

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ТЕРАПИЈА НА РЕВМАТОИДЕН АРТРИТИС СО ЛЕКОВИ

Член 1

Со ова упатство се пропишува практикувањето на на медицина заснована на докази при терапијата на ревматоиден артритис со лекови.

Член 2

Начинот на терапијата на ревматоиден артритис со лекови е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на терапија на ревматоиден артритис со лекови, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на терапијата, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2906/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ТЕРАПИЈА НА РЕВМАТОИДЕН АРТРИТИС СО ЛЕКОВИ

МБД Упатство
20.11.2009

- Основни податоци
- Основни правила
- Избор на антиревматски лекови кои ја модифицираат болеста (DMARD)¹
- Лабораториски тестови за проценка на сигурноста на терапијата
- Поврзани извори

ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Правилно одбрана терапија овозможува превенција на зглобната ерозија, редукција на инвалидноста и на потребата од реконструктивна хирургија, како и подобрување на квалитетот на животот и функционалната способност.
- Кај свежи ревматоидни артритиси, ефект на излекување се постигнува кај 40% од пациентите со примена на терапија со повеќе лекови истовремено. (methotrexate + sulphasalazine + hydrochloroquine + мали дози на predenisolone). Доколку споменатава комбинирана терапија не обезбеди задоволителен ефект, се започнува терапија со биолошки лекови.

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Бидејќи е невозможно да се предвиди текот на болеста, по поставувањето на дијагнозата на сите пациенти треба да им се ординираат DMARD-и. Со раната терапија се избегнува задоцнето превенирање на веќе настанатите деструкции. За примена на терапијата потребно е да се задоволени 4/7 класични класификациони критериуми за ревматоидниот артрит.
- 40-60% од пациентите со ревматоиден артритис се позитивни на антитела кон цитрулинирани пептиди што овозможува правилна дијагноза и индикација за активна терапија.
- Терапијата треба да е активна и агресивна: лекот да се иницира во најраните стадиуми. Тоа подразбира примена на повеќе лекови истовремено во самиот почеток на болеста. Доколку терапијата се покаже неефикасна, лекот се заменува или, пак, му се додава друг во период од 3-6 месеци. **Ревматоиден артрит кој не одговара на конвенционалните антиревматици, вклучувајќи methotrexate и негови комбинации, првенствено се третира со инхибитори на тумор некротизирачки фактор алфа.** Алтернативно може да се применат и rituximab или abatacept.
- Потврдувањето на дијагнозата и започнувањето со терапија најдобро е да е направено од специјалист. Лекарите од примарната здравствена заштита се задолжени за сигурното спроведување на терапијата и за идентификација на пациентите таму каде е неадекватна (Табела 1).

¹Англискиот термин е disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Табела 1.Лабораториски тестови за обезбедување на сигурност на DMARD-i

ЛЕК	ЛАБОРАТОРИСКИ ТЕСТОВИ
Aurothiomalate <ul style="list-style-type: none"> • еднаш на секои 2 седмици во текот на 2 месеци • потоа пред секоја инјекција • пред секоја трета инјекција 	<ul style="list-style-type: none"> • Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, албумен во урината • Албумен во урината • Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити
Auranofin <ul style="list-style-type: none"> • еднаш месечно во текот на 3 месеци, а потоа во тримесечни интервали 	Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, албумен во урината
Penicillamine <ul style="list-style-type: none"> • еднаш на секои 2 седмици во текот на 2 месеци, а потоа на тримесечни интервали • 	Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, албумен во урината
Sulfasalazine <ul style="list-style-type: none"> • еднаш на секои 2 седмици во текот на 2 месеци, а потоа на тримесечни интервали • 	Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, ALT
Azathioprine <ul style="list-style-type: none"> • еднаш на 2 седмици во текот на 2 месеци, а потоа на 2-3-месечни интервали 	Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, ALT
Methotrexate <ul style="list-style-type: none"> • еднаш на 2 седмици во текот на 2 месеци, а потоа во 2-3-месечни интервали и на 6-месечни интервали 	Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, ALT, креатинин (креатинин клиренс)
Ciclosporin <ul style="list-style-type: none"> • еднаш на 2 седмици во текот на 2 месеци, а потоа на 2-3-месечни интервали 	Креатинин, крвен притисок
Cyclophosphamide <ul style="list-style-type: none"> • еднаш на 2 седмици во текот на 2 месеци, а потоа на 1-3-месечни интервали 	Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, ALT анализа на урината
Chlorambucil <ul style="list-style-type: none"> • еднаш на 2 седмици во текот на 2 месеци, а потоа на 1-3-месечни интервали • 	Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, ALT
Leflunomide <ul style="list-style-type: none"> • еднаш на 2 седмици во текот на 2 месеци, а потоа на 2-месечни интервали 	Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, ALT, крвен притисок

<p>Биолошки агенси –обично заедно со МТХ</p> <ul style="list-style-type: none"> еднаш на 2 седмици во текот на 2 месеци, а потоа на 1-3-месечни интервали на 6-месечни интервали праг на безбедност на лекот Следење на пациенти 	<ul style="list-style-type: none"> Хемоглобин, леукоцити, тромбоцити Креатинин, ако е потребно креатинин клиренс, други тестови на гломеруларна филтрација LE во крв >3, В-неутрофили >1.0 В-тромбоцити > 100 ALT<2 x референтна вредност Да се земат предвид базичните вредности! По секое зголемување на дозата да се направат тестови за безбедност 3 x на интервал од 2 седмици. Ако се добијат вредностите на прагот на безбедност да се прекине со лекот и да се направат контролни тестови по 1-2 седмици. Доколку се јави агранулоцитоза, веднаш да се упати во болница. Ако АЛТ вредноста е >2 x реф. вредност, да се консултира специјалист. Урина: Доколку урината е позитивна на албумен, да се прекине терапијата една седмица, а потоа да се направи контролна урина со седимент. Доколку во урината сè уште се детектира албумен, да се одреди протеинурија во 24 часа. ЕСР и ЦРП се одредуваат 2 x во интервал од 4 седмици при иницирање на лекот, потоа еднаш на 2-3 месеци заедно со другите тестови. Диференцијалната крвна слика задолжително се одредува уште на самиот почеток од лекувањето.
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ИЗБОР НА АНТИРЕВМАТСКИ ЛЕКОВИ КОИ ЈА МОДИФИЦИРААТ БОЛЕСТА (DMARD-i)

- Примарниот лек се избира врз основа на клиничката слика. Меѓутоа, не може да се каже на самиот почеток кој лек ќе биде најефикасен кај даден пациент.
- Целта е да се примени ефективен лек на самиот почеток на заболувањето. Денес, тоа значи комбинација на повеќе лекови.

DMARD-и во клиничката практика

- Интрамускулно злато (aurothiomalate) (ннд-А).
- Перорално злато (auranofin) ннд (ннд-А).
- D-penicillamine ннд (ннд-А).
- Антималарици ннд (ннд-В).
- Sulphasalazine ннд (ннд-А).
- Azathioprine ннд (ннд-С).
- Methotrexate ннд (ннд-А).
- Cyclophosphamide ннд (ннд-В).
- Chlorambucil.
- Ciclosporin ннд (ннд-В).
- Leflunomide ннд (ннд-А).
- TNF- модулатори и други биолошки агенси (infliximab (ннд-В), etanercept (ннд-А), adalimumab (ннд-А), anakinra (ннд-В)).

Општи принципи при избор на антиревматик

- Methotrexate има најголема ефикасност и најдобар безбедносен профил, споредено со другите конвенционални антиревматици.
- Кај 40% од пациентите со новооткриен ревматоиден артритис, лекувани со комбинација на повеќе лекови, симптомите се повлекуваат.

- Hydroxichloroquine и оралните препарати на златни соли го зачуваа своето место како соодветни лекови за терапија на благи форми на заболувањето.
- Hydroxichloroquine се препорачува за комбинирана терапија.
- Биолошки агенси
 - TNF инхибитори (infliximab, etanercept, adalimumab) и интерлеукин-1 рецептор инхибитор (анакинра) се користат ако пациентот има евидентни симптоми и покрај активната медикаментозна терапија (комбинирана терапија која вклучува methotrexate во доволна доза + мали дози на prednisone/prednisolone). Денес, анакинра ретко се користи (ннд-С).
 - Најдобри докази за ефектот на лекувањето се добиваат од рендгенографска процена на заболувањето.
 - За време на лекувањето пациентот не смее да се вакцинира со жива вакцина.
 - Rituximab се препорачува само за оние симптоматски пациенти кај кои не е постигнат задоволителен одговор со комбинација на конвенционалните лекови (вклучувајќи methotrexate во доволна доза) и барем еден од TNF инхибиторите. Rituximab првенствено се комбинира со methotrexate.
 - Активен ревматоиден артритис кој не одговорил на терапија со TNF инхибитори, исто така претставува индикација за abatacept (ннд-В). Ефектот на abatacept се зголемува со истовремена примена на methotrexate.
 - Не постојат доволно докази за придобивките од биолошките агенси како иницијални лекови во однос на комбинацијата од конвенционални антиревматски лекови.
- Ако конвенционалниот антиревматик се покаже ефикасен, терапијата треба да продолжи со години. При редовно мониторирање на активноста на болеста, дозата или бројот на лекови во комбинираната терапија може да се намали, доколку пациентот нема симптоми. Истиот принцип може да се примени и при лекување со биолошки агенси. Доколку при лекување со rituximab се постигнат добри ефекти, но симптомите се повторуваат, терапијата може да биде повторена.
- Prednisolone
 - Системската кортикостероидна терапија, вообичаено, бргу ги намалува инфламаторните симптоми на болеста. Со цел да се минимизираат несаканите ефекти, нивната доза треба да е најмалата со која се постигнуваат саканите ефекти.
 - Постојат некои докази за антиерозивниот ефект на кортикостероидите на ниво на зглобот.
 - Мали дози на кортикостероиди (5-7.5 мг) се користат во периодот додека се очекуваат ефектите на DMARD-s.
 - Високи дози на кортикостероиди се потребни за оние форми на ревматоиден артрит каде постојат и системски симптоми.
 - Повеќегодишна примена на кортикостероидите доведува до поголем број тешки споредни ефекти.

Избор на лек при одредена клиничка слика

- Активен полиартикуларен ревматоиден артрит.
 - Ако болеста е активна или, пак, дијагнозата е доцна поставена, веднаш може да се примени комбинирана терапија, на пр. sulphasalazine, MTX, hydrochloroquine или мали дози кортикостероиди. Во сите други случаи иницијален лек е монотерапија со methotrexatenнд.А или sulphasalazineкои можат да бидат придружени со hydroxichloroquine.
 - Олигоартикуларен, серонегативен ревматоиден артрит
 - Sulphasalazine.
 - Палиндромски ревматизам
 - Hydroxichloroquine, sulphasalazine, злато.
 - Системска ревматоидна болест
 - Кортикостероиди и цитотоксични лекови.
 - За лекување во време на бременост, види Табела 2.

Табела 2. Употреба на DMARD-и за време на бременост и лактација

Лек	Во тек на бременост	Во тек на лактација
Aurothiomalate	Не	Може да се користи
Auranofin	Не	Не
Chloroquine	Не секогаш	Не секогаш ²
Sulhasalazine	Може да се користи	Може да се користи
Penicillamine	Не	Не
Methotrexate	Не	Не
Azathioprine	Не секогаш	Не секогаш
Ciklosporin	Не секогаш	Не
Cyclofospfamide	Не	Не
Chlorambucil	Не	Не
Leflunomide	Не (тератоген, мора да се прекине извесен период пред планирана концепција)	Не
TNF- α модулатори	Не	Не

Лабораториски тестови кои обезбедуваат сигурност на терапијата

- Види Табела 1.
 - Ако трансаминазите се елевирани на вредности повисоки од 80-100 U/L за време на терапија со MTX, дозата се редуцира. Ако MTX се користи во комбинација со лефлуномид, потребно е почесто мониторирање на трансаминазите.
 - Ако нивото на трансаминази се покачи двојно и тројно во текот на терапија со лефлуномид, пациентот треба внимателно да се следи. Ако перзистираат покачените вредности, лекот се прекинува и се воведува холестирамин.
 - Значајно покачување на трансаминазите во текот на терапија со азатиоприн е контраиндикација за примена на терапијата.
 - Циклоспоринот може да предизвика оштетување на бубрегот и затоа е потребно внимателно следење. Ако серумскиот креатинин се зголеми на повеќе од 30% од базичната вредност, дозата треба да се преполови.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

Кохранови прегледи

- Certolizumab pegol е поефикасен од плацебо во редукција на симптомите и активноста на РА кај
- возрасни пациенти кои не одговориле на конвенционална терапија. Сериозни адверзни ефекти се
- почести кај лекуваните со certolizumab (ннд-А).
- Golimumab е поефикасен од плацебо во терапија на пациенти со активен РА, кога се користи во
- комбинација со methotrexate ннд (ннд-А).
- Tocilizumab во комбинација со methotrexate/disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) ја намалува активноста на РА и го подобрува функционалниот капацитет и квалитетот на животот, споредено со плацебо + methotrexate/DMARD (ннд-А).

² Не секогаш означува дека лекот може да се земе предвид ако е потребно обезбедување на сигурноста на бременоста или ако веќе лекот бил употребуван за време на бременоста.

- Врз основа на ограничен број на податоци, умерено привремено лекување со prednisone е супериорно на плацебо и споредливо со третман со аспирин или chloroquine во подобрување на неколку индекси на активност на РА (ннд-**B**).
- Суплементација со фолати ги намалува мукозните и ГИ-ните споредни ефекти на methotrexate, при лекување на РА (ннд-**B**).
- Rofecoxib има слична ефикасност како паргохеп кај пациентите со РА, но предизвикува помалку улцерации и крвавења од ГИ-ниот тракт. Rofecoxib е асоциран со зголемен ризик од миокарден инфаркт (ннд-**B**).
- Celecoxib има сличен ефект како и НСАИЛ, кај ревматоидниот артритис. Не е јасно дали намалената инциденца на горни ГИ-ни крвавења при краткотрајна примена на овој лек се одржува и при долготрајна примена ннд (ннд-**A**).
- Терапија на ревматоидниот артритис со слаби орални опиоиди во период до 6 седмици, може да доведе до клиничко подобрување на болката, но адверзните ефекти се чести и ја ограничуваат примената на овие лекови од групата на аналгетици ннд (ннд-**C**).
- Нема доволно докази за ефикасноста на трицикличните антидепресиви за менаџирање на болката кај пациентите со ревматоиден артритис ннд (ннд-**D**).
- Вегетеријанска и критско-медитеранска исхрана можат да имаат мал ефект врз болката, но не и врз функцијата на пациентите со РА, додека, пак, ненамерен губиток во тежина може да се смета за адверзен ефект (ннд-**C**).

Други поврзани резимеа

- Комбинираната терапија е поефикасна, а притоа не е поопасна од монотерапија за индукција на ремисија кај раниот ревматоиден артритис. Комбинираната стратегија за иницијална терапија ја зголемува ефикасноста на лекувањето, барем кај еден дел од пациентите со ран ревматоиден артритис (ннд-**B**).
- Одложување на лекувањето само за неколку месеци од почетокот на симптомите ја намалува шансата традиционалната монотерапија да биде ефикасна, односно да индуцира ремисија кај раниот РА (ннд-**B**).
- Агресивна комбинација на DMARD со sulfasalazine, methotrexate, hydroxychloroquine и prednisolone превенира или го забавува развојот на атлантоаксијални нарушувања кај РА (ннд-**B**).
- Во една опсервациона студија, комбинација на leflunomide и methotrexate доведува до ACR 20 % ремисија кај 50 % од пациентите (ннд-**D**).
- Рибиното масло има скроман ефект врз бројот на осетливите зглобови и утринската вкочанетост (ннд-**B**).
- Celecoxib доведува до помалку ендоскопски дијагностицирани гастродуоденални улцери и има незначително помалку пациенти со адверзни ефекти од паргохеп (ннд-**B**).

РЕФЕРЕНЦИ

1. Management of early rheumatoid arthritis. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guideline No. 123
2. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011; 15(14) 2 [Tiivistelmä suomeksi]
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010; 69(4): 631-7. PubMed**PubMed**
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010 Sep 25; 376(9746): 1094-108. PubMed

5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of
6. Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010 Sep; 69(9): 1580-8. PubMed
7. Authors: Makku Hakala, Article ID: ebm))456 (021.020)© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 20.11.2009, <http://www.ebm-guidelines.com>**
2. **Упатството треба да се ажурира на 6 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до ноември 2015 година.**