

АБДУРАШИТОВА Д.И.

ОСНОВНЫЕ
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В
РЕВМАТОЛОГИИ

Ош 2012

УДК 616
ББК 54.191
М 22

Печатается по решению Ученого совета Кыргызского
государственного медицинского института переподготовки и
повышения квалификации.

Рецензент: Таджибаева Ф.Р., доцент кафедры внутренних
болезней Ошского Государственного Университета, канд. мед.
наук., и.о. доцента

Абдурашитова Д.И.
Основные методы лечения в ревматологии: Метод.
М 22 пособие для врачей, аспирантов, клинических
ординаторов, врачей-интернов и студ. мед. ВУЗов
старших курсов/Ош: 2012. – 64 с.

ISBN 978-9967-03-847-9

Методическое пособие знакомит врачей, аспирантов,
клинических ординаторов, врачей-интернов и студентов с
основными методами лечения ревматических заболеваний.

М 4108040700-12

ISBN 978-9967-03-847-9

УДК 616
ББК 54.191
© Абдурашитова Д.И.,
2012

Оглавление:

РАЗДЕЛ II. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ.....	3
Глава 4. Базисные методы лечения.....	3
Базисные противовоспалительные препараты (БПВП).....	4
Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).....	18
Беременность и прием БПВП (ГИБП).....	28
Общая характеристика БПВП (ГИБП).....	29
Хондропротективные препараты	31
Антигиперурекимические препараты	32
Антифиброзные препараты	34
Антикоагулянты и антиагреганты.....	35
Глава 5. Симптоматические методы лечения.....	35
НПВП.....	36
Глюкокортикоидные препараты.....	45
Методы физического модулирования.....	49
Лечебная пункция суставов.....	50
Методы физического воздействия.....	55
Хирургическое лечение.....	56
Ортопедическое лечение.....	58
Лечебное питание при ревматических заболеваниях.....	59
Список основной литературы.....	62

РАЗДЕЛ II. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ

Современное противоревматическое лечение оказывает влияние на патогенетические механизмы прогрессирующего аутоиммунного процесса при воспалительных РЗ, на метаболические нарушения при дегенеративных РЗ и на отдельные механизмы патогенеза при некоторых РЗ.

Лечение РЗ должно быть комплексным, максимально ранним (с момента диагностики болезни), преемственным и длительным (в большинстве случаев пожизненным).

Применяемые в настоящее время методы лечения РЗ для удобства подразделяются на базисные и симптоматические.

Глава 4. Базисные методы лечения

В свою очередь базисные методы лечения включают в себя применение базисных противовоспалительных препаратов.

Базисные противовоспалительные препараты – это разная по происхождению и фармакодинамике группа лекарственных средств, обладающая болезнь-модифицирующим действием и воздействующая на основные звенья иммунопатогенеза воспалительных аутоиммунных РЗ.

Как правило, эта группа лекарств при наличии клинического эффекта и отсутствии побочных реакций применяется в течение длительного времени (многих месяцев и лет), часто пожизненно.

В настоящее время к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) относятся метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин, соли золота, Д-пеницилламин, препараты 4-аминохинолинового ряда, цитостатики и генно-инженерные биологические препараты.

Метотрексат

Основным фармакологическим эффектом, обеспечивающим применение метотрексата при аутоиммунных воспалительных РЗ, является противовоспалительное и иммунодепрессивное

действие. Противовоспалительный и иммунодепрессивный эффекты метотрексата связаны с гибелью (апоптозом) пролиферирующих клеток (в частности активированных Т-лимфоцитов), торможением синтеза воспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-2, а также усилением синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10.

Показания к применению

Наиболее часто метотрексат применяется при РА. Метотрексат при РА является препаратом выбора («золотым стандартом» лечения). По сравнению с другими БПВП обладает наилучшим соотношением эффективность/токсичность. На ранних стадиях (менее 2-х лет) РА монотерапия метотрексатом является высокоэффективным методом лечения. При комбинированной терапии БПВП тяжелых форм РА метотрексат является основным препаратом комбинации.

Кроме РА, метотрексат обладает доказанной эффективностью при следующих РЗ: ПсА, АС, ЮРА, СКВ, ПМ (ДМ), системные васкулиты.

Методика к применению

Метотрексат назначают 1 раз в нед в виде перорального приема, а при отсутствии эффекта и наличии гастропатии назначают парентерально (п/к, в/м или в/в). Более частый прием (т.е. более одного раза в нед) не рекомендуется из-за развития частых токсических явлений. Препарат принимают 2 раза утром и вечером в равных дозах. Начальная доза препарата 10 мг/нед, при необходимости и нормальной переносимости дозу метотрексата увеличивают на 5 мг/нед. Лечебная доза метотрексата в зависимости от тяжести и активности болезни колеблется от 10 мг/нед до 25 мг/нед. Прием метотрексата в дозе более 25 мг/нед не рекомендуется, так как нарастание эффекта не наступает, но происходит резкое увеличение количества и тяжести побочных эффектов.

Применение фолиевой кислоты

В настоящее время для снижения риска развития побочных эффектов при лечении метотрексатом необходим обязательный прием фолиевой кислоты в дозе 6-12 мг/нед. Фолиевую кислоту принимают по 1-2 мг (1-2 таб) 6 дней в неделю, кроме дня приема метотрексата. При передозировке метотрексата

назначается фолиевая кислота в дозе 15 мг каждые 6 часов от 2 до 8 раз до исчезновения признаков передозировки.

Противопоказания

Различают абсолютные и относительные противопоказания к назначению метотрексата. Абсолютными противопоказаниями являются болезни печени, тяжелые инфекционные заболевания, беременность, выраженная почечная недостаточность, тяжелое заболевание легких, панцитопения, злокачественные опухоли и выраженный алкоголизм. К относительным противопоказаниям относятся сахарный диабет, начальная стадия почечной недостаточности, цитопения, язва желудка и 12 п-к, наличие ВИЧ-инфекции, начальная стадия алкоголизма, прием других гепатотоксичных лекарств, ожирение.

Побочные эффекты

Во время приема метотрексата возможны различные побочные эффекты, при этом в большинстве случаев эти побочные эффекты возникают из-за непрерывного приема препарата вследствие ошибок самих больных или врачей и фармацевтов. Наиболее частые побочные эффекты метотрексата и рекомендации при них даны в таблице 4-1.

Таблица 4-1.

Рекомендации по профилактике побочных эффектов при терапии метотрексатом

Побочные эффекты	Время и причина возникновения	Рекомендации
Оппортунистические инфекции	В любое время	При легкой инфекции продолжение лечения, при тяжелой – его прекращение
Желудочно-кишечные: тошнота/рвота, язвы слизистых, анорексия, диспепсия	В любое время в зависимости от дозировки	Прием противорвотных препаратов, снижение дозы, переход на парентеральное введение препарата
Алопеция	В начале лечения	Снижение дозы, при выраженной алопеции прекращение лечения

Гематологические: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия	В любое время, при почечной недостаточности	Прекращение лечения
Пневмонит	Обычно в первый год терапии	Прекращение лечения, прием ГК в дозе 60 мг/сут
Кожная сыпь	В начале лечения	Снижение дозы, при выраженной кожной сыпи прекращение лечения
Поражение печени (фиброз)	У лиц, зло- употребляющих алкоголем, носителей вируса гепатита В и С	Отмена терапии

Факторы риска развития побочных реакций

К факторам риска развития побочных реакций на фоне лечения метотрексатом относятся гипергликемия, ожирение, потребление алкоголя, отсутствия фолиевой кислоты в терапии, высокие дозы метотрексата и нарушение функций почек.

Рекомендации по приему метотрексата

Для уменьшения выраженности побочных действий метотрексата больным, принимающим метотрексат, рекомендуется следующее: избегать приема аспирина и диклофенака, использовать НПВП короткого действия, в день приема метотрексата заменять НПВП на ГК, уменьшить дозу НПВП до и после метотрексата, перейти на парентеральное введение метотрексата, принимать противорвотные препараты и исключить прием алкоголя.

Рекомендации по динамическому наблюдению

Перед назначением метотрексата и во время лечения им необходимо регулярное проведение клинических обследований больного для контроля его состояния. Список данных рекомендаций приведен в таблице 4-2.

Таблица 4-2.

Рекомендации по наблюдению больных, принимающих метотрексат

Обследования до назначения терапии	В динамике
Рентгенография грудной клетки	Повторить при развитии кашля и одышки
Развернутый анализ крови: тромбоциты	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждые 4 нед.
Функция печени: печеночные ферменты (АСТ и АЛТ), щелочная фосфатаза, билирубин, альбумин	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждые 4-8 нед.
Общий анализ мочи	По мере необходимости
Функция почек: креатинин, мочевина	Каждые 6-12 мес.
Маркеры вирусов гепатита В, С и ВИЧ	По мере необходимости

Лефлуномид

Лефлуномид – это отдельный и особый вид БПВП, специально разработанный для лечения РА.

Основной механизм противовоспалительного и иммунодепрессивного действия лефлуномида связан с подавлением синтеза пиримидиновых нуклеотидов в поздней стадии G₁-клеточного цикла, что приводит к снижению синтеза воспалительных медиаторов (цитокинов) и матриксных металлопротеиназ, вызывающих деструкцию суставов.

В связи с тем, что механизм действия лефлуномида и метотрексата различны, то это является теоретической предпосылкой комбинации этих двух препаратов.

Показания к применению

Основным показанием к применению лефлуномида является неэффективность, плохая переносимость или наличие противопоказаний для назначения метотрексата при РА. Хотя, как указано выше, лефлуномид был специально разработан для

лечения РА, данный препарат может быть использован также для лечения ПсА, СКВ и системных васкулитах.

Лефлуномид назначают по 100 мг/сут в течение 3-х дней (фаза насыщения), затем по 20 мг/сут в течение длительного времени.

Побочные эффекты

Характер и частота побочных эффектов и рекомендации при них приведены в таблице 4-3.

Таблица 4-3.

Побочные эффекты лефлуномида и рекомендации по их профилактике

Побочные эффекты	Частота, %	Рекомендации
Желудочно-кишечные: тошнота, диарея, боли в животе	<10	Назначение противорвотных средств; снижение дозы препарата
Нарушение функции печени: увеличение концентрации АЛТ, реже в сочетании с АСТ	<10	Снижение дозы или отмена препарата (в зависимости от выраженности)
Алопеция	<10	Снижение дозы или отмена препарата (в зависимости от выраженности)
Кожная сыпь	<10	Снижение дозы или отмена препарата (в зависимости от выраженности)
Дестабилизация АД	<10	Коррекция антигипертензивной терапии
Гематологические: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения	<1	Прекращение лечения, если лейкоциты $<4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<150 \times 10^9/\text{л}$
Желтуха/печеночная недостаточность	<0,01	Прекращение лечения
Тяжелое поражение слизистых оболочек,	<0,01	Прекращение лечения, проведение процедуры

высокая лихорадка, распространенная кожная сыпь, выраженная алопеция		«отмывания»: назначение холестирамина в дозе 8 г 3 раза в день в течение 10 дней
--	--	--

Перед назначением лефлуномида и каждые 2 месяца в ходе лечения этим препаратом необходимо определять общий анализ крови АЛТ, АСТ, мочевины и креатинин, а также контролировать АД.

Сульфасалазин

Сульфасалазин – это производное 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, обладающих соответственно противовоспалительным и противомикробным действием.

Противовоспалительный эффект сульфасалазина обусловлен подавлением фактора транскрипции NF- κ B, играющего главную роль в регуляции синтеза воспалительных цитокинов. Вышеуказанное действие сульфасалазина приводит к апоптозу (гибели) макрофагов и хемотаксису.

Показания к назначению

В качестве базисного средства сульфасалазин применяют при АС и РеА, а также при РА в случаях неэффективности или непереносимости метотрексата.

Сульфасалазин назначают перорально, при этом препарат принимают во время еды. Начальная доза сульфасалазина составляет 500 мг. Начальную дозу принимают в течение одной недели, затем дозу препарата увеличивают по 500 мг каждую неделю. Лечебная доза составляет 2000 мг/сут, при этом препарат принимают по 1000 мг 2 раза в сутки. Эффект сульфасалазина проявляется через 6-8 нед.

Побочные эффекты

Побочные эффекты сульфасалазина чаще развиваются в первые 2-3 месяца от начала терапии, реже – в ходе длительной терапии. Наиболее частые побочные эффекты и рекомендации при них даны в таблице 4-4.

Таблица 4-4.

Побочные эффекты сульфасалазина

Побочные эффекты	% прерывающих лечение пациентов	Рекомендации
На ранних этапах лечения		
Сыпь/язвы слизистых	5-10	Снижение дозы или прекращение приема препарата
Тошнота/рвота/диспепсия	10-15	Снижение дозы
Боли в животе/диарея	3-5	Снижение дозы
Головокружение/головные боли/слабость/раздражительность	2	Снижение дозы; более медленное увеличение дозы препарата
Нарушение функции печени	0,5-3	Снижение дозы или отмена при увеличении печеночных ферментов более чем в 2 раза
Лейкопения умеренная (>3,0x10 ⁹ /л)	1-3	Временная приостановка лечения; возможно возобновление приема препарата
Лейкопения выраженная (<3,0x10 ⁹ /л)		Прекращение приема препарата без дальнейшего возобновления
Пневмонит	<0,1	Прекращение приема препарата без дальнейшего возобновления
На всех этапах лечения		
Обратимая азооспермия	Варьирует	Прекращение лечения при планировании зачатия
Гипогаммаглобулинемия	2-3	При наличии инфекции – назначение в/в иммуноглобулина

Лимфаденопатия. Лекарственная волчанка	<0,1	Прекращение приема препарата без дальнейшего возобновления
---	------	---

Рекомендации по динамическому наблюдению

Перед назначением сульфасалазина и во время лечения следует в обязательном порядке проводить следующие клинические обследования больных (таблица 4-5).

Таблица 4-5.

Рекомендации по динамическому наблюдению за получающими сульфасалазин пациентами

Обследования до назначения терапии	В динамике
Общий анализ крови	Каждые 2 нед до достижения стабильной дозы, затем каждые 6 нед
Анализ уровня активности печеночных ферментов АСТ и АЛТ	Каждые 6 нед
Анализ уровня мочевины и креатинина	Каждые 3 мес
Анализ уровня АНФ	При подозрении на развитие лекарственной волчанки

Соли золота

Соли золота являются наиболее известными в историческом плане препаратами для базисного лечения РА. Эта группа препаратов используется в лечении РА с конца 30-х годов XX века.

Соли золота обладают противовоспалительным и иммунодепрессивным действием, механизм которого до конца не известен.

Существуют как парентеральные, так и пероральные формы солей золота. Но в практическом здравоохранении используются только парентеральные формы, т.к. пероральные формы обладают тяжелыми побочными эффектами. В настоящее время для лечения РА применяются препараты золота для

парентерального введения, содержащие в 1 ампуле 50 мг кристаллического золота.

Показания к применению

Препараты золота для парентерального введения являются препаратами второго ряда в лечении РА, поэтому эту группу лекарств назначают только при неэффективности или непереносимости метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина. При этом, препараты золота по эффективности не уступают метотрексату, но гораздо более токсичны и чаще вызывают побочные эффекты, чем метотрексат.

Препараты золота начинают с пробной дозы 10 мг в/м в первую неделю, во вторую неделю – 20 мг, в третью неделю – 50 мг. Эту лечебную дозу 50 мг вводят 1 раз в неделю до суммарной дозы 1000 мг, затем вводят по 50 мг 1 раз в месяц.

Побочные эффекты

Наиболее частыми побочными эффектами препаратов золота являются кожная сыпь, стоматит, гематологические нарушения (миелосупрессия, тромбоцитопения), поражение почек (нефрит, протеинурия), пневмонит.

Рекомендации по динамическому наблюдению

Перед каждым введением препарата необходимо проводить анализ крови и мочи, исключать наличие кожной сыпи и язвочек во рту.

Д-пеницилламин

Д-пеницилламин используется в лечении некоторых аутоиммунных РЗ, так как обладает антифиброзным (антисклеротическим), противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектами. Механизм этих действий до конца не ясен. Большинство исследователей считают, что противовоспалительные и иммунодепрессивные эффекты Д-пеницилламина обусловлены подавлением препаратом активности Т-хелперов, синтеза γ -интерферонов, ИЛ-2, РФ и образования ЦИК, а антипролиферативное действие связано с угнетающим его влиянием на фибробласты.

Показания к применению

Д-пеницилламин с достаточным эффектом применяется при ССД, РА с системными проявлениями и ЮРА.

Д-пеницилламин назначают 1 раз в день за 1-2 часа до завтрака. Начальная доза составляет 125-250 мг/сут, через 8 нед дозу препарата увеличивают на 125-250 мг. Лечебная доза составляет 750-1000 мг/сут. При увеличении дозы препарата до 1000 мг/сут, ее делят на 2 приема и в таких случаях вторую дозу Д-пеницилламина назначают за 2-3 часа до ужина.

Побочные эффекты

При приеме Д-пеницилламина возможно развитие разнообразных побочных эффектов. В большинстве случаев побочные эффекты развиваются в первые 1,5 года от начала лечения. Все побочные эффекты делятся на 2 группы. К первой группе побочных эффектов, требующих отмены препарата, относятся: тромбоцитопения, лейкопения, протеинурия, нефротический синдром, апластическая анемия и развитие аутоиммунных болезней (СКВ, миастения, ПМ, синдром Шегрена, синдром Гудпасчера). Ко второй группе побочных эффектов, не требующих отмены препарата, относятся: дерматит, стоматит, понижение вкусовой чувствительности, тошнота, потеря аппетита.

Препараты 4-аминохинолинового ряда

Механизм действия этих препаратов до конца не ясен, но при длительном лечении эта группа лекарств проявляет противовоспалительное и иммунодепрессивное действия. Данное действие этих препаратов связано с подавлением процесса презентации антигенов макрофагами и торможением аутоиммунных реакций.

Необходимо помнить то, что хлорохин и гидроксихлорохин уступают по клинической эффективности другим БПВП, не замедляют деструкцию суставов и часто вызывают побочные эффекты.

В лечении РЗ используются только 2 препарата из группы лекарств 4-аминохинолинового ряда: хлорохин (делагил) и гидроксихлорохин (плаквенил).

Показания к применению

Хлорохин и гидроксихлорохин используются при ранней стадии (до 6 месяцев от начала болезни) и низкой активности РА, недифференцированном артрите, дискоидной красной

волчанке и минимальной активности СКВ. При вышеуказанных заболеваниях используется хлорохин 200 мг/сут (или 4 мг/кг) или гидроксихлорохин 400 мг/сут (или 6,0 мг/кг) внутрь в 2 приема. Но эту суточную дозу назначают не сразу, а путем постепенного увеличения дозы.

Побочные эффекты

Побочные эффекты хлорохина и гидроксихлорохина делятся на частые нетяжелые, редкие тяжелые и редкие нетяжелые.

Частыми нетяжелыми побочными эффектами этих препаратов являются боли в животе, тошнота, рвота, расстройство стула, отсутствие аппетита, головные боли, незначительное нарушение зрения и шум в ушах. К редким тяжелым побочным эффектам относятся лейкопения, апластическая анемия, психоз, судороги, полинейропатия и ретинопатия. А редкими нетяжелыми побочными эффектами являются дерматит, нарушение пигментации кожи, волос и ногтей.

Среди перечисленных побочных эффектов этих препаратов, наиболее опасными являются ретинопатия с нарушением зрения в виде расстройства конвергенции, диплопия, отложение препаратов в роговице и токсическое поражение сетчатки. Поэтому больным необходимо каждые 3 месяца после начала лечения проходить осмотр у офтальмолога.

Цитостатические препараты

Цитостатические препараты обладают выраженным иммунодепрессивным действием, которое связано с гибелью или подавлением активности сенсibilизированных и несенсibilизированных лимфоцитов.

Для лечения РЗ используют 3 группы цитостатиков: алкилирующие агенты (циклофосфамид и хлорамбуцил), пуриновые аналоги (азотиоприн) и циклоспорин.

Циклофосфамид

Циклофосфамид влияет на различные этапы иммунного ответа, в частности вызывает гибель Т-и В-лимфоцитов с развитием Т-и В-лимфопении, подавление пролиферации

лимфоцитов, синтеза антител, уровней Ig и функциональной активности лимфоцитов *in vitro*.

Циклофосфамид является базисным в лечении системных васкулитов, СКВ, РА с васкулитами, ПМ (ДМ), а также применяется при ССД, ПсА и АС.

В настоящее время в лечении вышеуказанных РЗ применяется сочетание пульс-терапии и перорального приема препарата. Пульс-терапия циклофосфамидом проводится в дозе 500-1000 мг 1 раз в месяц в течение 3-6 месяцев, а затем 1 раз в течение 2-х лет и более. Пероральный прием препарата в дозе 1-2 мг/кг в сут проводится ежедневно в течение длительного времени (пожизненно).

Побочные эффекты циклофосфамида делятся на 2 группы: потенциально обратимые и необратимые. К потенциально обратимым побочным эффектам препарата относятся подавление костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения), поражение мочевого пузыря (геморрагический цистит), поражение ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), аллопеция и вторичные инфекции. А потенциально необратимыми побочными эффектами циклофосфамида является бесплодие, тяжелые инфекционные осложнения, канцерогенез, поражение сердца, легочной фиброз и некроз печени.

В начале лечения циклофосфамидом необходимо проводить общий анализ крови, определение уровня тромбоцитов и анализ мочи каждые 2 нед, а затем – каждые 2 месяца.

Хлорамбуцил

Механизм действия, показания к назначению и побочные эффекты такие же как и у циклофосфамида.

Лечебная доза хлорамбуцила при РЗ составляет 0,1-0,2 мг/кг в сутки.

Необходимо помнить, что хлорамбуцил в лечении РЗ используют гораздо реже, чем циклофосфамид, из-за более выраженных побочных действий препарата.

Азатиоприн

Азатиоприн по происхождению является пуриновым аналогом, а по механизму действия «антиметаболитом». Азатиоприн вызывает гибель Т-и В-лимфоцитов с развитием Т-и

В-лимфоцитопении, снижение уровня Т-хелперов и подавление синтез антител, что обеспечивает ему иммунодепрессивный и противовоспалительный эффекты.

Азатиоприн применяется при тех же заболеваниях, что и циклофосфамид.

Лечение азатиоприном начинают с пробной дозы 25-50 мг/сут в течение 1 недели, затем дозу увеличивают на 0,5 мг/кг в сутки каждые 4 нед и достигают лечебной дозы 1-3 мг/кг в сутки. Эффект лечебной дозы наступает через 3-6 месяцев от начала терапии.

Побочные эффекты, характерные для лечения азатиоприном предоставлены в таблице 4-6.

Таблица 4-6.

Побочные эффекты азатиоприна

Побочные эффекты	Частота, %	Тактика ведения больных
Цитопения (преимущественно нейтропения, реже тромбоцитопения)	До 30	Снижение дозы или отмена
Инфекционные осложнения	1-3	Отмена
Желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, понос)	До 16	Прием с пищей и дробными дозами
Панкреатит	Редко	Отмена
Гепатотоксичность	Редко	Отмена
Стоматит	Редко	Снижение дозы
Облысение	Редко	Снижение дозы или отмена
Онкологические заболевания	Редко	Отмена

Циклоспорин

Основным механизмом иммунодепрессивного эффекта циклоспорина является гибель или подавление активности CD4-лимфоцитов (Т-хелперов).

Циклоспорин при РЗ рекомендуется применять при неэффективности других БПВП. Лечение циклоспорином начинают с дозы 3 мг/кг в сутки в 2 приема, затем каждые 1,5-3

месяца дозу увеличивают по 0,5-1 мг/кг в сутки с достижением лечебной дозы не более 5 мг/кг в сутки. При лечении циклоспорином побочные эффекты развиваются гораздо чаще, чем при терапии другими БПВП, поэтому в настоящее время в лечении РЗ циклоспорин применяется крайне редко.

Генно-инженерные биологические препараты

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – это группа лекарственных препаратов, характеризующихся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления и представляющих собой моноклональные антитела к иммунокомпетентным клеткам или воспалительным цитокинам и гибридным белковым молекулам, ингибирующим активность цитокинов.

Главное отличие ГИБП от БПВП заключается в том, что ГИБП оказывают более селективное действие на гуморальные и клеточные компоненты воспаления при РЗ. Лечение ГИБП следует проводить в специальных кабинетах терапии под контролем врача ревматолога или в специализированных ревматологических отделениях стационаров.

Преимуществом ГИБП в сравнении со стандартными БПВП является быстрое достижение эффекта и сравнительно редкое развитие побочных эффектов, требующих отмены. Для ГИБП характерны все полезные свойства присущие БПВП (подавление воспалительной активности, торможение деструкции суставов, возможное индуцирование ремиссии), но при этом эффект развивается гораздо быстрее (в пределах 4 недель, а иногда сразу после первой инфузии) и этот эффект значительно более выражен.

ГИБП применяются в лечении РЗ как в виде монотерапии так и в комбинации со стандартными БПВП. При этом эффективность комбинированной терапии выше, чем монотерапии ГИБП. Поэтому при РЗ ГИБП чаще используют в комбинации со стандартными БПВП.

В настоящее время в лечении РЗ используются следующие группы ГИБП: ингибиторы ФНО- α , анти-В-клеточные препараты, ингибиторы рецепторов ИЛ-6 и блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов.

Ингибиторы ФНО- α

В настоящее время используются 3 вида ингибиторов ФНО- α : инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт.

Инфликсимаб

Инфликсимаб – это препарат, представляющий собой химерные мышинно-человеческие моноклональные антитела к ФНО- α .

Механизм действия

Наиболее изучен механизм действия инфликсимаба при РА, а при других РЗ (АС, ПсА, ЮРА, болезнь Бехчета) механизм препарата до конца не ясен. Самым важным механизмом действия инфликсимаба при РА является подавление синтеза воспалительных медиаторов (табл. 4-7).

Таблица 4-7.

Медиаторы воспаления при РА, синтез которых ингибирует инфликсимаб

Синтезирующие клетки	Ингибируемые медиаторы	Действие
Эндотелиальные клетки	Молекулы адгезии (E-селектин, VCAM-1, ICAM-1), эндотелиальный фактор роста	Подавление миграции лейкоцитов в зону воспаления
Воспалительные клетки	“Провоспалительные” цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, RANTES и другие хемокины,)	Подавление воспаления
Синовиальные фибробласты	Нейтральные металлопротеиназы, оксид азота, тканевый ингибитор металлопротеиназ	Подавление пролиферации и деструкции кости и сустава
CD4 ⁺ , CD25 ⁺ Т-регуляторные клетки	Фохр-3	Коррекция нарушений иммунорегуляции

Показания к применению

Инфликсимаб применяется при неэффективности БПВП (обязательно метотрексата) у больных с такими РЗ, как РА, АС, ПсА, ЮРА и болезнь Бехчета. Возможно в будущем расширится список показаний для лечения инфликсимабом. В настоящее время инфликсимаб наиболее часто применяется в лечении РА. При этом основным показанием для назначения инфликсимаба при РА является неэффективность или непереносимость метотрексата в максимальной дозе.

Противопоказания

Противопоказаниями к назначению инфликсимаба являются беременность, лактация, тяжелые инфекции (сепсис, абсцесс, туберкулез, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С), сердечная недостаточность ФК III, IV, демиелинизирующие заболевания нервной системы в анамнезе, возраст моложе 18 лет, аллергия на мышинные или человеческие белки.

Рекомендации по применению

Инфликсимаб применяют в/в капельно в дозе 3 мг/кг (при этом продолжительность инфузии составляет не менее 2 часов). После первой инфузии повторно вводят препарат в той же дозе через 2, 6 нед. Затем введение инфликсимаба повторяют каждые 8 недель.

Оценка эффективности лечения

Эффект оценивают через 12-24 нед. от начала лечения. При хорошем эффекте лечение продолжают еще в течение 12 недель. При достижении эффекта дозы НПВП и глюкокортикоидов снижают или их полностью отменяют. При достижении ремиссии инфликсимаб отменяют, а также снижают дозу БПВП или их полностью отменяют.

Побочные эффекты

Вероятными и редкими побочными эффектами инфликсимаба являются следующие (табл. 4-8).

Таблица 4-8.

Вероятные побочные эффекты при назначении инфликсимаба

Группа	Частота, %	Побочные эффекты
Инфекции	1-10	Вирусные инфекции (грипп, герпетическая инфекция и др.), лихорадка
	0,1-1	Абсцессы, целлюлит, кандидоз, сепсис, плохое заживление ран, бактериальные и грибковые
	<0,1	Туберкулез, оппортунистические инфекции: пневмоцистная пневмония и другие
Поражение органов иммунной системы	>10	Аутоантитела к ДНК и кардиолипину
	<0,1	СКВ, острый гепатит, пузырчатка, кожный васкулит, множественный мононеврит, полимиозит
Поражение органов системы крови	0,1-1	Анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения
	<0,1	Апластическая анемия, В-клеточная лимфома, неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз
Нарушение психической сферы	0,1-1	Депрессия, спутанность сознания, амнезия, апатия, повышенная возбудимость, сонливость
Поражение ЦНС	1-10	Головная боль, головокружение
	<0,1	Демиелинизирующие заболевания, асептический менингит
Поражение органов зрения и слуха	0,1-1	Конъюнктивит, кератоконъюнктивит
Поражение органов сердечно-сосудистой системы	1-10	Покраснение лица
	0,1-1	Артериальная гипер-или гипотензия, обмороки, петехиальные кровоизлияния, бради-или тахикардия, цианоз, аритмия

Поражение органов дыхательной системы	1-10	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.), диспноэ
	0,1-1	Синусит, носовые кровотечения, плеврит, аллергические реакции со стороны дыхательных путей
Поражение органов ЖКТ	1-10	Тошнота, диарея, боли в животе, диспепсия
	0,1-1	Запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, хейлит, дивертикулит
Поражение печени и желчных путей	1-10	Нарушение печеночных функций
	0,1-1	Холецистит
Поражение кожи и ее придатков	1-10	Сыпь, зуд, крапивница, повышенная потливость, сухость кожи
	0,1-1	Грибковый дерматит, экзема, ячмень, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушения пигментации кожи, аллопеция
Поражение опорно-двигательного аппарата	0,1-1	Миалгии, артралгии
Поражение органов мочеполовой системы	0,1-1	Инфекции мочевых путей, пиелонефрит, вагинит
Общие побочные эффекты	1-10	Слабость, боли в груди
	0,1-1	Отеки, приливы, трансфузионный синдром, боли, озноб
Местные побочные эффекты	0,1-1	Местные реакции на введение препарата

Но в целом лечение инфликсимабом относительно безопасно и хорошо переносится больными, а частота прерывания лечения из-за побочных эффектов минимальна и не отличается от плацебо.

Показания к прерыванию лечения

В редких случаях наступает необходимость прерывать лечение инфликсимабом. Такими показаниями к прерыванию лечения инфликсимабом являются развитие токсических реакций, неэффективность терапии, прогрессирование деструкция суставов, беременность и присоединение тяжелой вторичной инфекции.

Адалимуаб

Адалимуаб – это лекарственный препарат представляющий собой полностью человеческие антитела к ФНО- α .

Механизм действия, показания, противопоказания, оценка эффективности и побочные действия адалимумаба сходны с инфликсимабом.

Адалимуаб назначают в дозе 40 мг п/к 1 раз в 2 нед.

Этанерцепт

Этанерцепт – это лекарственный препарат, представляющий собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из ФНО-рецептора с молекулярной массой 75 кДа и соединенную с Fc-фрагментом Ig₁ человека.

Механизм действия, показания, противопоказания, оценка эффективности и побочные действия этанерцепта сходны с инфликсимабом.

Этанерцепт назначают в дозе 25 мг п/к 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю.

Анти В-клеточные препараты

В настоящее время единственным представителем анти В-клеточных препаратов является ритуксимаб.

Ритуксимаб

Ритуксимаб – это лекарственный препарат, представляющий собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Наиболее известным коммерческим названием ритуксимаба является MabThera (производство компании Хоффманн Ля Рош, Швейцария). Основным механизмом действия ритуксимаба заключается в почти (>97%) полном уничтожении определенного класса В-лимфоцитов (CD19 и CD20), что приводит к достоверному

снижению (или исчезновению) патологических аутоантител и иммунных комплексов.

Показания к применению

Показаниями к назначению ритуксимаба является неэффективность или непереносимость БПВП (в первую очередь метотрексата) и ингибиторов ФНО- α при РА, СКВ, ПМ (ДМ), системных васкулитах и синдроме Шегрена. В будущем возможно увеличение списка показаний для назначения ритуксимаба.

Противопоказания

Противопоказаниями к лечению ритуксимабом являются аллергические реакции к ритуксимабу или белкам мыши, беременность и лактация, тяжелая сердечная недостаточность (ФК IV), тяжелые инфекции и возраст больных младше 18 лет.

Рекомендации по применению

Ритуксимаб назначают в виде 2 в/в инфузий по 500 или 1000 мг с промежутком в 2 нед. Для снижения риска аллергических реакций назначают 100 мг метилпреднизолона в/в за 30 мин до введения ритуксимаба. Инфузию ритуксимаба проводят медленно: 1-ую инфузию проводят в течение 4-4,5 часов, а 2-ую инфузию – 3 часов.

Оценка эффективности лечения

Эффективность ритуксимаба оценивают через 4-16 недель. Эффект ритуксимаба как правило развивается быстро и отчетливо, так клиническое улучшение наступает через 2-4 нед, достигает максимума в течение 16 нед и сохраняется в течение 6-12 нед. Отчетливое подавление деструкции суставов сохраняется в течение 12 месяцев и более.

Повторные курсы лечения

Повторные курсы ритуксимабом показаны тем больным, у которых был эффект после первого курса лечения. При решении вопроса о повторных курсах необходимо ориентироваться на динамику клинико-лабораторных проявлений болезни и, как правило, повторный курс назначают при первых признаках обострения болезни. Но в последние годы рекомендуется проводить повторные курсы каждые 6 мес (24 нед), не ожидая обострения болезни.

Побочные эффекты

Лечение ритуксимабом больными переносится хорошо и редко приводит к развитию побочных эффектов, требующих прерывания лечения (табл. 4-9).

Таблица 4-9.

Частота осложнений терапии РА ритуксимабом

Побочные эффекты	Количество больных, (в скобках-процент)	
	только МТ, n=398	ритуксимаб+МТ, n=540
Боль в верхней части живота	4 (1)	11 (2)
Тревога	5 (1)	9 (2)
Артралгия	14 (4)	31 (6)
Астения	1 (<1)	9 (2)
Озноб	9 (2)	16 (3)
Диспепсия	3 (<1)	16 (3)
Гиперхолестеринемия	1 (<1)	9 (2)
Мигрень	2 (<1)	9 (2)
Тошнота	19 (5)	41 (8)
Парестезия	3 (<1)	12 (2)
Зуд	5 (1)	26 (5)
Гипертермия	8 (2)	27 (5)
Ринит	6 (2)	14 (3)
Раздражение гортани	0 (0)	11 (2)
Инфекции верхних дыхательных путей	23 (6)	37 (7)
Крапивница	3 (<1)	12 (2)

Наиболее распространённый побочный эффект ритуксимаба – это инфузионные реакции (в 1/3 случаев после 1-ой инфузии), но при этом частота этого осложнения значительно уменьшается при повторном введении.

Показания к прерыванию лечения

Необходимость в прерывании лечения ритуксимабом наступает редко и эти показания такие же, как и при использовании инфликсимаба.

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6

В настоящее время представителем этой группы является тоцилизумаб.

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб – это лекарственный препарат, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к рецепторам ИЛ-6. Наиболее известной коммерческой формой тоцилизумаба является Актемра (производство Хоффманн Ля Рош, Швейцария).

Основным механизмом действия тоцилизумаба является подавление активности ИЛ-6, что приводит к подавлению аутоиммунных воспалительных реакций.

Тоцилизумаб является единственным в настоящее время представителем ГИБП, монотерапия которым более эффективна, чем монотерапия БПВП (в первую очередь метотрексатом). Эффект тоцилизумаба наступает быстрее (не редко после первой инфузии), чем на фоне лечения другими БПВП и ГИБП.

Показания к применению

В настоящее время тоцилизумаб применяется только при РА. Показаниями к назначению тоцилизумаба при РА является неэффективность или непереносимость БПВП и других ГИБП.

Противопоказания

Тяжелые инфекции, выраженные аллергические реакции на чужеродный белок, лейкопения ($<4 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения ($<1 \times 10^9/\text{л}$), гепатит В.

Рекомендации по применению

Тоцилизумаб вводят 8 мг/кг в/в кап каждые 4 нед.

Оценки эффективности лечения

Окончательный эффект терапии оценивают через 3 месяца. Если по критериям EULAR через 3 месяца сохраняется хороший и умеренный эффект, то лечение тоцилизумабом продолжают.

Побочные эффекты

При применении тоцилизумаба развитие побочных эффектов наблюдается редко и при длительном лечении крайне редко развиваются побочные реакции, требующие прерывания лечения. Побочными эффектами тоцилизумаба являются инфузионные реакции, токсическое поражение печени с

увеличением уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ), развитие инфекционных осложнений и нейтропения.

Блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов

В настоящее время используется только один препарат из этой группы – абатасепт.

Абатасепт

Абатасепт – это препарат, представляющий собой растворимую, гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена СТLА4 человека и модифицированного Fc-фрагментаIgG₁ человека.

Основным механизмом абатасепта является подавление образования аутоантител (в первую очередь РФ), что приводит к уменьшению (иногда исчезновению) клинических проявлений и улучшению функционального состояния больных РА.

Показания к применению

Абатасепт применяется в лечении РА. Показанием для назначения абатасепта при РА является умеренно тяжелый вариант болезни с неэффективностью метотрексата и ингибиторов ФНО α . Так же одним из показаний для назначения абатасепта является ранний РА и недифференцированный артрит с риском неблагоприятного прогноза и без предшествующей терапии метотрексатом.

Противопоказания

Противопоказания к назначению абатасепта совпадают с таковыми при инфликсимабе.

Рекомендации по применению

Абатасепт применяют в/в кап, в дозе 10 мг/кг массы тела больного, потом дважды повторяют через 2 и 4 нед, а затем каждые 4 нед.

Оценка эффективности лечения

Клинико-лабораторную эффективность абатасептом оценивают через 12-16 нед. Как правило эффект развивается к 16 недели от начала терапии и нарастает в течение длительного применения препарата. При отсутствии эффекта за 16 нед продолжение лечения абатасептом не целесообразно.

Побочные эффекты

Лечение абатасептом хорошо переносится и редко вызывают побочные эффекты. Характер и частота побочных эффектов абатасепта сходны с тоцилизумабом.

Беременность и прием БПВП и ГИБП

Во время длительного применения БПВП и ГИБП при РЗ нередко у больных (или у их супругов) наступает беременность или возникает желание родить ребенка. В таких случаях предлагаются следующие рекомендации по ведению больных во время беременности или до наступления беременности (таблица 4-10).

Таблица 4-10.

Рекомендации по ведению больных во время беременности

Препарат	Рекомендации
Метотрексат	Отменить за 3 мес. до планируемой беременности
Лефлуномид	Отменить и провести процедуры «отмывки» (холестирамин) до планируемой беременности
Хлорохин/гидроксихлорохин	Можно применять во время беременности; заменить хлорохин гидроксихлорохином
Сульфасалазин	Можно назначать во время беременности (в дозе не более 2 г/сут), добавить фолиевую кислоту
Азатиоприн	Можно применять во время беременности (в дозе не более 2 мг/кг)
Циклоспорин	Можно назначать во время беременности (в дозе не более 2,5-5,0 мг/кг)
Ингибиторы ФНО α	Отменить при положительном тесте на беременность
Абатасепт	Отменить за 10 нед до беременности
Ритуксимаб	Отменить за 12 мес до беременности
Тоцилизумаб	Отменить при положительном тесте на беременность

Кормящим женщинам следует прекратить кормление грудью. Грудное вскармливание разрешают не ранее, чем через 6 мес после окончания лечения.

Общая характеристика БПВП и ГИБП

Общая характеристика БПВП, наиболее часто применяемых в лечении РЗ, представлена в таблице 4-11. В данной таблице даны названия, время наступления эффекта, лечебная доза и наиболее частые побочные эффекты этих препаратов.

Таблица 4-11.

Общая характеристика БПВП

Препарат	Время наступления эффекта, мес	Доза препарата	Наиболее частые побочные эффекты
Метотрексат	1-2	10-25 мг/нед внутри дробно, фолиевая кислота 6-12 мг/нед	Поражение ЖКТ, стоматит, сыпь ало- пеция, головная боль, поражение печени, миелосупрессия
Лефлуномид	1-2	100 мг/сут в течение 3 сут, затем по 20 мг/сут	Поражение ЖКТ и печени, алопеция, кожная сыпь, зуд, дестабилизация АД, иногда миелосупрессия
Гидрокси- хлорохин	2-6	400 мг/сут (6 мг/кг в сутки) внутрь в 2 приема после еды	Иногда сыпь, кожный зуд, диарея, ретинопатия, нейромиопатия
Сульфасалазин	1-2	0,5 г/сут внутрь с постепенным увеличением до 2 г/сут в 2 приема после еды	Сыпь, поражение ЖКТ, лейкопения, тромбоцитопения, нарушение функции печени
Соли золота (водораствори- мые)	3-6	50 мг/нед до суммарной дозы 1000 мг; затем 50 мг в 4 нед	Сыпь, стоматит, миелосупрессия, тромбоцитопения, протеинурия
Азатиоприн	2-3	25-50 мг/сут внутри с	Миелосупрессия, иногда поражение

		постепенным увеличением дозы до 1-3 мг/кг/сут	печени, лихорадка, поражение ЖКТ, инфекции
Д-пеницилламин	3-6	250-500 мг/сут внутрь в 2 приема с постепенным увеличением до 750-1000 мг/сут	Сыпь, кожный зуд, протеинурия, гематурия, цитопения, пневмонит, миастения
Циклофосфамид	2-3	1-2 мг/кг/сут внутрь в сочетании с пульс-терапией 500-1000 мг 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3 месяца	Тошнота, аменорея, миелосупрессия, геморрагический цистит, риск инфекций и опухолей
Циклоспорин	1-2	<5,0 мг/кг в сутки	Нарушений функций почек, АГ
Инфликсимаб	2-4 нед	В дозе 3 мг/кг в/в, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед	Постинфузионные реакции, инфекции (в том числе туберкулез и оппортунистические)
Адалимумаб	2-4 нед	В дозе 40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Постинъекционные реакции, инфекции (в том числе туберкулез и оппортунистические)
Этанерцепт	2-4 нед	В дозе 25 мг п/к 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю	Постинъекционные реакции, инфекции (в том числе туберкулез и оппортунистические)
Ритуксимаб	2-4 нед (максимум 16 нед)	В дозе 500 или 1000 мг в/в, затем повторно через 2 нед, затем через 24 нед	Постинфузионные реакции, инфекции
Тоцилизумаб	2 нед, иногда после 1-й инфузии	В дозе 8 мг/кг в/в, каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции, нейтропения
Абатасепт	2 нед, иногда после 1-й инфузии	10мг/кг в/в через 2 и 4 нед, затем каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции

Хондропротективные препараты

Хондропротективные препараты являются базисным методом лечения ОА.

В настоящее время к ним относятся препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат. Эти препараты с одной стороны уменьшают боль и улучшают функциональное состояние суставов, а с другой стороны обладают хондропротективными свойствами.

Хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат представляют собой сульфатированные гликозамингликаны, которые расположены в матриксе суставного хряща. При пероральном приеме они хорошо адсорбируются и достигают высоких концентраций в полости сустава. Механизм их действия до конца не выяснен. Есть данные об их противовоспалительной активности. Показано, что лечение этими препаратами вызывает уменьшение болевого синдрома и улучшение функций суставов, равное с НПВП, при этом их безопасность оказалась выше. Возможность структурно-модифицирующего действия хондроитин и глюкозамина сульфата доказана в лечении ОА. Было показано, что терапия больных ОА хондроитин сульфатом в дозе 800 мг/сут и глюкозамина сульфата в суточной дозе 1500 мг/сут в течение двух лет оказывала статистически достоверное стабилизирующее влияние на ширину суставной щели, установлено, что длительное применение хондроитин и глюкозамин сульфата безопасно, хорошо переносится, хорошо контролирует болевой синдром и увеличивает подвижность суставов у больных ОА, страдающих поражением коленных суставов.

Принимая во внимание данные о том, что хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат оказывают разнообразное фармакологическое воздействие на метаболизм хряща, относительно недавно появились исследования по сочетанному применению этих препаратов при остеоартрозе, в которых показано, что комбинация хондроитин сульфата и глюкозамина сульфата оказалась более эффективной в отношении уменьшения боли в подгруппе больных остеоартрозом с

выраженными болями в коленных суставах по сравнению с плацебо.

Отличительной особенностью хондроитин сульфата и глюкозамин сульфата является позднее наступление эффекта, как правило эффект наступает через 5-8 нед от начала лечения, в среднем через 4 нед от начала лечения. Второй отличительной особенностью этих препаратов является то, что они обладают «последствием», т.е. эффект сохраняется в течение 3-6 месяцев после прекращения лечения.

Стандартная схема назначения хондропротекторов следующая: а) *хондроитин сульфат* 750 мг 2 раза в сут 1 мес, затем 500 мг 2 раза в сут 5 мес, итого длительность курса 6 мес, продолжительность курса 1 раз в год в течение 5 лет, а при необходимости пожизненно; б) *глюкозамин сульфат* 1500 мг 1-2 раза в сут в течение 1-3 мес 2 раза в год в течение 5 лет, а при необходимости пожизненно.

К хондропротекторам также относятся препараты гиалуроновой кислоты, применяемые внутрисуставно (см. главу 9).

Антигиперурикемические препараты

Антигиперурикемические препараты являются базисным методом лечения подагры.

К этой группе относятся урикодепрессивные и урикозурические препараты. При этом урикодепрессивные препараты подавляют синтез мочевой кислоты, а урикозурические – увеличивает выведение мочевой кислоты с мочой.

Антигиперурикемические препараты эффективно предотвращают рецидивы подагрического артрита и развитие осложнений, связанных с гиперурикемией. Терапия этими препаратами показана больным с повторными атаками, хроническим артритом и тофусными формами.

Нельзя начинать лечение антигиперурикемическими препаратами во время острой атаки подагрического артрита, т.к. необходимо сначала купировать боль и максимально подавить воспалительные явления в суставах. Если приступ подагрического артрита развился на фоне приема

антигиперурикемических препаратов, лечение следует продолжить с убавлением достаточной дозы противовоспалительной терапии.

Целевой уровень мочевой кислоты при проведении антигиперурикемической терапии ниже 0,36 ммоль/л (6 мг/дл).

Эффективность антигиперурикемической терапии определяется нормализацией уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием тофусов, отсутствием прогрессирования уrolитиаза.

Классическим представителем урикодепрессантов является аллопуринол. Абсолютными показаниями к назначению аллопуринола являются частые атаки острого подагрического артрита (четыре атаки и более в год), клинические и рентгенологические признаки хронического подагрического артрита, образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости, сочетание подагры с почечной недостаточностью, нефролитиаз, увеличение уровня мочевой кислоты более 0,78 ммоль/л (13 мг/дл) у мужчин и более 0,60 ммоль/л (10 мг/дл) у женщин, применение цитостатической терапии или рентгенотерапии при лейкозах, для профилактики уратного криза.

Для профилактики острых приступов артрита и тяжелых побочных реакций терапию аллопуринолом начинают с небольшой дозы (50-100 мг/сут) с постепенным увеличением по 50-100 мг каждые 2-4 нед до достижения целевого уровня мочевой кислоты (<0,36 ммоль/л).

При подборе дозы аллопуринола следует учитывать скорость клубочковой фильтрации. При скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин обычно назначают низкие дозы в связи с замедленным выведением и, соответственно, имеющейся возможностью аккумуляции препарата. Лечение аллопуринолом ассоциируется с развитием побочных эффектов, иногда тяжелых (5%), поэтому его следует проводить под строгим контролем.

К урикозурическим препаратам относятся сульфинпиразон, лозартан, фенофибрат, бензбромарон. Во время лечения этими препаратами необходим прием не менее 2-х литров воды в день. Эти препараты противопоказаны при нефротилиазе. В

настоящее время эта группа практически не используется из-за тяжелых побочных действий.

Антифиброзные препараты

Эта группа препаратов, обладающих антифиброзным (антисклеротическим) действием, вследствие разностороннего воздействия на метаболизм соединительной ткани и активного подавления избыточного фиброобразования.

Из группы антифиброзных средств наибольшим эффектом обладает Д-пеницилламин (купренил и др.), оказывающий многостороннее действие на метаболизм соединительной ткани и активно подавляющий избыточное фиброобразование. Это средство выбора при быстро прогрессирующей склеродермии, диффузной индурации кожи и фиброзе внутренних органов. Антифиброзное действие препарата реализуется при длительном (не менее 6-12 мес) применении в дозе 450-900 мг в день с последующим снижением и использованием поддерживающих доз (250-300 мг/сут) в течение 2-5 лет. Клинический эффект проявляется положительной динамикой кожного синдрома (уменьшение индурации и др.), суставно-мышечных (увеличение объема движений) и сосудистых нарушений (уменьшение проявлений синдрома Рейно, улучшение трофики тканей). У части больных отмечены положительная динамика со стороны сердца, легких и пищеварительного тракта, замедление прогрессирования и даже регрессия (частичная) патологического процесса. Увеличивается выживаемость больных. В случае появления побочного действия препарата (дерматит, диспепсические нарушения, нефропатия и др., выявляющиеся у 1/3 больных) необходимы строгий врачебный контроль, прекращение лечения или уменьшение дозы пеницилламина при осложнениях. Наиболее опасны и требуют отмены препарата угнетение кроветворения и нефротоксическое действие.

Применения антифиброзных препаратов являются одним из базисных методов лечения ССД.

Антикоагулянты и антиагреганты

Антикоагулянты и антиагреганты применяются при АФС и при многих других РЗ с целью лечения и профилактики артериальных и венозных тромбозов.

Для профилактики тромбозов используются низкие дозы аспирина (50-100 мг/сут) и непрямые антикоагулянты (варфарин). Профилактику тромбоза вышеуказанными препаратами проводят в течение длительного времени, иногда пожизненно. В настоящее время контроль лечения непрямыми антикоагулянтами на основе вычисления протромбированного индекса (времени) не считается надежным и поэтому рекомендуется использовать для этой цели международное нормализованное отношение (МНО). Выделяют два уровня гипокоагуляции терапии варфарином: умеренную, соответствующую значениям МНО 2,0-3,0 и интенсивную при МНО – 2,5-3,5. Более низкое значение МНО может быть достаточным при отсутствии факторов повышенного риска тромбоза или у больных с риском геморрагических осложнений.

Для лечения тромбозов используют антикоагулянты прямого действия (гепарин или гепариноиды). Лечение острого венозного тромбоза начинают с 4- или 7-дневного введения гепарина натрия, затем назначают непрямые антикоагулянты до достижения минимального уровня МНО 2,0. Этих показателей необходимо достичь по крайней мере за сутки до отмены гепарина натрия. Последующее поддержание гипокоагуляции на уровне МНО 2,0-3,0 достаточно эффективно, чтобы предупредить рецидив венозной тромбоэмболии.

Глава 5. Симптоматические методы лечения

К симптоматическим относятся методы, которые эффективно устраняют те или иные симптомы болезней, но при этом эти методы не влияют на прогрессирование болезни (отсюда их другое название – симптом-модифицирующие способы лечения). Основными видами симптоматической терапии РЗ являются применение НПВП и ГК, методы физического модулирования, лечебная пункция суставов,

методы физического воздействия, хирургические и ортопедические методы лечения.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – это большая группа лекарств, обладающих противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим эффектом. НПВП являются эффективным и необходимым средством симптоматического лечения РЗ.

Механизм действия

Основным механизмом действия НПВП является подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ является ферментом, который имеет первостепенное значение в метаболизме арахидоновой кислоты и синтезе простагландинов, простациклина и тромбксана, играющих огромную роль в развитии воспаления. Существуют 2 (две) изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В настоящее время доказано, что блокада ЦОГ-2 является самым важным механизмом противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а блокада ЦОГ-1 – причиной нежелательных (побочных) эффектов этих препаратов.

Классификация

В настоящее время известно более 20 лекарственных препаратов которые подразделяются на несколько групп по происхождению («химическая» классификация), длительности и селективности по отношению к ЦОГ-2

По «химической» классификации различают производные салициловой, индоловой, пропионовой, гетероарилуксусной, энолиоковой кислот и другие. При этом, «химическая» классификация не имеет практического значения, так как химическое происхождение не влияет на эффективность и относительность.

По длительности действия (см. табл. 5-1.) различают НПВП короткого действия (длительность действия < 6ч), среднего действия (>6ч <12ч) и длительного действия (>12ч).

Таблица 5-1.**Общая характеристика НПВП**

Препарат	Доза, мг	Длительность действия, ч	Высшая суточная доза, мг
Ацетилсалициловая кислота	500-1000	4-6	3000
Диклофенак	50-100	8-12	150
Ибупрофен	200-400	6-8	2400
Индометацин	25-100	6-12	200
Кетопрофен	50-100	6-12	200
Кеторолак	10-30	4-6	90
Лорноксикам	8-16	12	16
Мелоксикам	7,5-15	24	15
Напроксен	250-1000	12	1250
Нимесулид	100-200	12	400
Пироксикам	10-20	24	20
Целекоксиб	100-400	12-24	400

По селективности в отношении ЦОГ-2 различают селективные и неселективные НПВП (см. табл. 5-2.). При этом, селективные НПВП блокируют избирательно только ЦОГ-2, а неселективные НПВП блокируют одновременно ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Таблица 5-2.**Классификация НПВП в зависимости от селективности в отношении ЦОГ-2**

Группа препаратов	Название препаратов
Неселективные ингибиторы ЦОГ-2 (Н-НПВП)	Неселективные НПВП: ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, напроксен, пироксикам
Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (С-НПВП)	Селективные НПВП: коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб), мелоксикам, нимесулид, этодолак.
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

Способы применения

НПВП назначаются в виде приема внутрь, инъекций и ректальных свечей, а также в качестве локальной терапии в виде кремов и мазей.

Для лечения хронических РЗ наиболее удобно использовать формы НПВП для приема внутрь. Использование НПВП в виде инъекций (в/м, п/к) показано только для кратковременного (не более 3-5 дней) лечения острых форм РЗ или для купирования острых болей при хронических РЗ. Применение инъекционных форм не только не снижают риск развития системных побочных эффектов НПВП, но и приводит к возможным локальным постинъекционным осложнениям. Применение НПВП в виде ректальных свечей уменьшает риск развития диспепсии, но по скорости наступления и выраженности лечебного эффекта не имеют преимуществ перед оральными формами НПВП. НПВП в виде кремов и мазей обладают только локальным эффектом, поэтому используются в качестве вспомогательной терапии и применяются для повышения анальгетического эффекта других форм применения НПВП при РЗ.

НПВП являются препаратами выбора («первой линии») для подавления боли и воспаления при АС и купирования боли при ОА. Высокие дозы НПВП в виде монотерапии являются самым рациональным способом купирования острого подагрического артрита. НПВП являются самыми часто используемыми видами лечения разнообразных по происхождению болей нижней части спины.

В настоящее время при хронических РЗ предполагают непрерывное использование НПВП в средних и высоких терапевтических дозах, нет четких данных об эффективности использования при РЗ низких доз НПВП в режиме «по требованию». А также нет доказательств усиления анальгетического и противовоспалительного эффекта «супертерапевтических» доз НПВП. Поэтому не рекомендуется использовать НПВП в супервысоких дозах, тем более такие дозы неизбежно приводят к увеличению частоты и тяжести побочных эффектов.

Рекомендации по использованию НПВП при РЗ

НПВП показаны всем больным с РЗ, у которых имеются

боли, связанные с воспалительным или дегенеративным поражением суставов, позвоночника и других органов опорно-двигательного аппарата. Продолжительность курса лечения НПВП при РЗ должна определяться врачом индивидуально. Для достоверного заключения об эффективности или отсутствия эффекта НПВП необходимо использовать не менее 2-4 нед в терапевтической дозе.

Монотерапию НПВП нельзя использовать при хронических РЗ, так как НПВП не влияют на прогрессирование этих болезней. Также не целесообразно использовать НПВП при РЗ в отсутствии прямого показания (т.е. при отсутствии боли и воспаления). В настоящее время нет данных, свидетельствующих о преимуществах в эффективности отдельных препаратов из группы НПВП при определенных РЗ. Поэтому выбор НПВП необходимо осуществлять индивидуально, исходя из фармакологических свойств препарата, клинической ситуации и наличие факторов риска побочных эффектов.

Для купирования острых болей при РЗ в течение короткого времени (до 3-5 суток) целесообразно использовать парентеральные формы НПВП, а для длительного лечения показано использовать НПВП перорально или в виде ректальных свечей. А локальное использование в виде кремов и мазей имеет вспомогательное значение как дополнение к системному назначению НПВП при поражении суставов и мягких тканей у больных РЗ.

С-НПВП не уступают в эффективности Н-НПВП и реже вызывают поражение ЖКТ. В общей популяции больных РА НПВП в эквивалентных дозах не различаются по эффективности, но отличаются по переносимости. Поскольку эффективность НПВП у отдельных больных может существенно варьировать, необходим индивидуальный подбор наиболее эффективного НПВП (в течение 14 дней). Не следует превышать рекомендуемую дозу НПВП: обычно это приводит к увеличению токсичности, но не эффективности лечения. Рекомендуют начинать лечение с назначения более безопасных НПВП (короткий период полувыведения, отсутствие кумуляции) и в минимально эффективной дозе. Не следует

принимать одновременно два и более различных НПВП (за исключением низких доз ацетилсалициловой кислоты).

При выборе НПВП необходимо принимать во внимание следующие факторы: безопасность (наличие и характер факторов риска побочных эффектов); наличие сопутствующих заболеваний; стоимость.

При парентеральном и ректальном путях введения НПВП уменьшают выраженность симптоматических гастроэнтерологических побочных эффектов, но не снижают риск развития тяжелых осложнений (перфорация, кровотечение).

Профилактика и лечение побочных эффектов. У пациентов с факторами риска НПВП-гастропатии лечение следует начинать с С-НПВП (мелоксикам, целекоксиб, нимесулид).

К факторам риска развития НПВП-гастропатии относят следующие: возраст старше 65 лет; тяжелое поражение ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечение, перфорации); сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая патология и др.); прием высоких доз НПВП; сочетанный прием нескольких НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты); прием ГК и антикоагулянтов; инфекция *Helicobacter pylori*.

При развитии серьезных осложнений следует по возможности заменить НПВП на парацетамол или опиоидные анальгетики.

Для лечения и профилактики НПВП-гастропатии эффективны ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол) в стандартах дозах. Невсасывающиеся антациды, сукральфат и H₂-блокаторы (в обычной дозе) эффективны только для купирования диспепсии.

Для уменьшения риска развития гастропатии у больных с факторами риска показано использование С-НПВП (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид).

При наличии факторов риска кардиоваскулярной патологии рекомендовано следующее: проводить тщательное мониторирование сердечно-сосудистых осложнений (особенно АГ) на протяжении всего времени приема НПВП; не превышать рекомендуемые дозы НПВП; для лечения АГ на фоне приема НПВП более эффективны блокаторы кальциевых каналов, чем

другие антигипертензивные препараты; совместный прием НПВП и С-НПВП в сочетании с низкими дозами АСК снижает риск развития инфаркта миокарда у больных РА и КБС.

Побочные действия НПВП

Таблица 5-3.

Побочные эффекты НПВП

Побочный эффект	Частота, %	Примечание
Желудочно-кишечные: Диспепсия: тошнота, рвота, боль в эпигастрии	10-30	Частая причина прерывания лечения в первые месяцы терапии (8-10%).
Бессимптомные язвы и эрозии	10-50	Клиническое значение «эндоскопических» язв до конца не ясно.
Тяжелые осложнения (кровотечения, перфорация язвы)	0,5-4	В зависимости от наличия факторов риска
Поражение кишечника	1-5	Одна из причин развития железодефицитной анемии
Поражение печени: Бессимптомное повышение АЛТ, АСТ	1-5	Клиническое значение не ясно
Острый лекарственный гепатит	0,01-0,05	Редкое, но потенциально фатальное осложнение
Поражение пищевода (эрозивный эзофагит, язва, кровотечение)	<1	Развивается у больных с ГЭРБ
Почечные: Нарушение клубочковой фильтрации	1-5	Любые НПВП, особенно в высоких дозах
Повышение АД	1-10	-//-
Интерстициальный нефрит	<1	-//-
Неврологические: головная боль;	<1	Наиболее часто индометацин,

асептический менингит	<0,01	ибупрофен, кетопрофен, напроксен
Кожные: Зуд, кожная сыпь	<1	
Гематологические: агранулоцитоз	<1	Наиболее часто фенилбутазон
Аллергия (бронхиальная астма, крапивница, пневмонит)	<1	Наиболее часто АСК

Наиболее частым побочным эффектом НПВП является поражение ЖКТ. При приеме НПВП отмечаются НПВП-гастропатии, диспепсии и НПВП-энтеропатии.

НПВП-гастропатии. Под этим термином понимают повреждение слизистой оболочки отделов ЖКТ с развитием эрозий и язв на фоне приема НПВП. Основной причиной НПВП-гастропатии является блокада ЦОГ-1 и подавление синтеза простагландинов, приводящих к снижению защитных свойств слизистой оболочки и провоцирующих ее повреждение соляной кислотой пепсином. Клинически НПВП-гастропатии сопровождаются симптомами эрозии и язв пищевода, желудка и 12-п.к. с их осложнениями (желудочно-кишечные кровотечения, перфорация язвы и нарушения проходимости пищевода и 12-п.к.). Симптомы НПВП-гастропатии в 4-5 раза чаще встречаются при приеме неселективных НПВП, чем селективных НПВП. Факторами риска НПВП-гастропатий является наличие язвы желудка или 12 п.к., пожилой возраст (65 лет и старше), прием высоких доз НПВП, прием 2 или более препаратов из групп НПВП, сопутствующий прием антикоагулянтов и глюкокортикоидов. Дополнительными факторами риска НПВП-гастропатии является курение, алкоголь, наличие тяжелых заболеваний ССС и симптомов диспепсии, а также инфицированность *H. pylori*. Препаратами выбора при развитии НПВП-гастропатий являются ингибиторы протонного насоса (ИПН). К наиболее известным ИПН относятся омепразол, лансопразол, пантопразол и эзомепразол. ИПН при НПВП-индуцированных язвах желудка и 12-п.к. превосходят по своему лечебному эффекту блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и

мизопростол (синтетический аналог простагландина E₁). ИПН используют в стандартных терапевтических дозах (например, омепразол 40 мг/сут.) в течение 4-8 нед. Самыми эффективными методами лечения НПВП-гастропатии являются комбинированное назначение селективных НПВП вместе с ИПН.

НПВП-ассоциированная диспепсия. Основной причиной НПВП-ассоциированной диспепсии (в отличие от НПВП-гастропатии) является контактное негативное действие НПВП на мембраны эпителиоцитов, в конечном итоге приводящее к стимуляции болевых рецепторов и к нарушению моторики ЖКТ. Вышеуказанная диспепсия возникает у 20-40% больных, регулярно принимающих НПВП. Клинически НПВП-ассоциированная диспепсия проявляется болью, чувством жжения и тяжести в эпигастральной области. В лечении НПВП-ассоциированной диспепсии используются антацидные препараты и сукральфат (в режиме «по требованию»), а при их неэффективности блокаторы H₂-рецепторов гистамина и ИПН. Профилактикой НПВП-ассоциированной диспепсии является комбинированный прием селективных НПВП и ИПН.

НПВП-энтеропатии. Это патология тонкой кишки, связанная с приемом НПВП. Основной причиной НПВП-энтеропатии является то, что негативное воздействие НПВП на энтероциты приводит к снижению ими синтеза простагландина E₂ и простаглицина с последующей активизацией жизнедеятельности бактерий в кишечной стенке, что приводит к развитию хронического воспаления. Основными клиническими признаками НПВП-энтеропатий являются Fe-дефицитная анемия и гипоальбуминемия, гораздо реже отмечаются кишечное кровотечение, перфорация или кишечная непроходимость. Факторами риска развития НПВП-энтеропатии являются наличие хронических заболеваний кишечника. Профилактикой НПВП-энтеропатии является сочетанное назначение НПВП и мизоπροстола (синтетического аналога простагландина E₁).

Применение НПВП во время беременности и лактации. Неселективные НПВП не обладают тератогенным эффектом, поэтому их можно применять в течение первого и второго триместра беременности.

В настоящее время отсутствуют данные использования селективных НПВП при беременности, поэтому эта группа НПВП не рекомендуется для использования при беременности.

Как неселективные, так и селективные НПВП через 20 недель после гестации могут вызвать спазм артериального (боталлового) протока и нарушение функций почек у плода, поэтому любые НПВП с 20 недели беременности не применяются или отменяются (если применялись в начале беременности).

Применение НПВП у кормящих матерей (во время лактации) не желательно, но при наличии строгих показаний к их применению разрешается использовать ибупрофен, индометацин, диклофенак, напроксен и пироксикам.

Общая характеристика НПВП

Использование НПВП показано всем больным с РЗ, у которых отмечается болевой синдром воспалительного или невоспалительного характера. Продолжительность курса лечения НПВП при РЗ определяется индивидуально в зависимости от длительности и интенсивности болей. Наличие или отсутствие эффекта НПВП определяется через 2-4 недели от начала лечения.

Монотерапия НПВП не является адекватным лечением хронических РЗ, так как НПВП не влияют на прогрессирование. Нет смысла использовать НПВП при РЗ, если нет прямого показания (т.е. болей). Нет никаких достоверных преимуществ одного отдельного препарата над другим препаратом из группы НПВП, поэтому выбор НПВП проводят индивидуально, исходя из фармакологических особенностей препарата, клинической ситуации и возможных побочных эффектов.

Парентеральные формы НПВП целесообразно использовать при РЗ для купирования острой боли, а таблетированные формы и ректальные свечи НПВП показаны для длительного лечения. Формы НПВП в виде мазей и гелей имеют вспомогательное (не самостоятельное) значение и используются как дополнение к вышеуказанным формам. При назначении НПВП необходимо обязательно учитывать возможный риск развития побочных эффектов.

Неселективные НПВП рекомендуются использовать

больным не старше 65 лет, не имеющим факторов риска НПВП-гастропатии и не страдающими клинически выраженными стадиями артериальной гипертензии, КБС и сердечной недостаточностью. Селективные НПВП назначают больным старше 65 лет, имеющим факторы риска НПВП-гастропатии и развития сосудистых тромбозов (далеко зашедшие стадии коронарной болезни сердца, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности).

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды (ГК) до сих пор остаются самыми мощными из ныне существующих противовоспалительных лекарственных препаратов. В настоящее время основными и частыми показаниями к лечению ГК являются воспалительные РЗ.

Различают ГК короткого, средней продолжительности и длительного действия. К ГК короткого действия относятся гидрокортизон и кортизон, к средней продолжительности действия – преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и триамциналон, а к препаратам длительного действия – бетаметазон и дексаметазон. При этом противовоспалительная активность гидрокортизона принята за 1,0 единицу. Согласно этому показателю самой большой противовоспалительной активностью обладает бетаметазол и дексаметазол (20-30 единиц по отношению к гидрокортизону) (см. таб. 5-4).

Таблица 5-4.

Общая характеристика глюкокортикоидов

Название препарата	Относительная противовоспалительная активность	Эквивалентная доза, мг
Препараты короткой и средней продолжительности действия		
Гидрокортизон	1	20
Кортизон	0,8	25
Преднизон	4	5

Преднизолон	4	5
Метилпреднизолон	5	4
Триамцинолон	5	4
Препараты длительного действия		
Бетаметазон	20-30	0,6
Дексаметазон	20-30	0,75

Основным фармакологическим эффектом ГК является противовоспалительное, а также иммуномодулирующее действие.

Применение ГК при РЗ

Для лечения РЗ почти всегда используют преднизолон в силу достаточного эффекта и меньшей выраженности побочных действий по сравнению с другими ГК. Дозы ГК (в пересчете на преднизолон подразделяют на низкие <10 мг/сут), средние (10-30 мг/сут), высокие (30-100 мг/сут) и очень высокие (>100 мг/сут). Кроме этого различают пульс-терапию, когда используют сверх дозы ГК. Для пульс-терапии как правило используют метилпреднизолон в дозе 250-1000 мг/сут в течение 3-х дней. Подбор начальной дозы ГК, длительности терапии и темпов снижения следует проводить не имперически, а ориентируясь на клинико-лабораторные показатели РЗ. При необходимости длительного применения следует как можно быстрее переходить на однократный прием дозы в утренние часы или на альтернирующий режим терапии.

При использовании ГК в лечении РЗ условно определяют 4 фазы: индукция, консолидация, снижение и поддерживающая терапия. *Фаза индукции.* Используется преднизолон или метилпреднизолон с распределением всей дозы препаратов на три приема (утром 50% всей дозы, в обед – 30% и вечером – 20%). Ориентировочными дозами преднизолона для лечения РА является <10 мг/сут (при системных вариантах и васкулитах – 15-40 мг/сут), при СКВ– 30-60 мг/сут, ПМ (ДМ) – 40-100 мг/сут, при системных васкулитах – 15-60 мг/сут, при ССД – 10-15 мг/сут, при лечении побочных эффектов БПВП – 15-60 мг/сут. *Фаза консолидации.* После получения первых признаков эффекта ГК (в среднем через 2 нед от начала гормональной терапии) необходимо перевести больных на однократный прием

всей дозы в утренние часы (желательно в 8⁰⁰ утра). *Снижение дозы.* При внезапной или быстрой отмене ГК возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности (головокружение, миалгии, артралгии, гипотония, гипогликемия, лихорадка, одышка, удушье, а в тяжелых случаях летальный исход). В связи с этим, для избежания признаков острой надпочечниковой недостаточности снижение и отмену ГК проводят постепенно и медленно. Скорость снижения дозы преднизолона при использовании в дозе >20мг/сут может составлять 5-10 мг/нед, при дозе <20 мг/сут – 2,5 мг/нед, при дозе <10 мг/сут – 1,25 мг/нед. *Поддерживающая терапия.* Этот вид лечения ГК применяется в тех случаях, когда невозможно полностью отменить ГК. В таких случаях больные получают минимальную эффективную дозу ГК. Поддерживающая доза ГК в пересчете на преднизолон должна быть <10 мг/сут (чем меньше, тем лучше). В этой фазе возможно использование альтернирующего режима терапии, когда ГК назначается однократно утром (в 8⁰⁰ часов утра) каждые 48 часов. Целью альтернирующего режима является снижение побочных эффектов ГК при сохранении лечебного эффекта.

Побочные эффекты и их профилактика

Использование ГК в лечении РЗ всегда связано с высоким риском побочных эффектов. Частота и выраженность побочных эффектов зависит от дозы и длительности приема ГК, а также от исходного состояния организма (см. таб. 5-5).

Таблица 5-5.

Название и частота побочных эффектов ГК и их профилактика.

Название побочного эффекта	Частота	Профилактика
1. Гормональные:		
– гиперкортицизм	>10%	минимальные эффективные дозы ГК
– гирстудизм, аменорея	1-10%	минимальные эффективные дозы ГК
– эректильная дисфункция	<1%	минимальные эффективные дозы ГК

– сахарный диабет	<1%	прием гипогликемических препаратов
– остеопороз	>10%	прием препаратов кальция и витамина Д
2. Желудочно-кишечные:		
– усиление аппетита	>10%	строгая диета
– тошнота, рвота	>10%	противорвотные препараты
– язва желудка	<1%	ингибиторы протонового насоса
– панкреатит	<1%	прием М-холинолитиков
3. Сердечно-сосудистые:		
– артериальные гипертензии	1-10%	гипотензивные препараты
– атеросклероз, дислипидемия	1-2%	прием статинов
– отеки	1-5%	уменьшить потребление соли, прием диуретиков
– гипокалиемия	1-10%	прием препаратов калия
4. Восприимчивость к инфекциям	>10%	профилактика инфекций, прием антибиотиков
5. Аллергические	<1%	перейти на прием другого ГК
6. Психозы	<1%	снизить дозу ГК

Кроме вышеуказанных, возможны и другие побочные действия ГК, такие как кожные (истончение кожи, стрии, пурпура, панникулит), повышение внутричерепного давления, офтальмологические (катаракта, глаукома), миопатии, ухудшение заживления ран и т.д.

Прием ГК и хирургические операции

Доказано, что прием ГК даже в течение короткого времени приводит к подавлению деятельности гипоталамуса, гипофиза и надпочечников. Поэтому если больным РЗ, принимающим в качестве лечения ГК, по какой-то причине предстоит хирургическая операция, то им необходима заместительная терапия гидрокортизоном гемисукцинатом. В таких случаях гидрокортизон гемисукцинат 100 мг в/м вводят каждые 6 часов в сочетании с обычной поддерживающей дозой ГК с первого по

третий послеоперационный день, а на четвертый день после операции гидрокортизон гемисукцинат отменяют, оставляя без изменений поддерживающую дозу ГК.

Прием ГК во время беременности и лактации

Прием ГК в период беременности относительно безопасен как для матери, так и для плода. Во время кормления грудью больным женщинам рекомендуется прием низких доз ГК (<7,5 мг/сут). Более высокие дозы ГК таким женщинам не рекомендуются из-за риска угнетения у ребенка синтеза эндогенных гормонов и замедления роста.

Методы физического модулирования

Методы физического модулирования являются дополнительными методами лечения и применяются при тяжелых, резистентных к лечению формах аутоиммунных воспалительных РЗ.

Видами физического иммуномодулирования являются экстракорпоральные методы (гемосорбция, плазмаферез, лимфоцитаферез), дренаж грудного протока, рентгеновское облучение лимфатических узлов. В настоящее время из всех перечисленных выше методов физического модулирования применяются гемосорбция и плазмаферез.

Гемосорбция

Это перфузия крови через активированный уголь. Применяется при СКВ, системных васкулитах, системном варианте РА, ПсА и тяжелом течении других аутоиммунных воспалительных РЗ в случаях неэффективности глюкокортикоидов и БПВП. В последние годы гемосорбция используется гораздо реже, чем плазмаферез.

Плазмаферез

Это удаление плазмы крови с возвратом форменных элементов крови и замещением удаленной плазмы альбумином, реже свежезамороженной плазмой или физиологическим раствором. Во время плазмафереза вместе с плазмой удаляются аутоантитела, иммунные комплексы, цитокины и медиаторы аутоиммунного воспаления. Одним из видов плазмафереза является плазмацитоферез, когда наряду с удалением плазмы удаляются гранулоциты, а именно лимфоциты и моноциты,

обеспечивающие воспалительные иммунные реакции и принимающие участие в патогенезе РЗ. Основными показаниями для назначения плазмафереза при РЗ являются поражения почек, легких и ЦНС при СКВ, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и катастрофический АФС при СКВ, тяжелые нарушения жизненно важных органов при болезни Шегрена, тяжелое течение и неэффективность цитостатиков при системных васкулитах, системные проявления, криоглобулинемия и ревматоидный васкулит при РА, тяжелое течение и неэффективность очень высоких доз глюкокортикоидов при ПМ (ДМ).

Как правило, при вышеуказанных состояниях и болезнях, используют от 3 до 5 сеансов плазмафереза в сочетании с высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфамида (почти всегда метилпреднизолон и циклофосфамид в таких случаях применяют в режиме пульс-терапии). Плазмаферез сопровождается быстрым клиническим эффектом, однако этот эффект кратковременный, поэтому противовоспалительное лечение и базисная терапия РЗ должны не прерываться во время и после плазмафереза.

Лечебная пункция суставов

Цель лечебной пункции суставов. Целью лечебной пункции суставов является введение в полость суставов (иногда в периартикулярные структуры) лекарственных средств.

Подготовка. Условия выполнения внутрисуставных и периартикулярных инъекций регламентированы соответствующими документами. Инъекции выполняют в условиях, приближенных к чистой перевязочной.

При лечебной пункции суставов предварительное удаление выпота из синовиальной полости не имеет принципиального значения. Однако получение жидкости при пункции сустава или бурсы является абсолютным подтверждением правильного положения иглы и прогностическим признаком максимального эффекта проводимой процедуры. Как правило, используют одноразовые шприцы и иглы, размеры которых зависят от размеров инъецируемого сустава. Правильный выбор инструментов обеспечивает удобство для врача и минимум

болевых ощущений для пациента. Обезболивания, как правило, не требуется. Исключения составляют инъекции у детей, у которых возможно применение местных анестетиков в виде аэрозольного спрея (лидокаин, хлорэтил).

Препараты, используемые при лечебной пункции суставов. Как правило, используются 3 вида лекарственных средств: глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты и антибиотики. Ниже дадим более подробную информацию об этих препаратах.

Глюкокортикоиды

Это наиболее часто используемые препараты для введения в полость сустава (иногда в периартикулярные структуры). Используются микрокристаллические формы глюкокортикоидов (ГК). Кристаллы ГК фагоцитируются клетками синовиальной оболочки и, медленно растворяясь, создают необходимую противовоспалительную концентрацию ГК в полости сустава в течение нескольких недель. Несмотря на выраженный и быстрый клинический эффект данной процедуры, локальное введение ГК не влияет на причину воспаления суставов и является симптоматическим видом терапии. При воспалительных заболеваниях суставов (РА, АС, ПсА, РеА), ОА с поражением крупных суставов и подагре внутрисуставное введение ГК является вспомогательным методом подавления воспаления в отдельно взятых суставах, только дополняющим основную патогенетическую терапию.

Важно представлять, что локальное введение ГК является разовой процедурой. Вопрос о необходимости повторного введения в тот же или какой-либо другой сустав решают в зависимости от результатов первой инъекции. Интервал между введениями ГК в разные суставы должен быть не менее 7 дней (при серии из 2–3 инъекций в разные суставы с последующим длительным перерывом). Известно, что потребность в частом (интервал между инъекциями менее месяца) внутрисуставном введении ГК свидетельствует о неэффективности базисной терапии РЗ и, по существу, представляет эквивалент системной глюкокортикоидной терапии.

В настоящее время применяют 4 группы, предназначенных для локального введения: триамсинолона ацетонид (кеналог) в

разовой дозе 40 мг, бетаметазона дипропионат (дипроспан или флостерон) в разовой дозе 7,5 мг, метилпреднизолона ацетат (депо-медрол) в разовой дозе 40-80 мг и гидрокортизона ацетат в разовой дозе 125 мг. По относительной длительности растворения кристаллов ГК их классифицируют как препараты короткого действия (гидрокортизона ацетат), среднего (метилпреднизолона ацетат) и длительного (триамсинолона ацетонид и бетаметазона дипропионат) действия.

Показания: неинфекционный воспалительный процесс в отдельных суставах и периартикулярных структурах; артриты функционально значимых суставов у пациентов с полиартритом в период ожидания эффекта от системной (базисной) терапии; умеренное обострение процесса (олигоартикулярное) у пациентов с контролируемым полиартритом; при неэффективности или противопоказаниях к другим видам терапии (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, поливалентная лекарственная аллергия).

Противопоказания: инфекционный процесс в суставе, окружающих тканях, или подозрение на него (получение при пункции сустава гнойной синовиальной жидкости); геморрагический синдром; тяжёлое общее состояние; асептический некроз прилежащих к суставу эпифизов; анатомическая недоступность сустава (значительное сужение суставной щели, фиброзный анкилоз); отсутствие объективных признаков воспаления (отёчности, местной гипертермии) в области сустава; отсутствие эффекта от предшествующих двух инъекций.

Осложнения: коллаптоидное состояние, умеренное психоэмоциональное возбуждение, бессонница в первые сутки после введения препарата, микрокристаллическое воспаление (реакция на внутрисуставное и особенно периартикулярное введение кристаллов препаратов ГК), кровотечение (наружное или в полость сустава, дегенеративные изменения мягких тканей, инфицирование сустава (крайне редкое осложнение 1 случай на 20000–50000 инъекций), сосудистая реакция (гиперемия лица и верхней половины туловища) в течение суток после инъекции, нарушение менструального ритма, повышение артериального давления и гипергликемия.

Несмотря на разнообразие возможных осложнений локального введения ГК, они встречаются редко и в абсолютном большинстве случаев не угрожают жизни пациента. Частота осложнений может быть сведена к минимуму при адекватной оценке общего состояния пациента, характера местного процесса, выборе соответствующего препарата и его дозы. Наиболее тяжёлое осложнение – инфицирование сустава. Оно встречается крайне редко и, как правило, представляет следствие нарушения простейших правил асептики при выполнении процедуры.

Техника введения препаратов. Эффективность локального инъекционного введения ГК во многом зависит от умения врача с одной стороны, определить конкретную анатомическую структуру, ответственную за болевой синдром у данного пациента, с другой— от правильности выполнения самой процедуры. Доза вводимого в сустав глюкокортикоида зависит от размеров сустава и степени локального воспаления. Препараты обычно расфасованы таким образом, что 1 флакон (или ампула) содержат разовую дозу для 1 крупного сустава (коленного, тазобедренного). Для средних суставов (голеностопного, лучезапястного, локтевого, плечевого) используют половинную дозу. Для мелких (пястно-фаланговых, межфаланговых) доза составляет $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{5}$ содержимого ампулы. Препарат разводят физиологическим раствором до общего объёма 2–5мл (в зависимости от величины инъецируемого сустава) для удобства введения. При периартикулярном введении препарат разводят анестетиком (0,5% новокаин или 2% лидокаин) исключительно для последующей оценки правильности введения. При точном введении смеси боль должна исчезнуть (или значительно уменьшиться) сразу после процедуры.

Пункция мелких суставов кистей. Пункцируют только припухшие суставы в положении небольшого (170–150) сгибания пальца. При этом иглу диаметром 0,4 или 0,6 мм вводят перпендикулярно оси пальца под отеснённое выпотом дорсально сухожилие разгибателя до характерного ощущения «провала». Вводят 0,2–0,3мл суспензии (препарат разводят физиологическим раствором до общего объёма 2мл). При этом

инъецируемый сустав увеличивается в объёме. Техника введения в пястно-фаланговый сустав аналогична. Одновременно можно пунктировать до 5 мелких суставов.

Пункция лучезапястного сустава. Точка введения иглы (диаметром 0,6-0,8мм) находится пальпаторно на продолжении оси 2-го межпальцевого промежутка. Игла вводится перпендикулярно или под небольшим (60–70) углом в проксимальном направлении. При введении в полость сопротивление поршня минимально.

Пункция локтевого сустава. Сустав состоит из сообщающихся плече-локтевого и плече-лучевого суставов, поэтому выбор места пункции не принципиален. При заднем доступе (плече-локтевой сустав) пациент сгибает локтевой сустав под углом 90°. Игла вводится перпендикулярно оси плеча сразу над краем локтевого отростка или по его боковой поверхности. При латеральном доступе пунктируют плече-лучевой сустав.

Пункция плечевого, ключично-акромиального суставов и субакромиальной сумки. Плечевой сустав пунктируют спереди, между пальпаторно определяемой головкой плечевой кости и клювовидным отростком, ориентируясь на глубину погружения иглы (2–3см) и отсутствие сопротивления введению. Место для пункции субакромиальной сумки находится на 1,5–2см кзади от наиболее выступающей части акромиона. Иглу 0,8–40 мм вводят под акромион в горизонтальном направлении на глубину 2,5–3см и добиваясь свободного введения препарата.

Пункция коленного сустава. Необходимость пунктировать коленный сустав возникает чаще всего. При значительном выпоте это наиболее простая процедура. Существуют 3 доступа. Наиболее практичен латеральный доступ к верхнему завороту.

Препараты гиалуроновой кислоты. Эти препараты в настоящее время широко используют для лечения остеоартроза крупных суставов (гонартроза и коксартроза). Патогенетическим обоснованием данного вида терапии является концепция вискоасплементации, восстановление гомеостаза синовиальной жидкости в пораженном остеоартрозом суставе с помощью введения в сустав экзогенного гиалуроната, который является естественным компонентом как синовиальной жидкости, так и

гиалинового хряща. Преимуществом внутрисуставного введения гиалуроната перед пероральными медленнодействующими препаратами, применяемыми для лечения остеоартроза (хондроитинсульфатом и глюкозаминсульфатом) является адресное поступление лечебного препарата в целевой сустав. Особенностью внутрисуставного введения гиалуроната (в основном при остеоартрозе коленных суставов) является необходимость пункции «сухого», изменённого дегенеративным процессом сустава, что предполагает опытность врача.

Антибиотики

Антибиотики вводят в полость суставов при инфекционном (септическом артрите). Локальное введение лекарственных препаратов в руки квалифицированного врача — эффективный и безопасный метод воздействия на патологический процесс в отдельно взятом суставе или периартикулярной структуре, существенно дополняющий патогенетическую терапию и позволяющий значительно улучшить качество жизни многих пациентов с ревматическими заболеваниями.

Методы физического воздействия

К основным методам физического воздействия при РЗ относятся физиотерапевтические процедуры, лечебная физкультура (ЛФК) или лечебная гимнастика, массаж и санаторно-курортное лечение.

Вышеперечисленные методы физического воздействия применяются при дегенеративных заболеваниях суставов (чаще всего при ОА), а также при воспалительных заболеваниях суставов (РА, АС и т.д.) в период стихания воспалительной активности болезни. Основной целью применения метода физического воздействия является восстановление функции пораженных суставов, уменьшение воспаления в суставах и улучшения их подвижности. Методы физического воздействия при дегенеративных заболеваниях суставов используются параллельно с медикаментозной терапией, а при воспалительных заболеваниях суставов эти методы лечения применяются после подавления активности болезни лекарственной терапией.

Физиотерапевтические процедуры. Чаще всего назначают

электрофорез с новокаином, НПВП и гиалуронидазой, эритемные дозы кварца, фонофорез с гидрокортизоном и другими лекарствами, аппликации парафина и грязи, УВЧ и другие. Физиотерапевтические процедуры противопоказаны при СКВ, ССД, ПМ (ДМ) и системных васкулитах.

ЛФК и массаж. ЛФК и массаж являются видами комплексного лечения РЗ и должны применяться ежедневно, начиная с самой ранней фазы болезни и после исчезновения экссудативных явлений в суставах. Использование ЛФК и массажа у больных РЗ препятствуют образованию фиброзных спаек и анкилоза.

Санаторно-курортное лечение. В лечении больных РЗ используются санатории и курорты, основанные на использовании естественных лечебных факторов (лечебная грязь, морская вода, сероводородные, углекислые, радоновые и другие источники). Санаторно-курортное лечение противопоказано при СКВ, ССД, ПМ (ДМ) и системных васкулитах.

Хирургическое лечение

К видам хирургического лечения РЗ относятся лечебная артроскопия (артроскопическая синовэктомия), хирургическая (открытым способом) синовэктомия, разрушение патологически измененной синовиальной оболочки химически токсическими агентами (осмиевая кислота и др.) или радиоактивными веществами (γ - и β -лучи, радиоактивные изотопы иттрия и золота), остеотомия, артродез, атропластика и эндопротезирование суставов. В настоящее время из перечисленных методов хирургического лечения применяются только лечебная артроскопия (артроскопическая синовэктомия) и эндопротезирование суставов.

Лечебная артроскопия

Цели и виды лечебной артроскопии различны в зависимости от вида РЗ и характера патологического процесса.

При воспалительных РЗ (чаще РА) оперативные вмешательства проводят на синовиальной оболочке пораженного сустава. Цель операции заключается в удалении синовиальной оболочки, поэтому эта операция носит название

артроскопическая синовэктомия. Удаление синовиальной оболочки сустава приводит к подавлению воспаления в этом суставе, а также к улучшению механической функции сустава. Показанием к артроскопической синовэктомии является хронический синовит (чаще при РА, реже при РеА, ПсА и АС), резистентный к лекарственной терапии в течение 6 месяцев и более.

При дегенеративных заболеваниях (ОА, остеохондроз и т.д.) оперативные вмешательства проводят на суставном хряще и реже на других внутрисуставных структурах. Для этой цели проводят 2 вида операций: артроскопический лаваж и трансплантацию хряща. *Артроскопический лаваж* приводит к удалению стоками воды поврежденных структур, свободных внутрисуставных тел, частиц хрящевой ткани и воспалительных агентов. *Трансплантация хряща* – это вид операции по пересадке аутогенной или аллогенной хрящевой ткани в поврежденную область.

Эндопротезирование суставов

Эндопротезирование суставов считают одним из наиболее эффективных методов хирургического лечения пациентов с РЗ.

Целью эндопротезирования суставов является повышение качества жизни больного и восстановление функций пораженной конечности за счет устранения болевого синдрома и увеличения объема движений в суставе.

Показания

Показаниями для эндопротезирования суставов являются ОА IV стадии, костно-деструктивные изменения тазобедренных или коленных суставов при РА и ювенильном артрите, асептический некроз головки бедренной кости и мыщелков большеберцовой или бедренной костей, изменения в тазобедренном суставе с рентгенологическими признаками протрузии дна вертлужной впадины, контрактура сустава, фиброзный и костный анкилоз сустава.

Осложнения

Самым частым осложнением после эндопротезирования суставов является развитие нестабильности элементов эндопротеза. Гораздо реже встречаются такие осложнения, как вывих бедренного компонента эндопротеза тазобедренного

сустава, инфицирование протезированного сустава, переломы бедренной и большеберцовой костей проксимальнее и дистальнее компонентов эндопротезов, тугоподвижность после эндопротезирования коленного сустава.

Ортопедическое лечение или использование ортезов

Ортез

Это внешнее ортопедическое приспособление для стабилизации, разгрузки, коррекции анатомических и биохимических осей, защиты суставов или сегментов опорно-двигательной системы.

К ортезам относятся тугоры, лонгеты, шины, ортопедические аппараты, бандажи, корсеты, ортопедические стельки и ортопедическая обувь. Условно их разделяют на две большие группы: статические и динамические приспособления.

Статические (иммобилизирующие) ортезы

Разнообразные тугоры, шины и лангеты, обеспечивающие суставу или группе суставов оптимальное фиксированное положение. Имобилизирующие ортопедические приспособления, как правило, применяют в острой стадии артрита, а также при воспалительных процессах в околоуставных структурах.

Динамические (функциональные) ортезы

Предназначены для обеспечения внешней поддержки и защиты пораженных сегментов опорно-двигательной системы. Ортопедические аппараты состоят из нескольких частей, подвижно соединенных между собой посредством специальных шарниров. Наиболее часто применяют ортезы для нижних конечностей, особенно для коленных суставов. При использовании в их конструкции специальных регулируемых шарниров можно обеспечить защищенному суставу заданную амплитуду движений.

Цель применения ортезов

Внешняя защита сустава, правильное функциональное положение сустава во время движений, стабилизация суставов, увеличение пассивного объема движений в суставах и уменьшение боли за счет иммобилизации.

Показания

ОА, активный артрит, синовит, тендосиновит,

тендовагинит, нестабильность сустава, разработка, стабилизация и защита суставов после ортопедических операций, снижение функциональной способности сустава.

Разработано огромное количество ортезов (практически для всех суставов конечностей и позвоночника).

Лечебное питание при ревматических заболеваниях

В настоящее время влияние лечебного питания на активность и течение некоторых РЗ, как подагра, общедоказано, и в то же время влияние этого феномена на развитие многих других РЗ до конца еще не изучено.

Лечебное питание при РЗ подразделяется на два вида: исключаящая или ограничивающая диетотерапия (полный отказ от приема определенных видов продуктов питания или резкое ограничение их приема) и дополнительная диетотерапия (прием различных биологически активных добавок).

Ниже приведем основные требования к лечебному питанию при некоторых РЗ.

При подагре

Цель лечебного питания при подагре – ограничить употребление продуктов, богатых пуриновыми основаниями, усилить выведение мочевой кислоты почками благодаря увеличению диуреза и увеличить ощелачивание мочи.

Целесообразно обогащать диету витаминами (аскорбиновой кислотой, ниацином, рибофлавином).

При отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы и почек для вымывания мочекислых соединений из организма показано употребление повышенного количества жидкости (не менее 2-2,5 л) в виде овощных, фруктовых и ягодных соков, воды с лимоном, отвара шиповника, сушеных ягод, мятного и липового чая, молока. Рекомендуются щелочные минеральные воды, что способствует ощелачиванию мочи и повышению растворимости мочевой кислоты, а также предупреждает возникновение или прогрессирование подагрического нефролитиаза.

К числу продуктов, богатых пуринами и подлежащих ограничению, относят бобовые (горох, бобы, чечевица, фасоль), рыбу (шпроты, сардины, килька, треска, судак, щука),

субпродукты (печень, почки, мозги, легкие), грибы (белые, шампиньоны), мясные и рыбные бульоны, студень, некоторые овощи (щавель, шпинат, редис, спаржа, цветная капуста), мясо (свинина, телятина, говядина, баранина, гусь, курица), колбасные изделия (особенно ливерная колбаса), дрожжи, овсяную крупу, полированный рис, соусы (мясные, рыбные). Употребление спиртных напитков может провоцировать подагрические приступы.

Рекомендуется употребление бедной пуринами пищи: молока и молочных продуктов, яиц, овощей (капуста, картофель, огурцы, морковь, лук, томаты, арбуз), фруктов (земляника, яблоки, абрикосы, виноград, сливы, груши, персики, вишни, апельсины), лесных и грецких орехов, мучных и крупяных изделий, сахара, меда, варенья, сала, пшеничного хлеба, сливочного масла.

Мясо лучше употреблять в вареном виде, так как около 50% пуринов переходит в навар. Мясо и рыбу разрешают употреблять в отварном виде 2-3 раза в неделю.

При остеоартрозе

Рекомендации по питанию больных остеоартрозом носят общий характер и заключаются в уменьшении количества животного жира, включении в рацион свежих овощей и фруктов, рыбных продуктов, цельных и пророщенных злаковых культур, растительного масла (оливковое, льняное и др.). Рекомендуют продукты, содержащие серу, необходимую для построения кости и хряща: чеснок, лук, спаргаус. Следует избегать употребления продуктов с повышенным содержанием соли (белый картофель, незрелые помидоры, яичный желток), к которому чувствительны больные, страдающие заболеваниями суставов.

При РА

Полное обеспечение потребностей организма в пищевых веществах и энергии, включение в рацион физиологической нормы белка со сбалансированным аминокислотным составом, сокращение углеводной части рациона благодаря уменьшению количества легкоусвояемых и рафинированных сахаров, уменьшение общего количества жира в рационе за счет ограничения животного жира (соотношение животного и

растительного жира 1,2:1), выбор рациона, при котором в организм с пищей поступает адекватное количество витаминов, особенно антиоксидантов (витамины С и Е), включение в диету специализированных продуктов (белковый и противоанемической энпиты), уменьшение потребления поваренной соли, механическое и химическое щажение с максимальным удалением экстрактивных веществ, обеспечение частого и дробного питания (прием пищи не менее 5-6 раз в день).

При АС

Рекомендуется диета с высоким содержанием белка и одновременным снижением количества углеводов.

При СКВ

Специально рекомендованных диет для лечения СКВ нет, однако основные принципы питания больных этой группы состоят в следующем: ограничение общего количества жира, полное исключение жареных и мясных блюд, пониженное содержание белка с высоким уровнем фенилаланина и тирозина, уменьшение калорийности пищи на 50% по сравнению с нормой (особенно у больных с повышенной массой тела), но не менее чем до 1400 ккал/сут, добавление в пищу рыбьего жира или масла из печени трески для коррекции недостаточности витаминов А и D, добавление витаминов В₆ и Е для восполнения их недостатка у больных СКВ.

Список основной литературы

1. Епифанов В.А. Медицинская реабилитация: руководство для врачей. – М., 2005.
2. Мамасаидов А.Т. Внутренние болезни. Ош, 2009. – 340с.
3. Мамасаидов А.Т. Пропедевтика внутренних болезней. Ош, 2009. – 208с.
4. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. – М.: М-Сити, 1996. – 345 с.
5. Насонов Е.Л. и др. Глюкокортикоиды в ревматологии. – М., 1998. – 160 с.
6. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). – М.: Анко, 2000. – 142 с.
7. Рациональная фармакотерапия ревматических болезней/Под. Ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: Литтерра, 2003. – 506 с.
8. Насонова Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные//РМЖ. – 2004. - №20. – с. 1123-1127.
9. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите//Клин.фармокол. тер. – 2006. С. 1-5, 55-58.
10. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – М., 2006.
11. Ревматология. Национальное руководство под ред. Е.А. Насонова и В.А. Насоновой. М. “Гэотар-Медиа”, 2008. – с. 35-149.
12. Ревматология. Клинические рекомендации под ред. Е.А. Насонова. М. “Гэотар-Медиа”, 2010. – с. 19-76.
13. Braun-Moscovici Y., Furst D.E. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it?//Curr. Opin.Rheumatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 197-204.
14. Braun J., Pham T., Sieper J. et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis//Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 817-824.

15. Van der Bijl A.E., Goekoop-Ruiterman Y.P, de Vries-Bouwstra J.K. et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis//Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 2129-2134/

АБДУРАШИТОВА Д.И.

**ОСНОВНЫЕ
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ**

**Техредактор: А.Тойчубаев
Корректор: Ыкыбал уулу Элдияр**

**Сдано в набор 26.12.2014. Подписано в печать 16.01.2015
Формат бумаги 60X84 1/16 4 п.л. Заказ № 08**

**Город Ош, ул Курманжан датка 236
0770 13 02 02**