответствующий классификационным критериям РА (ACR/EULAR, 2010 г)

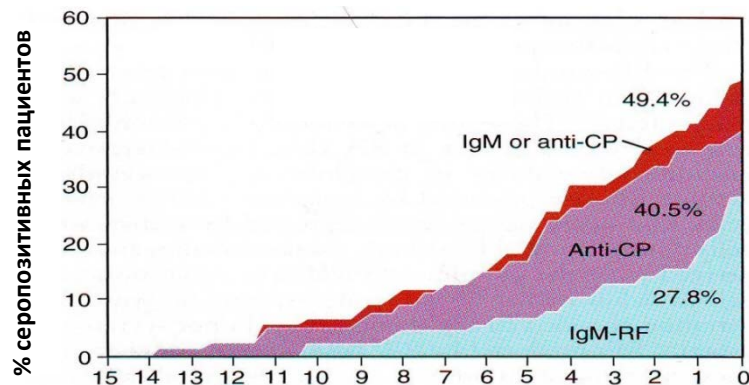
Клиническая ремиссия РА – отсутствие признаков активного воспаления, критерии ремиссии: – число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), С-реактивный белок (СРБ, мг/%) и общая оценка заболевания пациентом (ООЗП, по ВАШ) меньше или равно 1 или CDAI меньше или равно 2,8 (критерии ACR/EULAR, 2011 г)

Стойкая ремиссия РА - клиническая ремиссия длительностью 6 месяцев и более

Серологические маркеры заболевания (РФ и АЦЦП) отражают специфичность диагностики ревматоидного артрита

Ревматоидный фактор

- Обычно появляется в течение 1 года заболевания
- ~80% пациентов - серопозитивны по РФ (основной изотип - IgM)
- Ассоциируется с более быстрым и прогрессивным течением болезни с высокой частотой внесуставных проявлений
- РФ может выявляться при отсутствии РА – как проявление инфекционного воспаления, хронического вирусного гепатита, криоглобулинемического васкулита, других хронических заболеваний
- РФ может выявляться у 10-25% пациентов в возрасте 70 лет и старше
- РФ при РА отличается моноклональностью



Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

- Высокоспецифичны (специфичность >90%)
- Появление АЦЦП может предшествовать развитию прогрессирующего заболевания или увеличивать риск повреждения суставов

Серологические маркеры заболевания (РФ и АЦЦП) отражают специфичность диагностики РА:

- Они не связаны со степенью активности РА
- В течение заболевания может произойти сероконверсия
- Значимым для диагностики ≥ 3 ВГН
- РФ и АЦЦП >1 , но ≤ 3 ВГН + признаки воспалительного заболевания суставов требует наблюдения (повторное определение каждые 3 месяца)
- Некоторые опции терапии (абатацепт, ритуксимаб) являются предикторами успеха терапии именно у серопозитивных пациентов

Huizinga TW, Emery P, Westhovens R, et al. Rate of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor seroconversion in patients with undifferentiated arthritis or early rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Arthritis Rheum.* 2011;63(suppl.10): S872.
Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibody against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;48(10): 2741-9.
Чичасова НВ. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – роль при ревматоидном артрите и возможность сероконверсии: фокус на абатацепт. *Современная ревматология.* 2017;11(1):79–86.

Врач первичного звена должен уметь заподозрить дебют ревматоидного артрита и без промедления направить больного к ревматологу

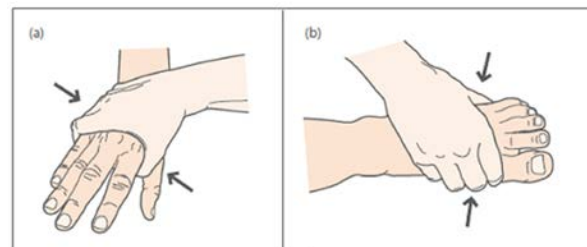
Определение артралгий, подозрительных на развитие РА (EULAR 2017)

5 параметров врач выясняет при сборе анамнеза

- недавнее начало симптомов (<1 года);
- локализация симптомов в мелких суставах (преимущественно симметрично);
- длительность утренней скованности ≥ 60 мин;
- наибольшая выраженность симптомов в утренние часы – воспалительный ритм боли;
- наличие 1 (рентгенологической) стадии относительно РА (отсутствие эрозий)

2 параметра врач выявляет при осмотре

- больной испытывает затруднения при сжатии кулака;
- положительный тест «поперечного сжатия» суставов кисти (стоп)



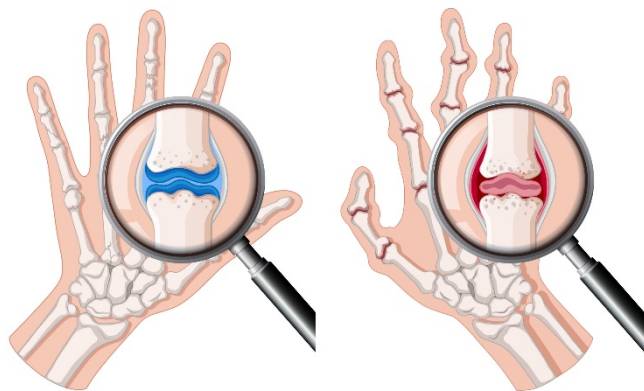
вероятность РА

- выявлено ≥ 4 параметров – вероятность РА **93,6%**
- выявлено ≥ 5 параметров – вероятность РА **100%**

Упрощённые критерии раннего ревматоидного артрита на этапе врача первичного звена

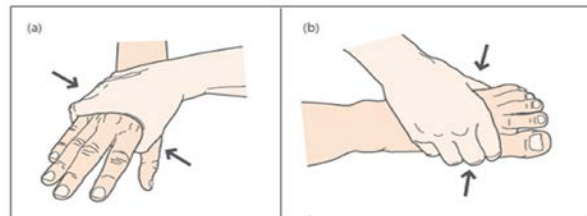
Определение артралгий, подозрительных на развитие РА (EULAR 2017)

Пациент с воспалением в суставах на приёме в поликлинике



Упрощенные критерии ревматоидного артрита

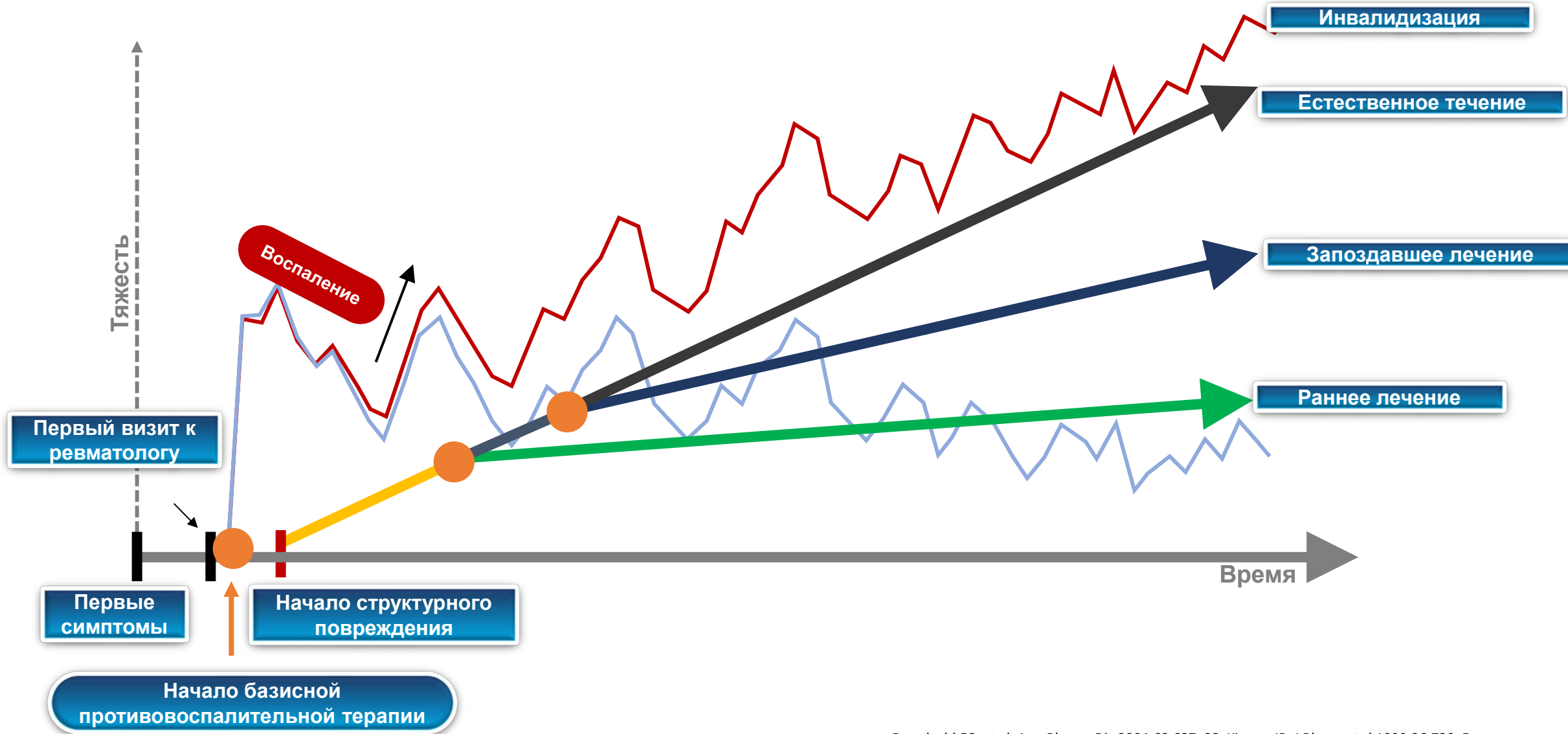
- ≥ 3 воспалённых суставов (мелкие суставы кистей и стоп)
- утренняя скованность
- положительный тест «поперечного сжатия» для пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов



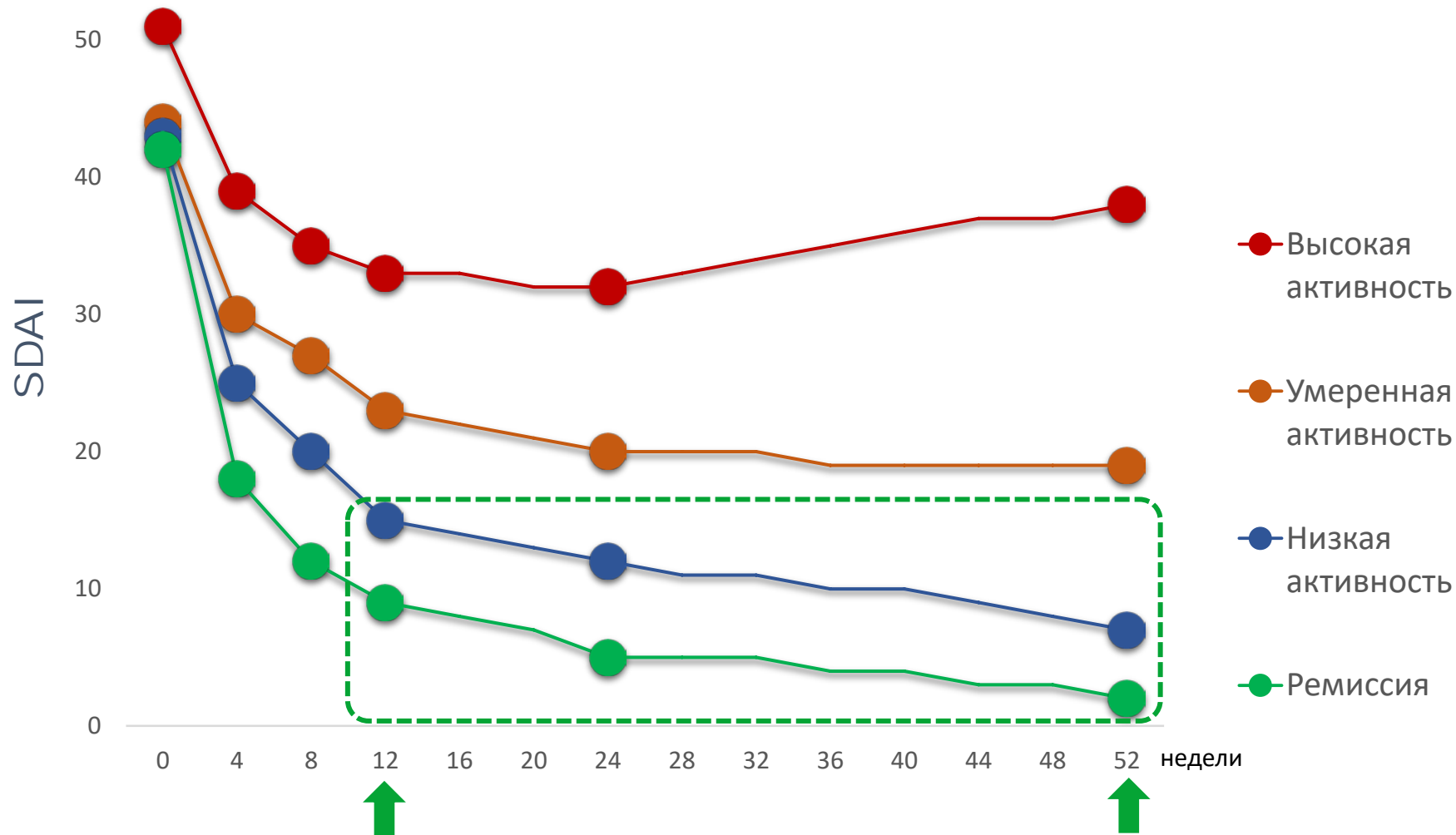
Консультация ревматолога (вероятность РА)

Классификационные критерии РА (ACR/EULAR) 2010

Раннее назначение эффективной терапии позволяет лучше контролировать активность ревматоидного артрита, предотвращая прогрессирование и инвалидизацию пациентов



50% улучшение SDAI в первые 3 месяца терапии – предиктор достижения ремиссии или низкой активности к концу 1 года лечения



SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности болезни

Формула для вычисления SDAI:

$SDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ + СРБ$

1) ООАВ и ООЗБ аппроксимируются к шкале от 0 до 10;

2) СРБ измеряется в мг/дл.

Активности воспаления при РА в зависимости от значений индекса SDAI:

- Ремиссия ≤ 3.3
- Низкая активность 3,3-11
- Умеренная активность 11,1-26
- Высокая активность > 26

Оценка эффективности терапии по индексу SDAI:

- Удовлетворительный эффект – снижение SDAI на 7 баллов
- Хороший эффект – снижение SDAI на 17 баллов

Классификационные критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR 2010)

Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0-5 баллов)

- 1 крупный сустав - 0
- 2-10 крупных суставов - 1
- 1-3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются) – 2
- 4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются) - 3
- > 10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав) - 5

Результаты лабораторных методов определения РФ и АЦЦП (0-3 балла) требуется положительный результат как минимум 1 метода)

- Отрицательные - 0
- Слабо положительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более, чем в 3 раза) - 2
- Высоко положительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы более чем в 3 раза) - 3

Результаты лабораторных методов определения "острофазовых" показателей (0-1 балл) требуется положительный результат как минимум 1 метода)

- Нормальные значения СОЭ и СРБ - 0
- Повышение СОЭ или СРБ - 1

Длительность артрита (0-1 балл)

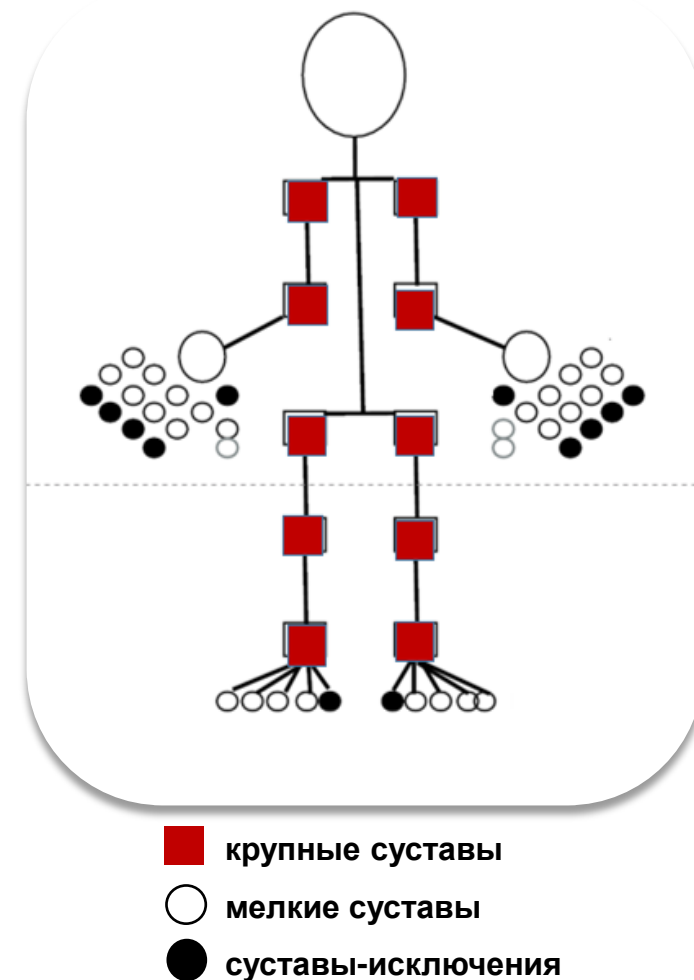
- < 6 недель - 0
- ≥ 6 недель - 1

➔ **Диагноз вероятного ревматоидного артрита ставится при ≥ 6 баллов (из 10 возможных)**

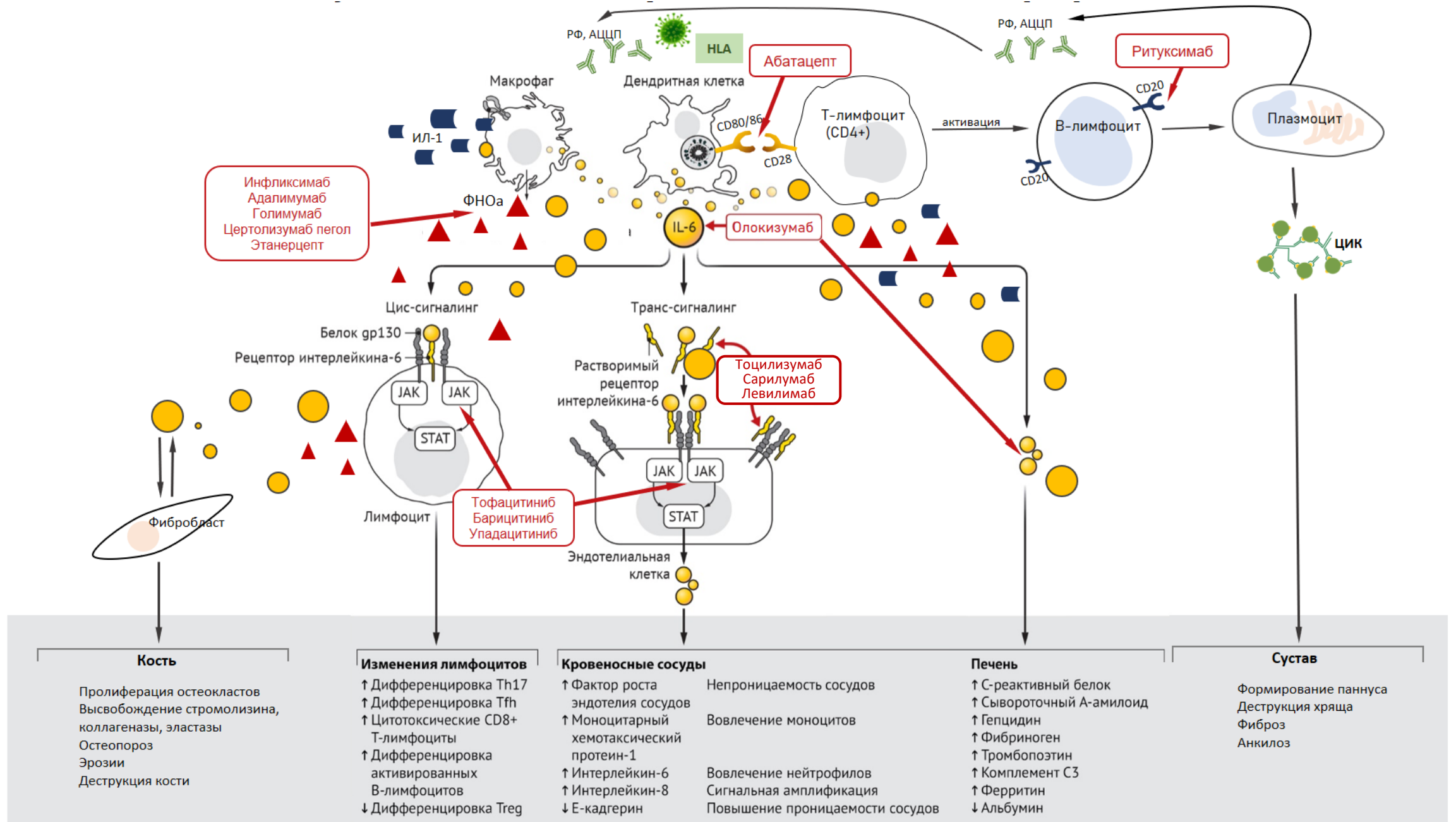
Воспалительный ритм боли при ревматоидном артрите



Диагноз-определяющие суставы и суставы исключения при РА



Иммунопатогенез ревматоидного артрита



Цитокины

Биологические функции цитокинов

Цитокины — группа гормоноподобных белков и пептидов — синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток, участвуют во взаимодействии между клетками и выполняют разнообразные биологические функции



Классификация цитокинов

| | Семейство | Цитокины, входящие в семейство |
|---|--|--|
| Цитокины влияющие на адаптивный иммунитет | Лиганды рецепторов с общей γ цепью Лиганды рецепторов с общей β (CD131) цепью ИЛ-2 β (CD122) Общие рецепторы | ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21 ИЛ-3, ИЛ-5, GM-CSF ИЛ-2, ИЛ-15 ИЛ-13 (ИЛ-13R–ИЛ-4R комплекс) |
| Провоспалительные цитокины | ИЛ-1 ИЛ-6 ФНОα | ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1ra, ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-36 α , ИЛ-36 β , ИЛ-36 γ , ИЛ-36Ra, ИЛ-37 and ИЛ-1Hy2 ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-31, CNTF, CT-1, LIF, OPN, OSM ФНО α , ФНО β , BAFF, APRIL |
| | ИЛ-17 Type I ИНФ Type II Type III ИНФ | ИЛ-17A-F, ИЛ-25 (ИЛ-17E) ИНФ α , ИНФ β , ИНФ ω , ИНФ κ , Limitin ИНФ γ ИНФ λ 1 (ИЛ-29), ИНФ λ 2 (ИЛ-28A), ИНФ λ 3 (ИЛ-28B) |
| Противовоспалительные цитокины | ИЛ-12 ИЛ-10 | ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-27, ИЛ-35 ИЛ-10, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24, ИЛ-26, ИЛ-28, ИЛ-29 |

ИЛ – интерлейкин, R – рецептор, ИНФ – интерферон, ФНО – фактор некроза опухолей, GM-CSF – гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор

Прогностические факторы прогрессии в ревматоидный артрит

Случайное обнаружение АЦЦП+ в популяции: 9% риск прогрессии

- РА у ближайших родственников: в 3-9 раз повышение риска
- 44% АЦЦП+ развивают воспалительный артрит в течение 2 лет

Вероятность РА:

- 30% риск при наличии воспалительного артрита
- 70% риск в течение 5 лет, если АЦЦП+ и РА у ближайших родственников

Предикторы прогрессирования воспалительного артрита в ревматоидный (90-95%):

- Женский пол
- Симметричное вовлечение верхних и нижних конечностей
- Длительная скованность в суставах
- Повышение С-реактивного белка
- Большое число болезненных и припухших суставов
- Ультразвуковые теносиновиты кистей

Какие задачи должна решать терапия пациентов с ревматоидным артритом?

1



Быстрое достижение ремиссии или низкой активности болезни - как целей терапии ревматоидного артрита

2



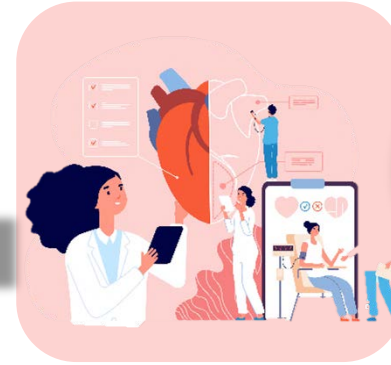
Предупреждение рентгенологического прогрессирования и деструкции суставов, сохранение функции

3



Улучшение физического и ментального состояния и качества жизни пациента с артритом

4



Контроль над коморбидными состояниями и предупреждение вторичных осложнений ревматоидного артрита

5



Максимальное снижение потребности, а лучше полная отмена ГКС и НПВП

6



Долгосрочное удержание на терапии без возникновения нежелательных явлений и иммуногенности

Лабораторные диагностические исследования



Для постановки диагноза

- Общий анализ крови развернутый + СОЭ
- С-реактивный белок
- РФ, АЦЦП
- Определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в сыворотке крови (уровня антител к Ro/SS-A и La/SS-B) рекомендуется всем пациентам с РА с подозрением на синдром Шегрена
- *Исследование синовиальной жидкости* (цитологическое исследование синовиальной жидкости, химических свойств, уровня белка) *рекомендуется в качестве дополнительного метода обследования всем пациентам с моноартритом и подозрением на РА с целью дифференциальной диагностики РА с микрокристаллическими или септическими артритами*

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита строится по принципу «Лечения до достижения цели» (“Treat-to-target” T2T)

Основные цели фармакотерапии ревматоидного артрита

- достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания*
- снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни и прогноз у пациентов *снижение активности РА на фоне лечения в течение первых 3-х месяцев, ассоциируется с развитием ремиссии, через 12-24 месяца



- активное назначение противовоспалительной терапии с момента установления диагноза («окно возможностей» до 12 месяцев с установления диагноза РА - «ранний ревматоидный артрит»)
- частый (как минимум каждые 3 месяца до достижения ремиссии, каждые 6 месяцев после достижения ремиссии) и объективный (с применением количественных методов) контроль за состоянием пациента
- своевременное изменение схемы лечения при отсутствии достаточного ответа на терапию вплоть до достижения цели

Стратегия терапии ревматоидного артрита до достижения цели (Т2Т)

Диагноз – ревматоидный артрит
Раннее начало терапии –
«окно возможностей» 6 мес до 1 года

БПВП (метотрексат до 25мг/нед) ±
ГКС «бридж-терапия» или короткий
курс при обострении РА

Рекомендуется проводить «пошаговую» (step-up) интенсификацию терапии до достижения цели – низкой активности или ремиссии РА (согласно стратегии Treat-to-target)

Цель*
через
3-6
мес

Нет
Добавить 2-ой БПВП (сульфасалазин или
лефлуномид) либо ГИБП или тсБПВП
(при факторах неблагоприятного прогноза)

РФ/АЦЦП, особенно высокие
титры, высокая активность РА,
ранние повреждения сустава,
неудача 2 и более БПВП

Да
Продолжить
терапию

Цель*
через
3-6
мес

Нет
Поменять на другой
ГИБП или тсБПВП

Максимально снизить дозу ГКС
< 7,5 мг до постепенной отмены

Да
Продолжить
терапию

Цель*
через
3-6
мес

Нет

Если ремиссия РА
> 12 месяцев

Снизить дозу и
постепенно отменить
ГИБП или тсБПВП

Снизить дозу и
постепенно
отменить БПВП

БПВП – базисный противовоспалительный препарат,
ГКС – глюкокортикостероиды,
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат,
тсБПВП – таргетный синтетический базисный
противовоспалительный препарат

Клинические рекомендации 2021 г лечение ревматоидного
артрита http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/250_2
Smolen JS, Landew RBM, Bijlsma JWJ, et al. Ann Rheum Dis
doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655

Возможности терапии ревматоидного артрита

Противоревматические болезнь-модифицирующие препараты

Синтетические

Стандартные (БПВП)

Метотрексат
Гидрохлорохин
Сульфасалазин
Лефлуномид

Таргетные (тс-БПВП)

Ингибиторы янус-киназ:
Тофацитиниб (все JAK)
Барицитиниб (JAK1,2)
Упадацитиниб (JAK1)

EULAR2022

Биологические (Генно-инженерные – ГИБП)

и-ФНО

Ингибиторы ФНО:
Инфликсимаб
Адалимумаб
Голимумаб
Цертолизумаб пегол
Этанерцепт

и-ИЛ6

Ингибиторы ИЛ-6:
Олокизумаб
Тоцилизумаб
Сарилумаб
Левилимаб

Анти CD-20

Ритуксимаб

Ингибция костимуляции Т-лимфоцитов

Абатацепт

Антагонист рецептора ИЛ-1

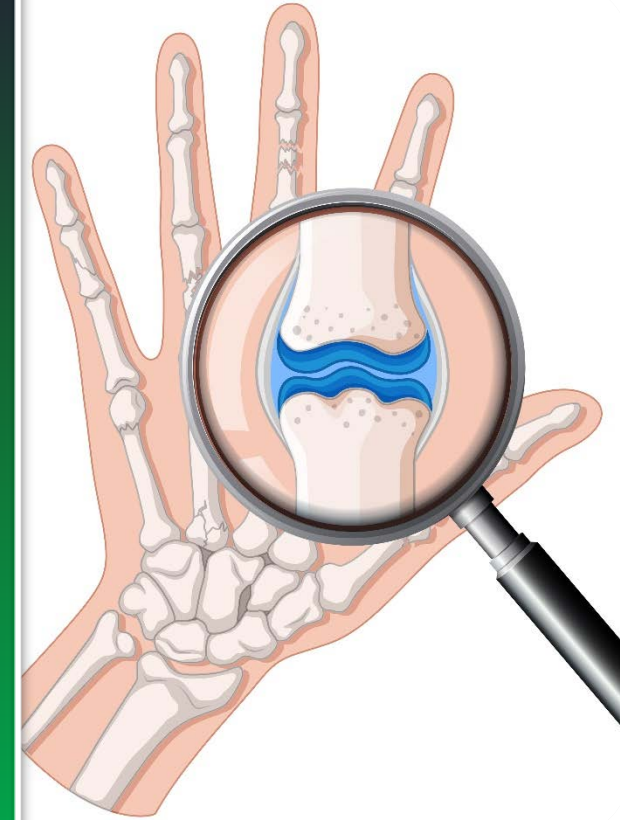
Анакинра

Два наиболее многочисленных класса ГИБП

- **Снижение дозы и отмена ГК** должны быть так быстро, как только возможно – **во всех Клинических рекомендациях!**
- При устойчивой ремиссии рассматривается снижение дозы и отмена ГИБП/тсБПВП/БПВП, но **ГК – в первую очередь**
- В клинических рекомендациях (EULAR, ACR, APP) ГИБП и тсБПВП назначаются при неэффективности и плохой переносимости БПВП
- Все **ГИБП и тсБПВП** обладают **примерно сходной эффективностью и переносимостью**
- Выбор препарата осуществляется исходя из **коморбидного профиля пациента и особенностей течения заболевания**
- **JAK-ингибиторы** могут быть рекомендованы пациентам **без факторов риска сердечно-сосудистых или онкологических заболеваний**
- При непереносимости БПВП возможна монотерапия **иИЛ-6** или **иJAK**
- Если один **иФНОа** или **иИЛ-6** неэффективен, пациенты могут получать **другой иФНОа** или **иИЛ-6** (обновление рекомендации 10 EULAR2022)

Ремиссия при ревматоидном артрите ассоциирована со следующими факторами

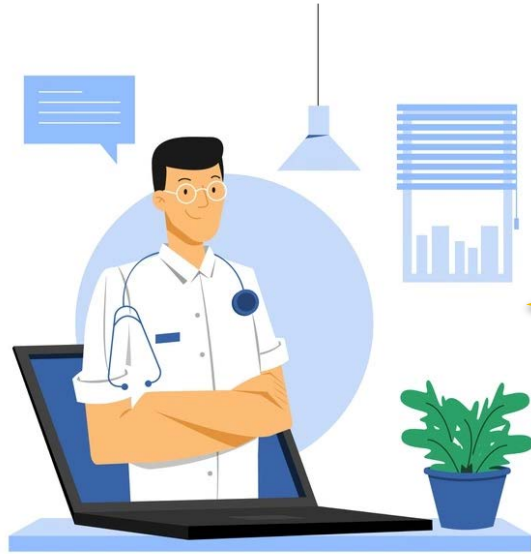
- Ремиссия при РА ассоциируется с отсутствием структурных изменений, отсутствием использования ГКС и коротким анамнезом болезни (1)
- Успех терапии и ремиссия через 1 год терапии была ассоциирована с ранним (в течение 3 месяцев) назначением БПВП (2)
- Радиологическая прогрессия наблюдалась у тех у кого исходно был эрозии, и напротив ее торможение было отмечено у пациентов у которых было вовлечено меньше 10 суставов исходно (2)
- Функциональная нестабильность и высокий HAQ-DI был ассоциирован с исходно высоким этим показателем, женским полом, статусом курильщика и уровнем СОЭ выше 15 (2,3)
- Серонегативность связана с более медленной прогрессией и лучшими исходами РА (4,5)
- Переключение на препараты не и-ФНО эффективнее после первой неудачи и-ФНО, чем снова на группу и-ФНО (6)
- В реальной клинической практике, через 1 год наблюдения, 43% пациентов не достигает целей терапии, в то же время только ~20% из них начинают терапию ГИБП или переключаются с неэффективного. Мужской пол, молодой возраст, низкий индекс HAQ, ИМТ и индекс коморбидности являются доказанными факторами достижения низкой активности РА, а использование ГКС и ≥ 2 ГИБП в анамнезе - предикторы неблагоприятного прогноза (7,8).



1. Sung YK, Yoshida K, Prince FHM, Frits ML, Cho SK, Choe JY, Lee HS, Lee J, Lee SS, Yoo DH, Helfgott SM, Shadick NA, Weinblatt ME, Solomon DH, Bae SC. Prevalence and predictors for sustained remission in rheumatoid arthritis. PLoS One. 2019 Apr 19;14(4):e0214981. doi: 10.1371/journal.pone.0214981. Erratum in: PLoS One. 2019 Aug 14;14(8):e0221314. PMID: 31002669; PMCID: PMC6474583.
2. Lukas C, Mary J, Debandt M, Daien C, Morel J, Cantagrel A, Fautrel B, Combe B. Predictors of good response to conventional synthetic DMARDs in early seronegative rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. Arthritis Res Ther. 2019 Nov 15;21(1):243. doi: 10.1186/s13075-019-2020-x. PMID: 31730497; PMCID: PMC6858774.
3. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). Maska L, Anderson J, Michaud K Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Nov; 63 Suppl 11():S4-13.
4. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C Rheumatol Int. 2015 Oct; 35(10):1693-9.
5. Rheumatoid factor as predictor of response to treatment with anti-TNF alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis: Results of a cohort study. Santos-Moreno P, Sánchez G, Castro C Medicine (Baltimore). 2019 Feb; 98(5):e14181.
6. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Sousa-Neves J, Duarte AC, Lopes C, Valido A, Dinis J, Freitas J, Santiago M, Ferreira R, Ganhão S, Miranda L, Peixoto D, Teixeira F, Alcino S, Afonso C, Santos MJ. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. Acta Reumatol Port. 2019 Apr-Jun;44(2):103-113. English. PMID: 31243259.
7. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, Drosos A, Papalopoulos I, Sidiropoulos P, Tsatsani P, Gazi S, Pantazi L, Boki KA, Katsimbri P, Boumpas D, Fragkiadaki K, Tektonidou M, Sfakakis PP, Karagianni K, Sakkas LI, Grika EP, Vlachoyiannopoulos PG, Evangelatos G, Iliopoulos A, Dimitroulas T, Garyfallos A, Melissaropoulos K, Georgiou P, Areti M, Georganas C, Vounotrypidis P, Kitas GD, Vassilopoulos D. Treatment patterns and achievement of the treat-to-target goals in a real-life rheumatoid arthritis patient cohort: data from 1317 patients. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020 Sep 28;12:1759720X20937132. doi: 10.1177/1759720X20937132. PMID: 33062066; PMCID: PMC7534096.
8. Klein SL, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. Biol Sex Differ. 2020 May 4;11(1):24. doi: 10.1186/s13293-020-00301-y. PMID: 32366281; PMCID: PMC7197158.

Взаимодействие врач - пациент

Принципы



Врач

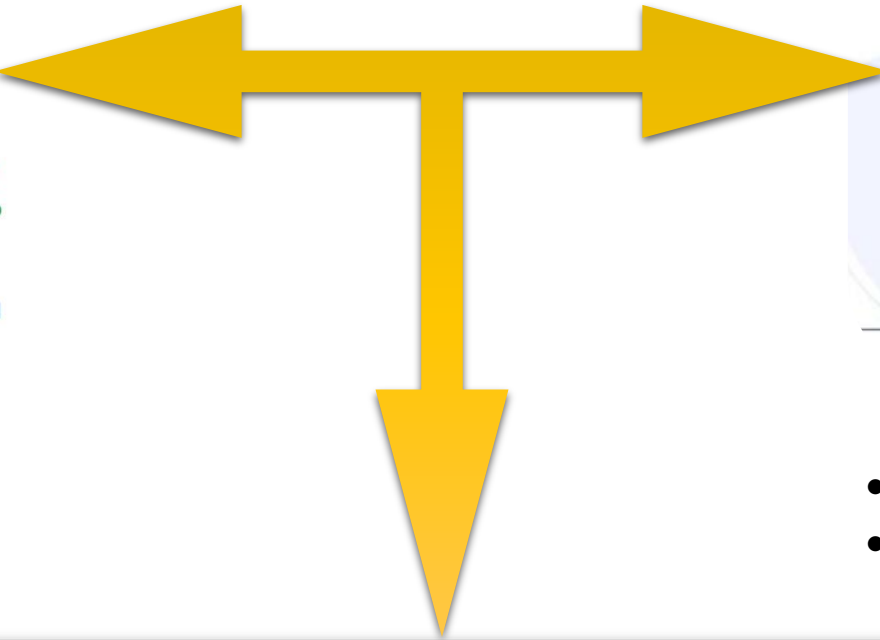
- Компетентный клиницист

Действия



Пациент

- Пациент как уникальная личность
- Подход к пациенту исходя из биопсихологических перспектив



Информирование и обучение пациента с РА

- Вовлеченность пациента и участие в процессе принятия решений.
- Расширение прав и возможностей пациента.
- Вовлечение семьи и друзей.
- Физическая и эмоциональная поддержка.

Что важно врачу и пациенту?

Индексы, используемые ревматологами:



- ACR 20,50,70
- DAS28-СРБ(СОЭ)
- SDAI
- CDAI
- Boolean remission (ЧПС ≤ 1 , ЧБС ≤ 1 , СРБ ≤ 1 мг/дл, ООЗБ ≤ 1)
- функциональная недостаточность по индексу **HAQ-DI** (от 0 до 3 баллов)

Исходы, сообщаемые пациентами (PROs):



- функциональная недостаточность по индексу **HAQ-DI** (от 0 до 3 баллов)
- общая оценка активности заболевания пациентом (**ООАЗП; Patient's Global Assessment of Disease Activity, PtGA**) (от 0 до 100 мм) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)
- общая **оценка боли по ВАШ** (от 0 до 100 мм)
- усталость по шкале **FACIT Fatigue** (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) (от 0 до 52 баллов)
- качество жизни по **опроснику EQ-5D** (European Quality of Life- Five-Dimension Questionnaire)
- **физический и психический компонент шкалы SF-36**, включающий физическое функционирование, влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей), интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненную активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциями и психическое здоровье

Для улучшения прогноза течения РА необходимо стремиться к достижению самых строгих критериев

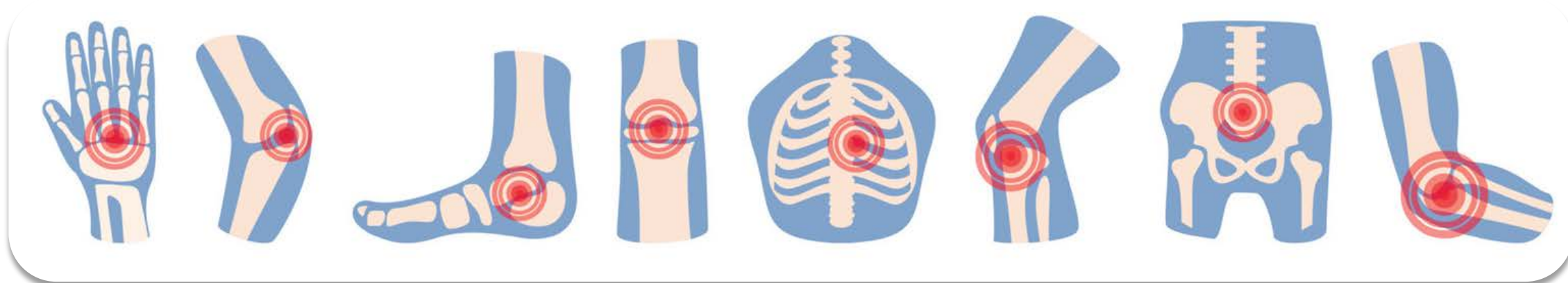


Уровни ремиссии у пациентов РА различаются при оценке по различным индексам:

Булеановская ремиссия $>$
CDAI \sim SDAI $>$
DAS28

Оценка индексов активности заболевания

| Индексы активности | Высокая активность | Умеренная активность | Низкая активность | Ремиссия |
|--------------------|--------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| DAS28(СРБ) | > 5,1 | > 3,2 < 5,1 | > 2,6 < 3,2 | ≤ 2,6 |
| CDAI | > 22 | >10 < 22 | > 2.8 < 10 | ≤ 2.8 |
| SDAI | > 26 | > 11,1 < 26 | > 3,3 < 11 | ≤ 3.3 |
| Boolean | | | | ЧБС, ЧПС, ОАЗП ≤ 1 |



Сравнительная эффективность ГИБП в терапии ревматоидного артрита

| РА | MT-наивные | | ГИБП-наивные | | Опыт иФНОа | |
|-------|------------|--------|--------------|--------|------------|-------|
| | ACR20 | ACR70 | ACR20 | ACR70 | ACR20 | ACR70 |
| иФНОа | Green | Orange | Yellow | Orange | Orange | Red |
| ТЦЗ | Green | Orange | Yellow | Orange | Yellow | Red |
| АБЦ | Green | Orange | Yellow | Orange | Yellow | Red |
| РИТ | Green | Orange | Yellow | Orange | Yellow | Red |
| MT | Yellow | Orange | Grey | Grey | Grey | Grey |

Доля пациентов, достигших ответа по критериям ACR

Green > 70-100%

Yellow >50-70%

Orange >20-50%

Red 10-20%

Brown < 10%

Grey Нет данных

Эффективность всех ГИБП при РА сопоставима^{1,2}:

- выше при назначении на ранних стадиях
- уменьшается с увеличением опыта применения лекарственных препаратов

РА – ревматоидный артрит
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 РИТ – ритуксимаб
 АБЦ – абатацепт
 ТОЦ – тоцилизумаб
 и-ФНО – ингибиторы ФНО альфа
 АДА – адалимумаб
 ГОЛ – голимумаб
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 МТ – метотрексат

Лабораторные диагностические исследования

Для оценки безопасности перед назначением терапии
и на фоне лечения, оценки эффективности терапии

- общий анализ крови развернутый с лейкоформулой + СОЭ + СРБ не реже 1 раза в 3 месяца до достижения ремиссии/низкого уровня активности РА. После достижения ремиссии/низкого уровня активности РА - не реже 1 раза в 6 месяцев
- общий анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический;
- перед назначением ингибиторов ИЛ6 и ингибиторов JAK-киназ анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ) дополнительно
- определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови;
- определение антител к вирусу гепатита С в крови;
- определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1,2 в крови;
- Внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном (реакция Манту или диаскин-тест, или квантифероновый тест (QuantiFERON) или Т-спот (T-SPOT®.TB)) всем пациентам с РА перед назначением и каждые 6 мес. на фоне лечения ГИБП и тсБВП + рентгенография легких + консультация врача-фтизиатра
- Исследование уровня хорионического гонадотропина рекомендуется проводить женщинам фертильного возраста с РА перед назначением противоревматических препаратов
- Перед назначением ритуксимаба рекомендуется исследовать уровень иммуноглобулина А, М и G в крови для оценки риска иммунодефицитных состояний

Каких пациентов следует рассмотреть для получения генно-инженерной биологической терапии?

Пациенты, у которых в течение 3-6 месяцев не удается достичь ремиссии или низкой активности на БПВП (индекс DAS28 > 3,2)

Пациенты, имеющие коморбидные заболевания, увеличивающие риски неблагоприятных исходов: СД, АГ, ССЗ, ХОБЛ, ХБП

Пациенты, получающие глюкокортикоиды, особенно в дозе свыше 5 мг/сут более 3-6 месяцев



Пациенты, имеющие системные проявления РА: анемия, остеопороз, утомляемость, депрессия или нарушения настроения

Пациенты, имеющие нежелательные реакции, непереносимость метотрексата и других БПВП

Пациенты, с высокой неконтролируемой лабораторной активностью (высокие СОЭ, СРБ, др. белки острой фазы)

Назначение ГИБП и тсБПВП должно осуществляться с учетом коморбидного статуса пациента и рисков развития нежелательных явлений

| Обследования | и-ФНО | Ритуксимаб | Абатацепт | и-ИЛ6 | тсБПВП |
|---|-------|------------|-----------|-------|--------|
| ЭХО-КГ (застойная сердечная недостаточность) | | | | | |
| Колоноскопия (дивертикулит) | | | | | |
| Уровень иммуноглобулинов | | | | | |
| Печеночные пробы (АЛТ, АСТ) | | | | | |
| Туберкулез (диаскин, квантифероновый тест, рентгенография легких, закл.фтизиатра) | | | | | |
| Вирусный гепатит (определение АГ и АТ к вирусу гепатита В) | | | | | |
| КТ легких (интерстициальные заболевания легких) | | | | | |
| МРТ головного мозга с контрастированием (нейродегенеративные заболевания) | | | | | |

Что влияет на выбор терапии для пациентов с ревматоидным артритом? (1)

Факторы, относящиеся к заболеванию РА

- ✓ Дебют заболевания
- ✓ Тяжесть заболевания
- ✓ Факторы неблагоприятного прогноза
- ✓ Предшествующая терапия
- ✓ Линия биологической терапии
- ✓ Серологический статус (АЦЦП, РФ)
- ✓ Генетические факторы

Факторы, относящиеся к пациенту

- ✓ Коморбидные состояния
- ✓ Латентный туберкулез
- ✓ Возраст, вес, пол пациента
- ✓ Планирование беременности
- ✓ Предпочтения пациента
- ✓ Удаленность места жительства



Что влияет на выбор терапии для пациентов с ревматоидным артритом? (2)

Факторы относящиеся к препарату

- ✓ Группа и механизм действия
- ✓ Режим дозирования препарата
- ✓ Способ введения
- ✓ Класс-специфические нежелательные явления
- ✓ Иммуногенность
- ✓ Условия хранения
- ✓ Наличие в льготных списках

Прочие факторы

- ✓ Возможности медицинского обеспечения и сопровождения
- ✓ Квалификация специалистов
- ✓ Экономический
- ✓ Административный
- ✓ COVID-19



Персонализированный подход в терапии пациента с ревматоидным артритом

Факторы принятия решений о выборе терапии ревматоидного артрита и при переключении

- Переключение необходимо осуществлять с учетом механизма действия препарата, течения РА у конкретного пациента и его коморбидного статуса
- Смена терапии должна осуществляться на препарат эффективный для данного пациента и с наиболее благоприятным профилем безопасности

| Факторы принятия решений | иФНО-альфа | и-янус-киназ | иИЛ-6 | антиCD-20 | и-костим Т-л |
|--|---------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Монотерапия | нейтрально | предпочтительно | Определенно рекомендовано | нейтрально | нейтрально |
| Минимизация полипрагмазии | нейтрально | предпочтительно | предпочтительно | Определенно рекомендовано | нейтрально |
| Беременность (или планирование)/лактация | Определенно рекомендовано | Противопоказано | Противопоказано | Противопоказано | Противопоказано |
| РФ-позитивность | нейтрально | Нет данных | предпочтительно | Определенно рекомендовано | нейтрально |
| АЦЦП-позитивность | нейтрально | Нет данных | нейтрально | предпочтительно | предпочтительно |
| Иммуно-опосредованные воспалительные заболевания | Определенно рекомендовано | предпочтительно | нейтрально | предпочтительно | нейтрально |
| Васкулиты | С осторожностью | нейтрально | предпочтительно | Определенно рекомендовано | нейтрально |
| Увеиты | Определенно рекомендовано | предпочтительно | нейтрально | предпочтительно | нейтрально |
| Значимые сердечно-сосудистые события | предпочтительно | С осторожностью | предпочтительно | нейтрально | предпочтительно |
| Кардиоваскулярная смертность | предпочтительно | С осторожностью | предпочтительно | нейтрально | предпочтительно |
| Венозные тромбозы/тромбоэмболии | нейтрально | С осторожностью | нейтрально | нейтрально | нейтрально |
| Сердечная недостаточность | С осторожностью | нейтрально | нейтрально | нейтрально | нейтрально |
| Анемия | предпочтительно | нейтрально | Определенно рекомендовано | нейтрально | нейтрально |
| Сахарный диабет тип 2 | нейтрально | нейтрально | предпочтительно | нейтрально | нейтрально |
| Рецидивирующий опоясывающий герпес | С осторожностью | Противопоказано | нейтрально | нейтрально | нейтрально |
| Латентный туберкулёз | С осторожностью | нейтрально | нейтрально | нейтрально | нейтрально |
| Хронические инфекции персистирующие | С осторожностью | С осторожностью | С осторожностью | С осторожностью | С осторожностью |
| Гематологические опухоли | нейтрально | нейтрально | нейтрально | Определенно рекомендовано | нейтрально |
| Солидные опухоли (искл.меланому) | нейтрально | Противопоказано | нейтрально | нейтрально | С осторожностью |
| Интерстициальное поражение лёгких | С осторожностью | С осторожностью | предпочтительно | Определенно рекомендовано | Определенно рекомендовано |
| Боль | нейтрально | предпочтительно | предпочтительно | нейтрально | нейтрально |
| Риск перфорации ЖКТ/дивертикулит | нейтрально | Противопоказано | Противопоказано | нейтрально | нейтрально |
| Узелки ревматические | нейтрально | нейтрально | предпочтительно | Определенно рекомендовано | нейтрально |
| Демиелинизирующие заболевания | С осторожностью | нейтрально | нейтрально | Определенно рекомендовано | нейтрально |

□ Нет данных
■ нейтрально
■ предпочтительно
■ Определенно рекомендовано
■ С осторожностью
■ Противопоказано

Реалии сегодняшнего дня ставят перед нами вопрос о механизмах административного переключения на биосимиляры или молекулы российского производства

С какими проблемами можно столкнуться:

- Нежелание пациента (возможно другой режим дозирования, введения, другая упаковка)
- Сообщаемые субъективные «нежелательные явления», которые на самом деле отсутствуют
- Потенциальный эффект ноцебо (влияние негативных ожиданий на эффективность терапии)
- Возрастание иммуногенности и вторичной неэффективности
- Снижение приверженности пациентов

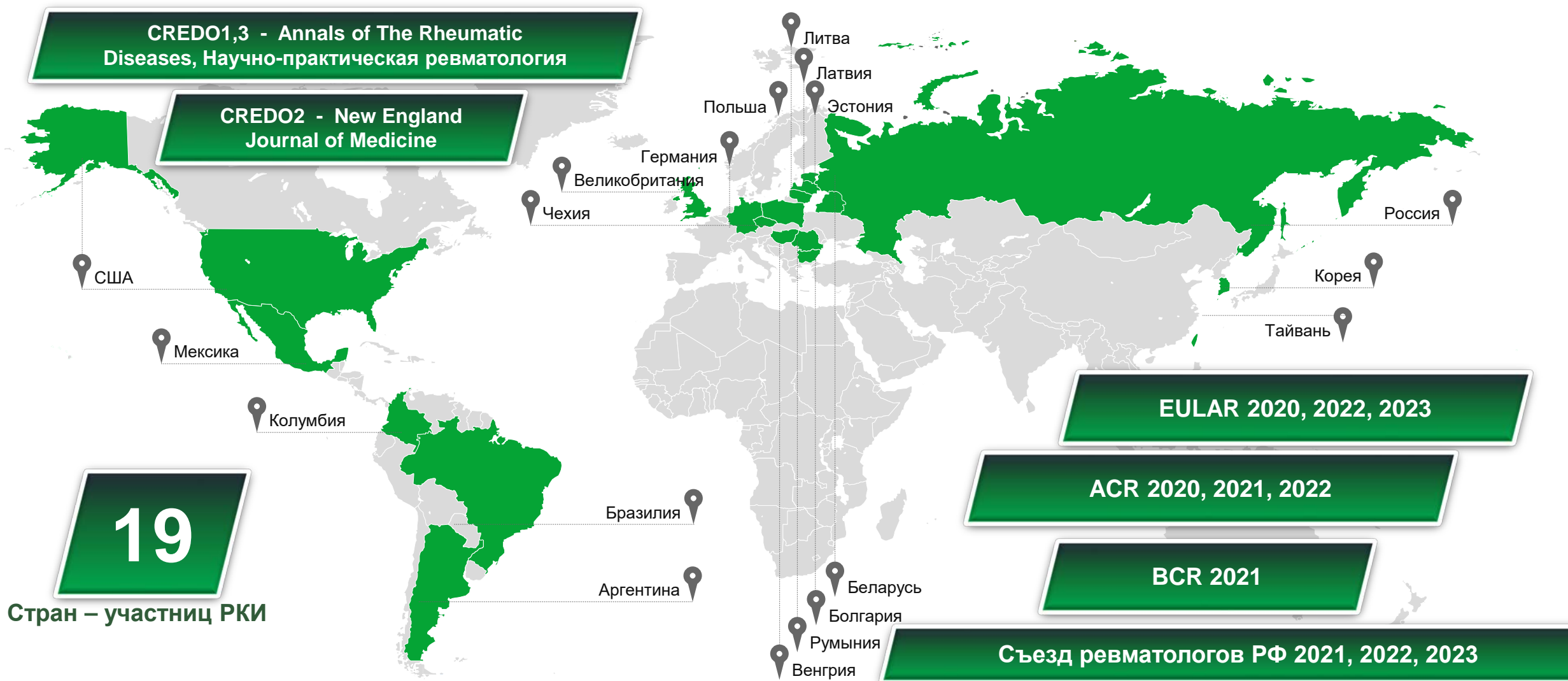


Стратегии

- ✓ Врач должен в полной мере владеть данными о препарате, на который собирается переключить пациента
- ✓ Стратегия улучшения коммуникации между врачом и пациентом – «One voice» - один голос
- ✓ Стараться избегать навязывания негативных ожиданий во время процесса информированного согласия, процедурной информации и последующих оценок



Широкая география РКИ ||| фазы: экспозиция 3000 пациенто-лет Результаты доложены на ведущих мероприятиях мира и опубликованы в наиболее авторитетных медицинских журналах

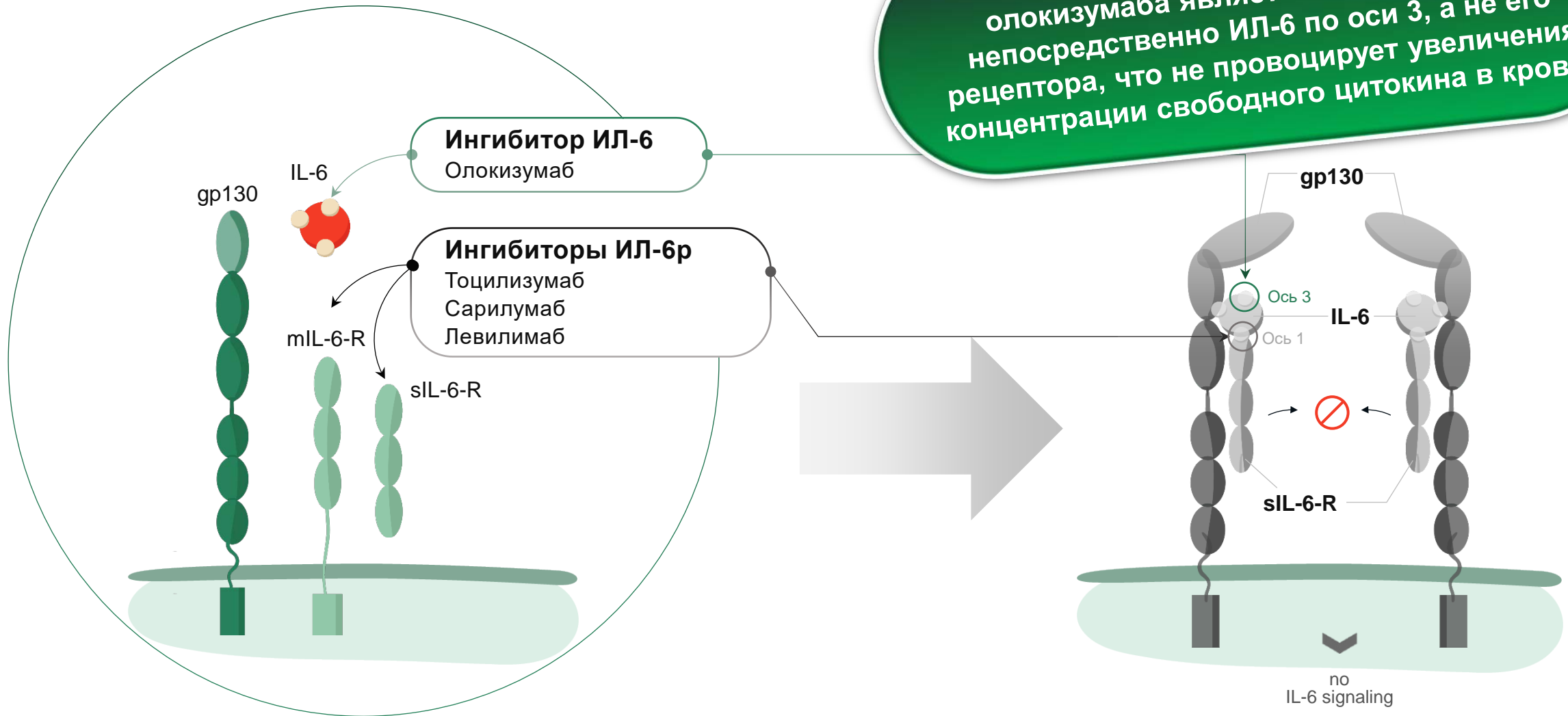


РКИ – рандомизированные клинические исследования, EULAR – Европейская ревматологическая лига, ACR - американская ассоциация ревматологов BCR – Британский колледж ревматологов

1. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, Maslyanskiy AL, Samsonov M, Stoilov R, Zonova EV, Genovese M. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. Ann Rheum Dis. 2021 Aug 3;annrheumdis-2021-219876. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876. Epub ahead of print. PMID: 34344706. 2. Smolen, Josef S et al. "Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis." The New England journal of medicine vol. 387,8 (2022): 715-726. doi:10.1056/NEJMoa2201302 3. Feist, Eugen et al. "Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study." Annals of the rheumatic diseases vol. 81,12 (2022): 1661-1668. doi:10.1136/ard-2022-222630 4. E. Nasonov, E. Feist, M. Luggen, et al. The impact of comorbidities on the efficacy of il-6 inhibitor olokizumab compared to adalimumab // Poster 0315 ACR2022 Nov10-14

Различные точки приложения и-ИЛ-6Р и олокизумаба

Особенностью механизма действия олокизумаба является блокирование непосредственно ИЛ-6 по оси 3, а не его рецептора, что не провоцирует увеличения концентрации свободного цитокина в крови



Олоклизумаб доказал свою эффективность и безопасность в клинической программе CREDO, включившей в себя 2444 пациента с длительностью наблюдения до 2,5 лет

| РКИ | CREDO 1 | CREDO 2 | CREDO 3 |
|--|---|--|---|
| Объем Группа | 428 пациентов MT-неотвечники R (1:1:1) | 1648 пациентов MT-неотвечники R (2:2:2:1) активный контроль – адалимумаб | 368 пациентов иФНО-а неотвечники R (2:2:1) |
| Длительность | 24 недели | 24 недели | 24 недели |
| Первичные конечные точки (12 нед) | ACR20 – 70,4% | ACR20 – 71,4% | ACR20 – 59,6% |
| Вторичные конечные точки (12,24 нед) | ACR50 DAS28<3,2 CDAI≤2,8 HAQ-DI | ACR50 DAS28<3,2 CDAI≤2,8 HAQ-DI | ACR50 DAS28<3,2 CDAI≤2,8 HAQ-DI |

Результаты по всем конечным точкам были достигнуты и статистически значимо превосходили плацебо, а в CREDO2 были сопоставимы с активным контролем

CREDO 4 – 96% пациентов продолжили терапию

- Длительное (до 82 недель наблюдения) удержание пациентов на терапии и сохранение достигнутого ответа по основным показателям эффективности
- Отсутствие новых сигналов по безопасности по сравнению с другими препаратами класса иИЛ-6
- Низкая иммуногенность олоклизумаба на протяжении всего периода наблюдения

**81,2 % пациентов продолжили терапию и наблюдение
126 недель в рамках клинической программы CREDO**

РКИ – рандомизированные клинические исследования, ACR – американская ассоциация ревматологов, MT – метотрексат, иФНОа – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, R-рандомизация,

DAS28 – индекс активности, рассчитываемый из 28 суставов, CDAI – клинический индекс активности ревматоидного артрита, HAQ-DI – оценка качества жизни пациента

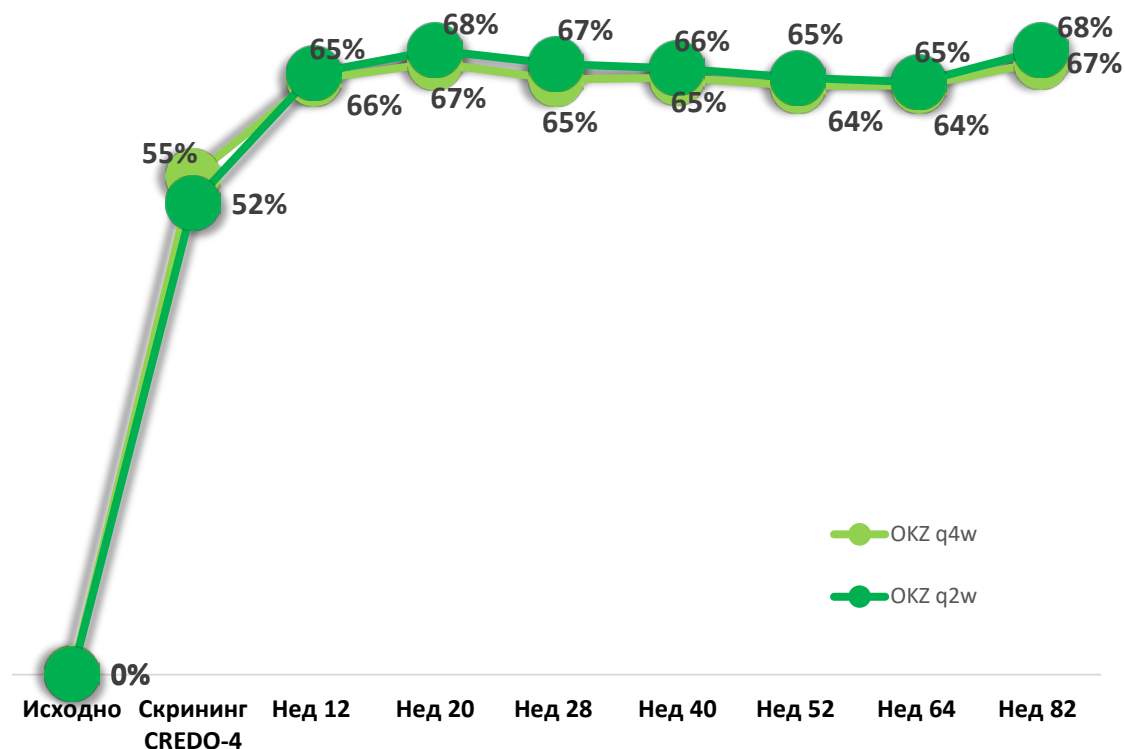
1. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, Maslyanskiy AL, Samsonov M, Stoilov R, Zonova EV, Genovese M. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. Ann Rheum Dis. 2021 Aug 3;annrheumdis-2021-219876. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876. Epub ahead of print. PMID: 34344706. 2. Smolen, Josef S et al. "Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis." The New England journal of medicine vol. 387,8 (2022): 715-726. doi:10.1056/NEJMoa2201302 3. Feist, Eugen et al. "Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study." Annals of the rheumatic diseases vol. 81,12 (2022): 1661-1668. doi:10.1136/ard-2022-222630 4. E. Nasonov, E. Feist, M. Luggen, et al. The impact of comorbidities on the efficacy of il-6 inhibitor olokizumab compared to adalimumab // Poster 0315 ACR2022 Nov10-14

Долгосрочная терапия олокизумабом по данным CREDO4 обеспечивает контроль над ревматоидным артритом

2/3

Пациентов сохраняли низкую активность РА в течение более 1,5 лет

DAS28-CPB < 3.2



Блокаторы ИЛ-6 способны помочь широкому кругу пациентов с РА в достижении целей терапии



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЛОКИЗУМАБА НЕ ЗАВИСИТ ОТ:

*Пола и возраста
Статуса курения
Индекса массы тела
Серопозитивности (РФ/АЦЦП)
Индекса коморбидности пациента*

Предикторы эффективности иФНОа:

- мужской пол /некурящие
- серонегативный РА
- низкий ИМТ
- низкий индекс коморбидности
- предпочтительны при псориазе, увеитах* и ВЗК>(*кроме этанерцепта)
- имеют высокую иммуногенность

Препарат быстро и эффективно работает для разных групп пациентов: бионаивные/после других ГИБП, с высокой степенью активности, с системными проявлениями (анемия, остеопороз, депрессия, усталость), с вторичными осложнениями ревматоидного артрита, с коморбидной патологией (сердечно-сосудистые заболевания, диабет)

Предикторы эффективности антиCD20 и антиCD80/86:

- женский пол /некурящие
- серопозитивный РА
- эффект отсроченный
- проблема с инфекционной безопасностью для ритуксимаба



Заключение

Иммунопатогенез ревматоидного артрита требует своевременного и быстрого реагирования для назначения ранней терапии и улучшения исходов заболевания, предотвращения инвалидизации и улучшения качества жизни пациентов

ГИБТ нацелена на раннее и эффективное достижение целей терапии ревматоидного артрита согласно стратегии Treat-to-Target

Подбор опций терапии необходимо осуществлять с учетом коморбидного статуса пациента и других персональных факторов, обуславливающих эффективность, безопасность и приверженность к лечению для конкретного пациента

Олокизумаб – прямой ингибитор ИЛ-6, обладающий уникальным механизмом действия с удобным режимом дозирования, способен достигать современных целей лечения ревматоидного артрита и длительно удерживать пациентов на терапии