

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ В РЕВМАТОЛОГІЇ.

М.П. Красько, О.В. Крайдашенко, О.О. Кремзер,
В.В. Красько

Посібник для студентів ВМЗ,
лікарів, провізорів

Запоріжжя

2016

УДК: 615.275.3(075.8)

ББК 52.81я73

К 49

Рекомендовано

Міністерством охорони здоров'я України

*як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів МОЗ України
(протокол засідання Комісії для організації підготовки навчальної та
навчально-методичної літератури для осіб, які навчаються у вищих медичних
(фармацевтичних) навчальних закладах та закладах післядипломної освіти
МОЗ України від 28.10.2015 №3)*

Рецензенти:

Купновицька І.Г. - завідувач кафедри клінічної фармакології і фармакотерапії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», д.мед.н., професор.

Опарін О.А. - завідувач кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології ДЗ «Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.мед.н., професор

Клінічна фармакологія та фармакотерапія в ревматології/ М.П. Красько, О.В. Крайдашенко, О.О. Кремзер, В.В. Красько. 2-ге вид., доопрац. та доп. – Запоріжжя, 2015. – с. 317

У посібнику описано основні клінічні прояви, діагностичні ознаки і оновлені принципи лікування ревматологічних захворювань згідно сучасних протоколів та ін. медико-технологічних документів, що входять в компетенцію не тільки ревматологів, але й лікарів інших спеціальностей і провізорів. Дана порівняльна характеристика лікарських засобів і фармакологічних груп. На підставі даних багатоцентрових досліджень визначене їх місце в лікуванні конкретних нозологічних форм. У програму лікування включені сучасні препарати, зареєстровані в Україні, зокрема, селективні інгібітори ЦОГ, нові імуномодуючі препарати, розроблені на основі генної інженерії, хондропротектори.

Видання призначене для студентів медичних та фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів, інтернів-лікарів, інтернів-провізорів, практикуючих лікарів, провізорів, слухачів курсів підвищення кваліфікації лікарів та провізорів.

ISBN 978-966-417-140-9

© Красько М.П., Крайдашенко О.В.,
Кремзер О.О., Красько В.В., 2015
©Запорізький державний
медичний університет, 2015 р

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Клінічна фармакологія лікарських засобів для застосування в ревматології	7
1.1. Нестероїдні протизапальні препарати	7
1.2. Глюкокортикоїди	49
1.3. Базисні (модифікуючі хворобу) протизапальні лікарські засоби	79
1.4. Лікарські засоби різних груп	122
1.5. Імунобіологічна терапія	134
Розділ 2. Больовий синдром	168
Розділ 3. Фармакотерапія окремих нозологій	176
3.1. Гостра ревматична лихоманка та ревматична хвороба серця	176
3.2. Ревматоїдний артрит	187
3.3. Хвороба Бехтерева (анкілозуючий спонділіт, спонділоартрит)	204
3.4. Остеоартроз	212
3.5. Подагра	226
3.6. Системний червоний вовчок	238
3.7. Системна склеродермія	249
3.8. Системні васкуліти	268
3.9. Антифосфоліпідний синдром	280
3.10. Остеопороз	296
Література	309

Умовні скорочення

АГ	– артеріальна гіпертензія
АФС	– антифосфоліпідний синдром
АТ	– артеріальний тиск
БГСА	– β-гемолітичний стрептокок групи А
в/в	– внутрішньовенно
в/м	– внутрішньом'язово
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр
ГК	– глюкокортикоїд
ГРЛ	– гостра ревматична лихоманка
ІЛ	– інтерлейкін
ЛЗ	– лікарський засіб
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ОА	– остеоартроз
ПГ	– простагландіни
ПЕ	– побічні ефекти
ПсА	– псоріатричний артрит
РА	– ревматоїдний артрит
РВС	– ревматична вада серця
ССД	– системна склеродермія
СВ	– системні васкуліти
СН	– серцева недостатність
СЧВ	– системний червоний вовчок
ТхА ₂	– тромбоксан
ФН	– функціональна недостатність
ФНП	– фактор некроза пухлин
ЦНС	– центральна нервова система
ЦОГ	– циклооксигеназа
ШКТ	– шлунково - кишковий тракт

ВСТУП

Ревматологія - це розділ медицини, який з'явився відносно нещодавно, займається вивченням, діагностикою та лікуванням ревматичних захворювань. Стежити за її стрімким розвитком, що вбирає в себе досягнення терапії, імунології, мікробіології, біохімії, фармакології, а тим більше навчитися застосовувати ці знання для користі пацієнта неймовірно важко .

Сам термін «ревматологія» походить від грецького слова «Ревма», що означає «потік, ріка» і суфікса «-логос», що означає «вивчення, наука». Ревматологи займаються в основному проблемами суглобів та проблемами сполучної тканини, так званими колагенозами. Термін "колагеноз" застарів і в сучасній науковій літературі не використовується. Замість нього використовується визначення системні (дифузні) хвороби сполучної тканини. Найбільш часто зустрічаються: ревматична лихоманка і набуті вади серця, дифузні захворювання сполучної тканини (ДЗСТ) (системний червоний вовчок, системна склеродермія, запальні міопатії) і артрити (наприклад, ревматоїдний, реактивний, псоріатичний), подагра, анкілозуючий спондиліт, захворювання судин (васкуліти), остеопороз, остеоартроз. Здебільшого всі захворювання ревматологічного профілю об'єднує наявність запалення і порушення імунних процесів.

При обстеженні пацієнта з підозрою на ревматологічне захворювання нерідко доводиться вдаватися до консультації інших «вузьких» фахівців, тому що ревматологічна сфера постійно перехрещується з різними областями медицини, де можуть зустрічатися схожі синдроми (кардіологією, фтизіатрією, онкологією, інфекцією, гематологією та ін.) У тому й полягає підступність ревматологічної патології, що далеко не завжди захворювання виявляє себе характерним саме для нього набором симптомів і синдромів, а в більшості випадків маскується під інші. Тому лікарям потрібні якісні знання з ревматології адже від точності постановки діагнозу залежатиме подальше життя хворого, а також вибір лікарських препаратів.

Саме тому це видання несе в собі мету ознайомити студентів, лікарів,

провізорів та інших зацікавлених осіб з основами клініки, діагностики, патогенезу та лікування найпоширеніших ревматичних захворювань.

РОЗДІЛ 1. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В РЕВМАТОЛОГІЇ

1.1. Нестероїдні протизапальні препарати

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), основними показаннями для призначення яких є запалення різної природи і локалізації, біль і лихоманка, та найбільш широко вживані в клінічній практиці ЛЗ. Вони володіють унікальним поєднанням протизапального, анальгетичного, жарознижуючого, а також антиагрегантного механізмів дії (в першу чергу ацетилсаліцилова кислота), які потенційно дозволяють контролювати основні симптоми багатьох захворювань ревматичної природи. Такого спектру позитивних ефектів одночасно не спостерігається ні у однієї іншої групи ЛЗ, включаючи глюкокортикоїди.

При помірних і сильних болях НПЗП зчинюють більш сильний анальгетичний ефект, ніж “ненаркотичні анальгетики” (парацетамол). Деякі НПЗП (кетопрофен, лорноксикам і інші) при парентеральному введенні наближаються до анальгетиків центральної дії (трамадол) і навіть опіоїдів.

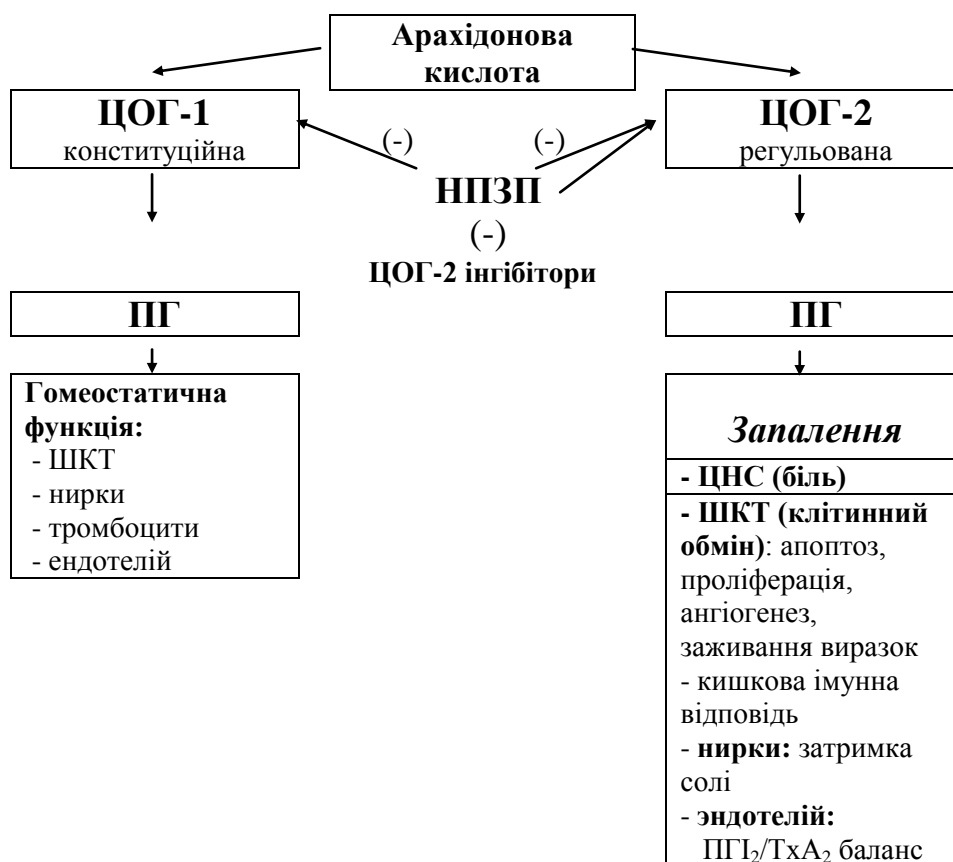
Механізм дії. Фармакологічна активність нестероїдних протизапальних препаратів направлена на попередження або зниження інтенсивності запального процесу. Вони також володіють знеболюючими і жарознижуючими властивостями. Клінічні ефекти НПЗП пов'язують з трьома механізмами, що включають пригніблення циклооксигенази, інгібіцію ліпооксигенази та гальмування утворення вільних радикалів.

Основна роль в реалізації терапевтичних ефектів – придушення активності циклооксигенази (ЦОГ) – ферменту, регулюючого перетворення арахідонової кислоти в простагландіни (ПГ), простациклін (ПГ₂) і тромбоксан (ТхА₂) – визначає як ефективність, так і токсичність препаратів.

Найбільше значення має характер впливу НПЗП на ізоформи ЦОГ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-1 постійно присутній в більшості тканин (хоча і в

різній кількості) і відноситься до категорії “конститутивних (“структурних”) ферментів”, регулюючих фізіологічні ефекти ПГ.

ЦОГ-2 грає роль “структурного ферменту” тільки в деяких органах (головний мозок, нирки, кістки, репродуктивна система у жінок), а в інших органах в нормі вона не виявляється. Проте експресія ЦОГ-2 істотно збільшується під впливом імунних медіаторів (цитокінів), що беруть участь в розвитку імунної відповіді, запалення, клітинної проліферації і ін., а знижується під дією “протизапальних препаратів” (ІЛ-4 і ін.) і глюкокортикоїдів (мал. 1).



Мал. 1. Функціональна активність ЦОГ-1 і ЦОГ-2

ЦОГ-2 обумовлює синтез простагландинів, які беруть участь в запаленні, клітинній проліферації та деструкції. Могутніми індукторами активності ЦОГ-2 є інтерлейкін-1, чинник некрозу пухлин, епідермальний і тромбоцитарний чинники росту.

Пригнічення ЦОГ-2 розглядають як один з важливих механізмів протизапальної і анальгетичної активності, а ЦОГ-1 – токсичності НПЗП.

“Стандартні” (неселективні) НПЗП однаковою мірою пригнічують активність обох ізоформ ЦОГ і тому володіють приблизно схожою ефективністю і токсичністю. Це відкриття послужило підставою для створення нової групи НПЗП, які переважно пригнічують ЦОГ-2 (селективні інгібітори ЦОГ-2). Вони володіють всіма позитивними властивостями “стандартних” НПЗП, але менш токсичні, принаймні, відносно шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

По вибірковості дії відносно ізоформ ЦОГ НПЗП поділяються на групи:

Неселективні інгібітори ЦОГ	НПЗП
Селективні інгібітори ЦОГ-2	Коксиби (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, еторикоксиб). Інші (мелоксикам, німесулід, етодолак)
Селективні інгібітори ЦОГ-3	Парацетамол (ацетаминофен), метамізол
Селективні інгібітори ЦОГ-1*	Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти

* Блокує ЦОГ-1 залежну агрегацію тромбоцитів, але не володіє протизапальною і анальгетичною активністю.

Разом з інгібіцією ЦОГ реалізуються і інші механізми дії НПЗП:

- пригнічення функції нейтрофілів і взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин;
- пригноблення активації NF-κB (чинника транскрипції), регулюючого синтез “прозапальних медіаторів”;
- активація PPARs (peroxisoma proliferator activated receptors);
- пригнічення проліферації і індукція апоптозу пухлинних клітин.

Проте значення їх участі в реалізації терапевтичних ефектів НПЗП не доведено і виявляється тільки *in vitro* при використанні “супратерапевтичної концентрації” ЛЗ.

Фармакокінетика. Переважна більшість НПЗП є слабкими органічними кислотами з порівняно низькою рН. Для них характерні загальні фармакологічні властивості:

- високий ступінь абсорбції в ШКТ;
- високий ступінь сполучення з альбумінами (при гіпоальбумінемії

збільшується концентрація “вільного” ЛЗ, що може призвести до підвищення токсичності);

- приблизно однаковий об'єм розподілу;
- здатність накопичуватися в осередку запалення.

Період напіввиведення НПЗП ($T_{1/2}$) варіює в широких межах (табл. 1). Умовно їх ділять на ЛЗ з коротким $T_{1/2}$ (<6 год) і тривалим $T_{1/2}$ (>6 год). Проте, тривалість протизапального ефекту не завжди відповідає $T_{1/2}$, оскільки концентрація ЛЗ в осередку запалення не завжди корелює з концентрацією в плазмі крові. Велике значення має здатність НПЗП накопичуватися в зоні запалення (наприклад, порожнини суглоба) і тривало перебувати там в терапевтичних концентраціях. Терапевтична відповідь також залежить від часу, необхідного для досягнення стабільних (рівноважних) концентрацій в плазмі крові (рівно приблизно 3-5 періодам $T_{1/2}$). Нерідко прийом ЛЗ з коротким $T_{1/2}$ двічі в доба буває стільки ж ефективний, як і багатократний.

Місце в клінічній практиці. У всьому світі щодня НПЗП споживають приблизно 30, а щорічно – більше 300 мільйонів чоловік. Разом з ревматичними захворюваннями, їх широко застосовують при різних патологічних станах, що характеризуються гострими і хронічними болями, а також як компонент передопераційної і післяопераційної аналгезії. Почавши приймати НПЗП, пацієнти з ревматичними захворюваннями дуже рідко (не більш, ніж в 10% випадків) переходять на прийом простих анальгетиків (парацетамол).

Основні показання до призначення:

Гострий артрит (подагра, загострення хронічних захворювань углобів - РА, остеоартроз, спондилоартрити, реактивна артропатія при неревматичних захворюваннях).

Хронічний артрит (остеоартроз, РА, серонегативні спондилоартрити, артрити при інших ревматичних хворобах і неревматичних захворюваннях).

Гострі і хронічні болі різної природи (болі в нижній частині спини,

травми суглобів і м'яких тканин, мігрень, дисменорея, передопераційні і післяопераційні болі (зниження потреби в наркотичних анальгетиках), ниркова колька, лихоманка при різних ревматичних і неревматичних хворобах.

Додаткові показання для призначення НПЗП: плеврит, перикардит, вузлувата еритема, полікістоз легенів, хвороба Альцгеймера, ішиас.

Фармакокінетика найбільш часто вживаних НПЗП

Препарат	T _{1/2} , ч	Поєднання з білком (%)	Об'єм розподілу, л/кг	Біотрансформація	Екскреція (в%)
Ацетилсаліцилова кислота	0,2	80	0,1-0,35	Гідроліз в ШКТ, печінці і крові - до саліцилатів, потім – в печінці	із сечею у вигляді саліцилової кислоти і кон'югованих метаболітів
Диклофенак	1-2	99	0,13	В печінці, близько 50% при першому проходженні	із сечею – 40-65, з калом – 35
Ібупрофен	2	98	0,12	В печінці	із сечею (в незміненому вигляді <1)
Індометацин	6-12	90	1,0	В печінці	із сечею – 60 (в незміненому вигляді 10-20)
Кетопрофен	1-35	94	0,1	В печінці	із сечею – 80-24 г (в незміненому вигляді до 10). Можлива ентерогепатична циркуляція
Кеторолак	2-8	99	Немає даних	В печінці	із сечею (в незміненому вигляді)
Лорноксикам	3-5	99	0,1-1,3	В печінці	біля 30% дози виводиться з сечею, переважно у вигляді метаболітів, залишки — з жовчю (калом)
Мелоксикам	22	>99	Немає даних	В печінці, за участю цитохрому P450 2C9	із сечею – 20 (в незміненому вигляді < 0,5), з калом – 20 (в незміненому вигляді 1,6)
Напроксен	12-15	99	0,1-0,35	В печінці	із сечею – 95
Німесулід	2-3	До 99	0,19-0,35	В печінці (активний метаболіт –25%)	із сечею – 70

Піроксикам	35-45	99	0,12	В печінці	із сечею – 66 (в незміненому вигляді < 5), з калом – 33
Флорбіпрофен	4	99	0,1	В печінці за участю CYP2C9	із сечею – 90
Целекоксиб	11	97	400	В печінці за участю цитохрому P4502C9	із сечею (< 3 в незміненому вигляді)
Етодолак	7	99	0,4	В печінці	із сечею

Дози ЛЗ, що рекомендуються для застосування:

Препарат	Режим дозування
Ацетилсаліцилова кислота	2400-6000 мг/добу в 4-5 прийомів
Диклофенак	75-150 мг/добу в два прийоми
Ібупрофен)	1200-3200 мг/добу в чотири прийоми (макс. 3200 мг)
Індометацин	75-150 мг/добу в 3-4 прийоми (макс. 200 мг)
Кетопрофен	100-300 мг/добу в два прийоми
Німесулід	200-400 мг/добу в два прийоми
Флюрбіпрофен	200-300 мг/добу в 2-3 прийоми
Етодолак	600-1200 мг/добу в 3-4 прийоми
Ацеклофекак	200 мг в два прийоми
Дифлунісал	500-1500 мг/добу в два прийоми
Лорноксикам	8-16мг в два прийоми
Мелоксикам	7,5-15 мг/добу в один прийом
Набуметон	1000 мг мг/добу в два прийоми (макс. 1500мг)
Набуметон	1000-2000 мг в один або два прийоми
Напроксен	500-700-1000 мг/добу в два прийоми
Піроксикам	10-20 мг/добу в один прийом
Целекоксиб	200-400 мг/добу в два прийоми
Рофекоксиб	12,5-50 мг/добу в один прийом

Протипоказання:

- гіперчутливість;
- загострення виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки.

Побічні ефекти:

НПЗП складають групу лікарських препаратів, відносно небезпечних щодо розвитку побічних реакцій (табл. 2). Навіть короточасний прийом профілактичних доз аспірину (менше 325 мг на добу) в 2-4 рази підвищує ризик серйозних ускладнень з боку ШКТ. Токсичні ефекти НПЗП, обумовлені пригніченням активності ЦОГ-1 і порушенням синтезу простагландинів в слизовій ШКТ, нирках, ендотелії і тромбоцитах. Серед токсичних ефектів НПЗП перше місце займають ураження шлунково-кишкового тракту, і в цьому відношенні НПЗП є лідерами серед всіх вживаних в клінічній практиці лікарських засобів. Найчастіше НПЗП

викликають симптоми диспепсії – печію, болі в епігастральній області, нудоту, блювоту, діарею, закрепи (виникають при тривалому прийомі у 30-40% хворих).

Таблиця 2

Частота виникнення та види побічних ефектів НПЗП

Побічні ефекти	Частота, %
<i>Шлунково-кишкові</i>	
Диспепсія (погано корелює з ускладненнями з боку ШКТ)	>10
Ерозії і виразки (частіше у шлунку)	1-5
Ураження кишечника (можлива причина анемії)	1-5
Ураження печінки (звичайно помірне підвищення печінкових ферментів)	1-5
Ураження стравоходу	<1
<i>Ниркові</i> (частіше всіх викликає індометацин)	
Порушення клубочкової фільтрації	1-5
Підвищення АТ	1-5
Сосочковий некроз	<1
Інтерстиційний нефрит	<1
<i>Неврологічні</i>	
Головні болі (частіше індометацин)	1-5
Асептичний менінгіт (ібупрофен, кетопрофен, флурбіпрофен, напроксен)	<1
<i>Шкірні</i>	
Сверблячка, шкірний висип	<1
Гематологічні (найбільш часто – фенілбутазон, дуже рідко – індометацин), включаючи агранулоцитоз	<1
Гіперчутливість (частіше ацетилсаліцилова кислота): БА, кропив'янка, пневмоніт	<1
<i>Інші</i>	
Ототоксичність (частіше ацетилсаліцилова кислота)	<1
Безплідність у жінок	<1
Стоматит, сіаладеніт, кардит, васкуліт, панкреатит (частіше фенілбутазон)	<1
Сульфонамідная алергія (целекоксиб, призначення протипоказано)	<1
Бронхоспазм (ЦОГ-2 інгібітори викликають рідше, ніж “стандартні” НПЗП)	

За частотою проявів токсичної дії НПЗП на ШКТ на другому місці є гастропатії (10-40%). У пацієнтів (здорових) ендоскопічно видно субепітеліальні геморагії і ерозії, які зберігалися протягом декількох годин навіть після одноразового введення 650-1300 мг аспірину. При тривалому прийомі НПЗП пошкодження слизової оболонки різного ступеня прояву виявлялося ендоскопічно у 50-75% хворих. Частота розвитку ерозій і виразок у пацієнтів, що тривало одержують НПЗП, складає 10-30%. При тривалому прийомі НПЗП у 60-70% пацієнтів також може розвинутилася безсимптомна ентеропатія, яка супроводжується незначною крововтратою (1-10 мл щодня) і втратою білка, що призводить до залізодефіцитної анемії і гіпоальбумінемії. Механізми ентеропатії такі ж, як і гастропатії. Значно рідше НПЗП викликають ураження товстої кишки - колонопатії. Спектр пошкоджень варіює від коліту до перфорацій, кровотеч, ускладнених дивертикулітів. При ректальному введенні НПЗП можливо розвиток проктитів. НПЗП можуть сприяти рецидивам або виникненню коліту, виразки і хвороби Крона. Всі НПЗП можуть викликати ускладнення з боку нирок. Пусковим моментом порушення функції нирок при застосуванні НПЗП є пригнічення синтезу ПГ. ПГ є модуляторами тонуусу ниркових судин, екскреції електrolітів (натрій, калій) і води.

Для НПЗП характерна здатність викликати швидкоминущу затримку натрію і води, зниження клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, АГ, гіперкаліємію, набряки, гостру ниркову недостатність. Крім того, може розвинутилася інтерстиційний нефрит, нирковий папілярний некроз, мембранозна нефропатія, гломерулонефрит з мінімальними змінами.

Також НПЗП можуть підвищувати рівні печінкових ферментів, але важкі гепатотоксичні прояви зустрічаються рідко. В даний час отримані дані про почастищення випадків гепатотоксичності при прийомі німесулідів, що призвело до ухвалення у ряді країн регуляторних рішень про тимчасове обмеження застосування препарату.

Функцію печінки необхідно обов'язково контролювати у пацієнтів, що приймають диклофенак, і у осіб із захворюванням печінки або при підозрі на нього. Гепатотоксична дія НПЗП може, перш за все, виявитися при хронічних захворюваннях печінки.

Побічна дія НПЗП на печінку*

Медикаментозні гепатити	Інші пошкоджуючі ефекти (недоведені гепатити)	Збільшення активності печінкових ензимів
Німесулід Диклофенак Напроксен Ацетилсаліцилова кислота Ібупрофен Піроксикам	Дифлунісал Індометацин	Німесулід Диклофенак Ібупрофен Індометацин Кетопрофен Ацетилсаліцилова кислота Фенілбутазон Мефенамова кислота Мелоксикам Напроксен Оксифенбутазон Піроксикам Суліндак Тіапрофенова кислота

* - перелічені ЛЗ розташовані за ступенем зниження розвитку ПД

Побічні ефекти з боку кровотворної системи виявляються тромбоцитопенією, анемією, лейкопенією.

Інші ПЕ зустрічаються значно рідше і визначаються індивідуальною непереносимістю того або іншого ЛЗ.

Чинники ризику побічних ефектів:

Немолодий вік є найбільш значним чинником ризику ПЕ. Це обумовлено переважно безсимптомним перебігом гастропатій, частою супутньою патологією (АГ, прихована серцева, ниркова і печінкова недостатність) і поліпрагмазією. До цього повертають як вікові, так і патологічні зміни ШКТ (зниження захисних механізмів слизової оболонки). У немолодих пацієнтів

є схильність не тільки до швидкого виникнення (протягом перші 30 днів) НПЗП-гастропатій, але і до швидкого розвитку її ускладнень - кровотеч і перфорацій. Частка пацієнтів у віці старше 60 років з кровотечами і перфораціями, викликаними прийомом даних препаратів, складає, за деякими даними 70%.

Серед менш розповсюджених, але не менш значущих побічних ефектів слід відмітити виразкову хворобу шлунку і дванадцятипалої кишки в анамнезі; ниркову та печінкову недостатність; серцеву недостатність; прийом глюкокортикоїдів, антикоагулянтів, метотрексату, бісфосфонатів, низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інгібіторів кальцієвих каналів, великих доз парацетамолу.

ВЗАЄМОДІЯ. Дані про взаємодію НПЗП наведені в таблиці 3.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ.

Слід пам'ятати, що:

- збільшення дози “стандартних” НПЗП призводить до збільшення токсичності, але не ефективності лікування. Це стосується і селективних інгібіторів ЦОГ-2, прийом яких у високих дозах веде до втрати селективності відносно інгібіції ЦОГ-2;

- всі НПЗП (включаючи селективні ЦОГ-2 інгібітори) частіше, ніж плацебо, викликають ПЕ з боку ШКТ і нирок;

- необхідний підбір найбільш ефективного ЛЗ у різних пацієнтів може розрізнятися оскільки може бути “індивідуальна відповідь” на НПЗП.

Причини цього явища до кінця не з'ясовано. Обговорюється значення індивідуальних особливостей всмоктування, розподілу і метаболізму НПЗП, відносне переважання залежних і не залежних від ЦОГ механізмів дії. Оскільки НПЗП є рацемічними сумішами лівообертаючих і правообертаючих енантіомерів, відмінності в їх ефективності (і токсичності) можуть залежати від співвідношення енантіомерів, один з яких володіє більш вираженою протизапальною і анальгетичною, а інший - токсичною активністю.

Про ефективність НПЗП слід розмовляти лише не менше ніж через два тижні прийому пацієнтом ЛЗ в оптимальній терапевтичній дозі.

- завжди необхідний індивідуальний підбір найбільш безпечного ЛЗ.

Лікарські взаємодії НПЗП

ЛЗ	Результат взаємодії	Рекомендації
Групи ЛЗ		
Антикоагулянти непрямі	Підвищення ризику ШКК	Динамічне спостереження за ПЕ
β-адреноблокатори	Зниження антигіпертензивного ефекту	Контроль АТ
Вакцини	Зменшення ефекту вакцин	
Діуретики калійсберігаючі (триамтерен)	Зниження функції нирок	Контроль функції нирок
Діуретики тіазидні і петльові	Зниження натрійуретичного і антигіпертензивного ефектів діуретиків	Можлива корекція дози діуретиків
Інші НПЗП	Збільшення ризику НПЗП-гастропатії	Динамічне спостереження за ПЕ
Інгібітори АПФ	Зниження антигіпертензивного ефекту, підвищення ризику нефротоксичності і гіперкаліємії	Контроль АТ, функції нирок, рівня калію
Саліцилати	Зменшення ефекту саліцилатів. При відміні ГК, якщо пацієнт одержує високі дози саліцилатів, можлива інтоксикація саліцилатами	При відміні ГК може виникнути необхідність в корекції дози саліцилатів
Фторхінолони	Підвищення ризику судом	Контроль ПЕ
Окремі ЛЗ		
Гідралазін	Зниження антигіпертензивного ефекту	Контроль АТ
Літію препарати	Зниження ниркового кліренсу літію	Корекція дози літію
Метотрексат	Зниження виділення метотрексату нирками	Пацієнтам, що отримують метотрексат у високих дозах (онкопатологія), бажано уникати комбінації
Рифампіцин	Посилення метаболізму ГК	Може бути необхідним підвищення дози ГК
Фенітоїн	Зменшення ефекту ГК, при взаємодії з фенілбутазоном – підвищення токсичності фенітоїну	Необхідність уникати спільного застосування з фенілбутазоном
Циклоспорин	Потенціювання порушення функції нирок, підвищення рівня диклофенаку в сироватці крові	Контроль функції нирок. Призначення мінімально можливої дози диклофенаку

При виборі НПЗП, особливо пацієнтам з чинниками ризику ПЕ, необхідно брати до уваги:

- селективність НПЗП відносно ізоформ ЦОГ;
- фармакодинамічні властивості;
- сумісність з іншими ЛЗ;
- наявність токсичного впливу на хрящ (особливо у хворих на остеоартроз). Починати лікування (особливо у пацієнтів немолодого і старечого віку, із супутніми захворюваннями і анамнезом виразки) слід з найменш токсичних ЛЗ.

Відносно безпечні “стандартні” НПЗП з коротким $T_{1/2}$, які не кумулюються при порушеннях метаболічних процесів у немолодих пацієнтів, наступні: *ібупрофен, кетопрофен, диклофенак*.

Проте у хворих РА лікування диклофенаком може дещо збільшувати токсичність метотрексату і циклоспорину.

У пацієнтів з чинниками ризику НПЗП-гастропатії лікування необхідно відразу починати з призначення інгібіторів ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, німесулід).

Індометацин і піроксикам (ЛЗ з дуже тривалим $T_{1/2}$ – близько 32 ч) необхідно застосовувати з особливою обережністю: хворим без чинників ризику ПЕ і під ретельним клінічним і лабораторним контролем. При прийомі індометацину найбільш часто спостерігаються гемодинамічні порушення, тому його не можна призначати пацієнтам з супутніми захворюваннями нирок і серцево-судинної системи. Крім того, індометацин негативно впливає на метаболізм хряща у хворих на остеоартроз і може викликати розвиток психічних порушень у осіб немолодого віку. Призначення індометацину можна рекомендувати тільки пацієнтам молодого і середнього віку (без ризику) із серонегативними спондилоартритами і гострим подагричним артритом.

Ще більш важкі ПЕ (затримка рідини, агранулоцитоз і ін.) викликає фенілбутазон, який належить виключити з клінічної практики.

Вплив НПЗП на шлунково-кишковий тракт.

Суб'єктивні симптоми (нудота, блювота, диспепсія, діарея, закреп, печія, болі в епігастральній області) спостерігаються у 50% пацієнтів, і нерідко є причиною переривання лікування в перші місяці терапії і погано корелюють з істинною тяжкістю ураження ШКТ. Приблизно у половини хворих, госпіталізованих з приводу ШКК, пов'язаних з прийомом НПЗП, клінічні симптоми ураження ШКТ були відсутні.

Ерозії, язви ШКТ в переважній більшості випадків спонтанно зарубцьовуються і не призводять до важких ускладнень.

НПЗП-гастропатії у скомпрометованих пацієнтів необхідно відразу починати лікування з призначення селективних інгібіторів ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, німесулід).

При виявленні виразки ШКТ слід вирішити питання про можливість переривання лікування НПЗП (їх відміна не приводить до “лікування” НПЗП-гастропатії, але підвищує ефективність противиразкової терапії), а при необхідності перейти на прийом “простих анальгетиків” (парацетамол). Необхідно відзначити, що прийом парацетамола в дозах більше 2 г/добу також асоціюється з ризиком розвитку ускладнень з боку ШКТ.

При неможливості перервати лікування необхідно:

- максимально зменшити дозу НПЗП;
- перейти на більш безпечний ЛЗ (селективні інгібітори ЦОГ-2). Проте необхідно брати до уваги, що селективні інгібітори ЦОГ-2 також уповільнюють швидкість заживлення виразок, індукованих прийомом НПЗП. Слід також пам'ятати про те, що **альтернативні шляхи введення НПЗП** (парентеральні, ректальний) **не оберігають** хворих від можливості **розвитку гастроентерологічних ПЕ.**

- прийом лікарських засобів: інгібітори протонної помпи всередину 1 р/добу до сніданку (лансопразол 30 мг, омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг);
- При можливості слід застосовувати місцеву терапію.

Рекомендації за динамічним спостереженням за пацієнтами, що приймають НПЗП.

Лікарю та пацієнтам слід мониторити базові дослідження: загальний аналіз крові, креатинін, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза. Якщо в загальному аналізі крові спостерігається зниження гемоглобіну більше, ніж на 15-20 г/л, слід запідозрити кровотечу з ШКТ та змінити НПЗП. Кратність визначення загального аналізу крові визначається один раз на рік, якщо немає необхідності більш частого контролю (всі показники в нормі). При лікуванні диклофенаком аспартатамінотрансферазу і аланінамінотрансферазу слід визначати через **вісім** тижнів після початку лікування. При сумісному прийомі інгібіторів АПФ сироватковий креатинін необхідно визначати **кожні три тижні**.

Лікарю та пацієнтам рекомендовано також постереження в динаміці: звернути увагу на наявність “чорного калу”, диспепсії, нудоти/блювоти, болі в животі, набряки, затруднення дихання.

Вагітність.

НПЗП проникають через плаценту і можуть викликати уроджену ваду у експериментальних тварин. Проте переконливих даних, що вказують на тератогенність НПЗП у людини, не отримано. Є відомості про збільшення тривалості гестації, тривалість пологів і підвищення крововтрати у жінок, які одержують НПЗП в період вагітності, і про затримку зростання у новонароджених. В одиничних клінічних спостереженнях відзначені церебральні геморагії, артикулярна дисплазія, передчасне закриття артеріальної протоки, неонатальний ацидоз або інтоксикація саліцилатами. Найбільш часто побічні реакції виникали при використанні індометацину. Аналіз результатів обстеження більше 14 тис. матерів і їх новонароджених показав, що прийом ацетилсаліцилової кислоти в першому триместрі вагітності не призводить до збільшення ризику природжених порушень у

новонароджених.

В другій половині вагітності застосування НПЗП не рекомендують у зв'язку з передчасним закриттям артеріальної протоки у плоду і розвитком стійкої легеневої гіпертензії. В клінічних дослідженнях даний ефект був показаний при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти і індометацину. Інші НПЗП в цьому відношенні на людях не вивчалися.

Вигодовування грудьми.

НПЗП не створюють високій концентрації в молоці, проте їх застосування у матерів небажано. За наявності свідчень жінкам рекомендують використовувати похідні (ібупрофен) або похідні фенілоцтової кислоти (диклофенак), пропіонів, які мають короткий $T_{1/2}$ і утворюють інертні метаболіти.

Застосування НПЗП в педіатрії.

НПЗП мають менше значення для лікування запальних захворювань суглобів в педіатрії, оскільки біль у дітей менш виражена, ніж у дорослих. Основне показання для призначення НПЗП в педіатрії – ревмолихоманка, яка добре контролюється ацетилсаліциловою кислотою, ібупрофеном, напроксом (табл. 4). Останні два ЛЗ відрізняються кращою переносимістю.

Таблиця 4

Дози НПЗП в педіатрії (по Є. Л. Насонову)

ЛЗ	Інтервал, г	Вага < 60 кг		Вага > 60кг	
		Доза, мг	Макс.доб. доза, мг/кг	Доза, мг	Макс.доб. доза, мг/кг
Ацетилсаліцилова к-та	4	10-15*	80	880-1000	3600
Парацетамол	4	10-15	100**	650-1000	4000
Ібупрофен	в	6-10	40	400-800	2400
Напроксен	12	5-6	24	250-375	1000

* Ацетилсаліцилову кислоту слід використовувати тільки у пацієнтів, що потребують антитромботичної і антизапальної терапії, але не як анальгетики і антипіретики.

** Максимальна добова доза у новонароджених і дітей невідома. Добова доза не повинна перевищувати, мг/кг: 75 – у дітей, 60 – у доношених новонароджених і 40 – у недорозвинених новонароджених.

В цілому лікування НПЗП краще переноситься дітьми, ніж дорослими.

Ураження ШКТ спостерігається значно рідше і звичайно не призводить до переривання лікування. Найчастішою ознакою ураження ШКТ є диспепсія. Патологічні зміни при ендоскопічному дослідженні виявляються дуже рідко. При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти у дітей у віці від 6 місяців до 15 років можливо розвиток синдрому Рея – гострої системної патології, що виявляється енцефалопатією з набряком мозку і жировою дистрофією печінки. Особливо часто синдром Рея розвивається в період реконвалесценції після вірусних інфекцій.

У дітей нерідко спостерігається збільшення концентрації ферментів печінки, особливо при лікуванні ацетилсаліциловою кислотою. При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти описаний розвиток важкого системного захворювання, що характеризується ураженням печінки, лихоманкою, нудотою, кровоточивістю, гепатоспленомегалією, збільшенням концентрації печінкових ферментів.

Ураження нирок спостерігається рідко (1-2%). Можлива транзиторна протеїнурія, гематурія, нефротичний синдром, сосочковий некроз.

Результати досліджень свідчать про високу ефективність і добру переносимість селективних ЦОГ-2 інгібіторів – німесуліду і мелоксикаму.

Застосування НПЗП в геріатрії.

Хворі літнього і старечого віку є основними споживачами НПЗП. В цілому особам немолодого віку НПЗП призначаються приблизно в 4 рази частіше, ніж молодим.

Це обумовлено широкою поширеністю в літньому і старечому віці хронічних запальних і дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату. На частку літніх людей доводиться до 80% суглобової патології і більше 60% ревматичних захворювань. При цьому найпоширенішою суглобовою патологією у літніх людей є остеоартроз (ОА), який значно погіршує якість життя і часто призводить до інвалідності в немолодому віці. Поширеність ОА значно збільшується у міру старіння організму –

наближаючись до 80% у осіб старше 55 років. У 10% людей старше 65 років інвалідність обумовлена наявністю остеоартрозу різної локалізації.

У хворих літнього віку при застосуванні НПЗП підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч, гострої ниркової недостатності, патології ЦНС.

Ризик гострої ниркової недостатності особливо великий у хворих із початковим порушенням функції нирок, при супутньому атеросклерозі судин і одночасному застосуванні діуретиків. Зворотне порушення функції нирок частіше виникає у хворих у віці старше 70 років; з супутньою застійною серцевою недостатністю; при прийомі високих доз НПЗП; при супутньому прийомі петлевих діуретиків.

Для зменшення побічної дії НПЗП у літніх і старих людей при їх призначенні необхідно дотримуватися наступних правил:

1. Починати лікування НПЗП хворих літнього і старечого віку слід з селективних інгібіторів ЦОГ-2. Через високий ризик побічних явищ недоцільно застосовувати у немолодих індометацин, напроксен і піроксикам.

2. У випадках неефективності лікування дозу збільшують поступово кожні 5-10 днів. Зазвичай достатньо двох тижнів, щоб визначитися в ефективності препарату.

3. Якщо засіб неефективний, слід перейти до іншого НПЗП. Поєднання двох і більш НПЗП для посилення протизапального або болезаспокійливого ефекту є однією з найчастіших терапевтичних помилок. Спільна терапія підвищує ризик появи ускладнень і звичайно не приводить до очікуваних ефектів.

4. Якщо біль не знімається одним НПЗП, доцільно додати парацетамол.

5. Згідно рекомендаціям ВООЗ, необхідно спробувати послідовно не менше 4-х препаратів, перш ніж перейти до інших методів фармакотерапії.

З віком змінюється фармакокінетика НПЗП, внаслідок чого істотно збільшується період їх напіввиведення. Зміни кінетики НПЗП при старінні обумовлені порушенням їх зв'язку з білками, зниженням активності

ферментів, які метаболізують лікарські препарати в печінці, зниженням їх ниркової екскреції. У зв'язку з особливостями фармакокінетики при призначенні НПЗП літнім людям не слід перевищувати середні терапевтичні дози.

Порушення функції печінки.

Всі НПЗП (особливо німесулід і диклофенак) можуть викликати транзиторне помірне збільшення печінкових ферментів, але важке ураження печінки спостерігається вкрай рідко. У хворих з важкими захворюваннями печінки при застосуванні всіх НПЗП підвищується ризик шлунково-кишкових кровотеч і затримки рідини в організмі.

Захворювання серцево-судинної системи і нирок.

Всі НПЗП (“стандартні і селективні ЦОГ-2 інгібітори”) чинять негативний вплив на функцію нирок і систему кровообігу. Ускладнення з боку серцево-судинної системи і нирок зустрічаються приблизно у 1-5% пацієнтів і нерідко вимагають стаціонарного лікування.

У хворих з порушенням функції нирок підвищений ризик розвитку ниркової недостатності і тому в період лікування НПЗП слід моніторувати функцію нирок.

Ризик ускладнень з боку серцево-судинної системи і нирок найбільш високий у осіб похилого і старечого віку, що мають серцеву або ниркову недостатність.

Прийом НПЗП підвищує в два рази ризик госпіталізацій, пов'язаних із загостренням серцевої недостатності (СН). Ризик декомпенсації кровообігу у пацієнтів похилого віку з “прихованою ” СН на фоні недавнього прийому НПЗП, досить високий і корелює з ризиком важких шлунково-кишкових ускладнень() та в 10 разів вище, ніж у не приймаючих ці ЛЗ..

НПЗП призначаються кожному третьому хворому з АГ. Цей факт має важливу клінічну значущість. Річ у тому, що НПЗП, які пригнічують активність ЦОГ-1 і синтез простагландинів, порушують фізіологічні механізми регуляції судинного тонусу і функції виділення нирок, унаслідок

чого відбувається підвищення АТ не тільки у хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ), але і у здорових людей (в середньому на 5 мм.рт.ст.). Ризик підвищення АТ при прийомі НПЗП особливо високий у осіб немолодого віку. Найбільш часто підвищення АТ спостерігається при прийомі індометацину, напроксену, диклофенаку, тоді як піроксикам, мелоксикам, аспірин, ібупрофен, суліндак підвищують його у меншій мірі.

Ймовірно, деякі “неселективні” НПЗП (наприклад, напроксен) можуть володіти певною “аспіриноподібною кардіопротективною дією”.

Пацієнтам з чинниками ризику тромботичних ускладнень при лікуванні селективними інгібіторами ЦОГ-2 показано профілактичне призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. Проте, враховуючи здатність ацетилсаліцилової кислоти викликати ураження ШКТ, питання про переваги “селективних ЦОГ-2 інгібіторів” в комбінації з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти перед “неселективними” НПЗП у даній категорії пацієнтів залишається відкритим.

Попередні результати клінічних досліджень свідчать про певні переваги відносно частоти поразки ШКТ комбінації селективних інгібіторів ЦОГ-2 (целекоксиб) з ацетилсаліциловою кислотою в порівнянні зі “стандартними” НПЗП (диклофенак, ібупрофен). Деякі “стандартні” НПЗП (наприклад, ібупрофен) володіють здатністю усувати “антитромботичний ефект” низьких доз ацетилсаліцилової кислоти.

Пацієнтам з кардіоваскулярними чинниками ризику необхідно призначати низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, а з гастроентерологічними – інгібітори протонної помпи (або мізопростол, ітомед) незалежно від ЦОГ-селективності НПЗП (табл. 5).

Захворювання центральної нервової системи.

Пацієнтам не слід призначати індометацин, оскільки можливо загострення епілепсії, паркінсонізму, депресії і інших психічних порушень. Із застосуванням цього ЛЗ зв'язують розвиток важкого головного болю вранці.

Тактика застосування НПЗП у пацієнтів за наявності ризику гастроентерологічних і кардіоваскулярних ускладнень (по Baigent і Patrono, 2003, в модифікації Е.Л. Насонова)

Пацієнти з ризиком судинних ускладнень* (в % на рік)	Пацієнти з ризиком серйозних гастроентерологічних ускладнень (в % на рік)		
	низький (<0,2)	помірний (0,2-0,5)	високий** (>0,5)
Низький (<1)	НПЗП	ЦОГ-2 інгібітори (без низьких доз АК)	ЦОГ-2 інгібітори (без низьких доз АК) + ПП
помірний (1-3)	НПЗП*** або ЦОГ-2 інгібітори (при показанні до призначення низьких доз АК)	ЦОГ-2 інгібітори (при показанні до призначення низьких доз АК) ± ПП	ЦОГ-2 інгібітори (при показанні до призначення низьких доз АК) + ПП
високий (>3)	ЦОГ-2 інгібітори + АК (низькі дози)	ЦОГ-2 інгібітори + АК (низькі дози) + ПП	ЦОГ-2 інгібітори + АК (низькі дози) + ПП

* Інфаркт міокард, інсульт із смертельним результатом і без нього.

** Немолодий вік, анамнез язви, прийом глюкокортикоїдів, важкі супутні захворювання.

*** Уникати призначення ібупрофену.

ДОВІДКОВА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Діклофенак (Diclofenac) – похідне фенілоцтової кислоти.

Форма випуску: супп. 25 мг; 50 мг; 100 мг; р-р для ін'єкцій 75 мг/3 мл; табл. п.о. розчин./кишк. 25 мг; 50 мг; табл. ретард. 100 мг; табл. 25 мг; 50 мг; 75 мг; 100 мг; капс. ретард 100 мг; гель зовн. 5%; мазь 1%; 2%, краплі оч. 0,1%.

Механізм дії. Однаковою мірою пригнічують активність обох ізоформ ЦОГ.

Фармакокінетика. Швидко і повністю абсорбується з ШКТ (їжа уповільнює швидкість абсорбції). Після перорального прийому C_{max} – через 2-3 год.

Діклофенак пролонгованої дії: в результаті сповільненого вивільняється активної речовини пікова концентрація в плазмі нижче тій, яка утворюється при введенні препарату короткої дії; проте вона залишається високою протягом довгого часу після прийому. C_{max} – через 5 год.

Після внутрішньо м'язового диклофенаку (в/м) введення C_{max} – через 20 хв.

При ректальному введенні диклофенаку C_{max} досягається через 30 хв.

Концентрація в плазмі знаходиться в лінійній залежності від величини дози, що вводиться.

Зміни фармакокінетики диклофенаку на фоні багаторазового введення не має. Не кумулює при дотриманні інтервалу, що рекомендується, між прийомом їжі.

Біодоступність при пероральному прийомі диклофенаку – 50%. Пов'язується з білками плазми на 95-98%. Проникає в синовіальну рідину. C_{max} в синовіальній рідині спостерігається на 2-4 год пізніше, ніж в плазмі. $T_{1/2}$ з синовіальної рідини – 3-6 год (концентрація активної речовини в синовіальній рідині через 4-6 год після введення вище, ніж в плазмі, протягом 12 год).

50% активної речовини піддається біотрансформації під час “першого проходження” через печінку. Біотрансформація диклофенаку відбувається в результаті гідроксилювання і кон'югації з глюкуроною кислотою. Фармакологічна активність метаболітів менше диклофенаку ніж диклофенаку $T_{1/2}$ плазми – 1-2 год. 60% введеної дози виводиться у вигляді метаболітів нирками, решта частини – з жовчю.

У пацієнтів з вираженими порушеннями функції нирок або з хронічним гепатитом (компенсованим цирозом печінки) фармакокінетичні параметри диклофенаку такі ж, як і у здорових пацієнтів. При місцевому застосуванні після інсталяції проникає в передню камеру ока; в системний кровообіг в терапевтично значущих концентраціях не проникає.

Показання до застосування.

- Ревматичні захворювання: ревматоїдний артрит, псоріатичний, ювенільний хронічний артрит, анкілозуючий спондиліт; подагричний артрит, остеоартроз, тендовагініт, бурсит, ревматичне ураження м'яких тканин.
- Люмбаго, ішіас, невралгія, міалгія.

- Посттравматичні болі, що супроводжуються запаленням, післяопераційні болі, мігрень, ниркова або жовчна колька; первинна альгодисменорея, аднексит, проктит.

- Інфекційно-запальні захворювання ЛОР органів з вираженим больовим синдромом (фарингіт, тонзиліт, отит), залишкові явища пневмонії.

- Лихоманка.

- Для місцевого застосування (у вигляді інсталяцій): інгібування міозу під час операції з приводу катаракти, запальні процеси після хірургічних втручань, профілактика цистоїдного набряку зорового нерва до і після операції, пов'язаної з видаленням і імплантацією кришталика, запальні процеси неінфекційної природи із залученням передніх відділів ока, посттравматичне запалення після проникаючих і непроникаючих поранень очного яблука; біль при проведенні ексимерного лазерного втручання.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість (у тому числі до ін. НПЗП).
- Ерозивно-виразкові ураження ШКТ (у фазі загострення).
- “Аспіринова астма”, “аспіринова тріада” (поєднання бронхіальної астми, рецидивуючого поліпозу носа і біляносових пазух, і непереносимості АСК і ЛЗ піразолонового ряду).

- Порушення кровотворення.
- Вагітність.
- Молодший дитячий вік.
- Годування грудьми.
- Геморой, проктит (при ректальному застосуванні).
- Порушення цілісності шкірного покриву (при зовнішньому застосуванні).

Застереження.

Під час лікування діклофенком належить:

- контролювати функцію печінки, картину периферичної крові, аналіз калу на приховану кров;

- проявляти особливу обережність при призначенні пацієнтам з серцевою або нирковою недостатністю, особам немолодого віку, приймаючих диуретики, пацієнтам, у яких із якої-небудь причини спостерігається зниження ОЦК (наприклад, після великого хірургічного втручання) – необхідний контроль функції нирок;

- утримуватися від занять потенційно небезпечними видами діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій;

- наносити тільки на непошкоджені ділянки шкіри, після накладення не використовувати оклюзійну пов'язку;

- враховувати, що при нанесенні на великі поверхні шкіри протягом довгого часу підвищується ризик розвитку системних ПЕ;

- уникати попадання лікарських форм для зовнішнього застосування в очі, на слизисті оболонки або відкриті рани;

- після зняття контактних лінз закапування проводити через 5 хв;

- за наявності інфекції або загрози її розвитку одночасно призначати місцеве антибактеріальне лікування при застосуванні очних крапель;

- для запобігання вимивання активних речовин подальшими дозами дотримувати перерви між застосуванням різних крапель – 5 хв, між аплікаціями – не менше 5 мін.

З обережністю призначають:

- при індукованій гострій печінковій порфірії;
- при важких порушеннях функції печінки і нирок;
- при серцевій недостатності.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антикоагулянти	Подовження протромбінового часу і підвищення ризику геморагії
Гіпотензивні ЛЗ	Ослаблення гіпотензивного ефекту
Глюкокортикоїди	Посилення дії і ПЕ

Калійзберігаючі діуретики	Посилення ризику розвитку гіперкаліємії
Літійвмісткі ЛЗ	Збільшення концентрації в крові літійвмісткі ЛЗ
Мінералокортикоїди	Посилення дії і ПЕ
Сечогінні ЛЗ	Ослаблення дії сечогінних ЛЗ
Пероральні гіпоглікемічні ЛЗ	Зміна гіпоглікемічної дії – розвиток гіпо- або гіперглікемії
Снодійні ЛЗ	Зменшення ефектів снодійних ЛЗ
Ацетилсаліцилова кислота	Зниження концентрації диклофенаку в крові
Дигоксин	Підвищення концентрації в плазмі дигоксину
Метотрексат	Збільшення концентрації в крові метотрексату
Циклоспорин	Збільшення нефротоксичності циклоспорину

Побічні ефекти диклофенаку.

- ШКТ – гастралгія, нудота, блювота, діарея, диспепсія, шлунково-кишкова кровотеча, підвищення активності “печінкових” трансаміназ, метеоризм, анорексія, гепатит з жовтяницею або без, блискавичний гепатит, панкреатит, неспецифічний коліт з кровотечею, загострення коліту язви або хвороби Крона, афтозний стоматит, ерозійний езофагіт, закреп.

- ЦНС – головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, порушення сприйняття, парестезії, зниження пам'яті, втрата відчуття орієнтації, зниження гостроти зору, диплопія, зниження слуху, шум у вухах, безсоння, дратівливість, судоми, депресія, тривожність, “кошмарні сновидіння”, тремор, психотичні реакції, порушення смакових відчуттів.

- Алергічні реакції – бронхоспазм, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), алергічна пурпура, системні анафілактичні реакції (включаючи шок).

- Шкірні покриви і підшкірно-жировий шар – висипання на шкірі, бульозні висипання, екзема, поліморфна еритема, еритродермія (ексфоліативний дерматит), алопеція, фотосенсибілізація, пурпура.

- Сечовивідна система – гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, інтерстиційний нефрит, нефротичний синдром, сосочковий некроз.

- Система кровоутворення – тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, апластична анемія.

- Інші реакції – набряки, серцебиття, біль в грудях, підвищення АТ; в місці в/м введення – почервоніння, інфільтрат, асептичний абсцес, некроз жирової тканини.

- При ректальному застосуванні – місцеве подразнення, слизисті виділення з домішками крові, болі при дефекації.

- При місцевому застосуванні – сверблячка, гіперемія шкіри, висип, почервоніння; при тривалому застосуванні і/або нанесенні на великі поверхні – системні ПЕ внаслідок резорбтивної дії (генералізований шкірний висип, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, фотосенсибілізація).

- При очних інстиляціях – відчуття паління в очах, нечіткість зорового сприйняття (відразу після закапування); алергічні реакції (сверблячка в очах, гіперемія), помутніння рогівки (більмо), набряк обличчя, ірит.

Застосування. Внутрішньовенно (в/в) по 25-50 мг 1 раз на добу; краплинне введення протягом 15-60 хв, далі вводять інфузію зі швидкістю 5 мг/год до досягнення максимальної добової дози. В/м по 25-50 мг 1 раз на добу. Всередину по 25-50 мг 2-3 раз на добу. Ректально по 50-100 мг 1 раз на добу. Зовнішньо по 2-4 г (мазі або гелю) 3-4 раз на добу. Очні краплі інстилюють в кон'юнктивальний мішок.

Максимальна разова доза: 100 мг. Максимальна добова доза: 150 мг. Середня добова доза у дітей: 2 мг/кг; для дітей старше 6 років і підлітків застосовуються тільки таблетки звичайної тривалості дії по 25 мг.

Передозування. Симптоми: запаморочення, головний біль, гіпервентиляція легенів, порушення свідомості, у дітей – міоклонічні судоми, нудота, блювота, болі в області живота, кровотеча, порушення функції печінки і нирок.

Лікування: промивання шлунку, введення активованого вугілля, симптоматична терапія. Форсований діурез, гемодіаліз малоефективні.

Синоніми. Артрозан, Верал, Вольтарен, Диклобене, Диклоберл,

Дикломакс, Диклонак, Диклак Диклофен, Диклофенак, Диклофенак натрію, Диклофенак ретард, Наклофен, Ортофен, Санфінак, Фламерил, Етіфенак, Юмеран.

Ібупрофен (Ibuprofen) – похідне фенілпропіонової кислоти.

Форма випуску: драже 0,2 г; капс. ретард 0,3 г; табл. 0,2; 0,4 г; 0,6 г; табл. для розсмоктування 0,2 г; табл. ретард 0,8 г; табл. шипучі 0,2 г; гель 10%; крем 5%; суспензія орал. 0,1 г/5мл; 2%, краплі орал. 40 мг/мл.

Механізм дії. Однаковою мірою пригнічують активність обох ізоформ ЦОГ.

Фармакокінетика. Добре абсорбується із ШКТ. C_{max} після перорального прийому складає 1-2 год, в синовіальній рідині – 3 год. $T_{1/2}$ – 2-2,5 год (для ретард-форм – до 12 год). Зв'язується з білками плазми на 90%. Поволі проникає в порожнину суглобів, затримується в синовіальній тканині, створюючи в ній більші концентрації, ніж в плазмі.

Біологічна активність асоційована з S-енантіомером. Після абсорбції близько 60% фармакологічно неактивній R-форми поволі трансформується в активну S-форму. Піддається біотрансформації. Виводиться нирками (в незміненому вигляді не більше 1%), у меншій мірі з жовчю.

Показання до застосування.

Ібупрофен застосовується для лікування наступних станів та захворювань:

- Ревматоїдний артрит, остеоартроз, подагричний артрит, анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит, невралгія, міалгія, тендиніт, бурсит, тендовагініт, невралгічна аміотрофія, розтягування зв'язкового апарату, гематоми, радикуліт, травматичне запалення м'яких тканин і опорно-рухового апарату.

- Гарячкові стани різного генезу (у тому числі після імунізації).
- Симптоматичне лікування грипу і ГРВІ.

- Постуральна гіпотензія при прийомі гіпотензивних ЛЗ.
- Нефротичний синдром (для зменшення протеїнурії).
- При інфекційно-запальних захворюваннях (як допоміжний ЛЗ): ЛОР-органів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт, синусит, риніт), бронхітах, пневмонії, запальних процесах в малому тазу, аднекситі, первинному дісменореї, альгодисменореї, післяопераційних болях, головному і зубному болі, паннікуліті.

Для місцевого застосування: запальні і дегенеративні захворювання опорно-рухової системи: артрит (ревматоїдний, псоріатичний, подагричний), анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, остеохондроз з корінцевим синдромом, радикуліт, тендовагініт, бурсит, люмбаго, ішіас, міалгія, травми без порушення цілісності м'яких тканин (вивих, розтягування або розрив м'язів і зв'язок, забив, посттравматичний набряк м'яких тканин і т.д.).

Протипоказання до застосування.

Для системного застосування:

- Гіперчутливість.
- Хвороба виразки шлунку і 12-ПК (у стадії загострення).

Колітвиразки.

▪ Захворювання зорового нерва, скотома, амбліопія, порушення колірної зору. Патологія вестибулярного апарату, зниження слуху.

- Цироз печінки з портальною гіпертензією.
- “Аспіринова астма” (провокована прийомом АСК або іншими НПЗП).

- Серцева недостатність, АГ.
- Набряки.
- Гіпокоагуляція.
- Гемофілія, дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, лейкопенія, геморагічний діатез.
- Вагітність III триместр.

Для місцевого застосування:

- Гіперчутливість (у тому числі до інших НПЗП).
- Мокнучі дерматози, екзема.
- Інфіковане садно і рани.
- Вагітність. Годування грудьми

Застереження щодо застосування.

- Під час використання ібупрофену необхідно:
 - контролювати картину периферійної крові і функціональний стан печінки і/або нирок;
 - при появі симптомів гастропатії ретельно контролювати стан ШКТ (включаючи проведення езофагогастродуоденоскопії, аналізу крові з визначенням гемоглобіну, гематокриту, аналізу калу на приховану кров);
 - утримуватися від всіх видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги, швидкої психічної і рухової реакції;
 - відмовитися від прийому етанолу.

При необхідності визначення 17-кетостероїдів прийом ібупрофену слід припинити за 48 год до проведення дослідження.

З обережністю призначають:

- пацієнтам з гіпербілірубінемією;
- пацієнтам з хворобою виразки шлунку і 12-ПК (в анамнезі); при гастриті, ентериті, коліті;
- пацієнтам з печінковою і/або нирковою недостатністю;
- при захворюваннях крові неясної етіології;
- при вагітності; при годуванні грудьми;
- дітям до 12 років.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антациди	Уповільнення абсорбції ібупрофена
Антидепресанти Барбітурати Трициклічні анти-депресанти Зіксорін	Підвищення ризику розвитку важких інтоксикацій за рахунок збільшення продукції гідроксильованих активних метаболітів

Ріфампіцин Фенілбутазон Фенітоїн	
Антакоагулянти непрямі	Подовження протромбінового часу і підвищення ризику геморагічних ускладнень
Вазодилататори (у тому числі БМКК і інгібітори АПФ)	Ослаблення гіпотензивного ефекту
Гіпоглікемічні (похідні сульфоніл сечовини) ЛЗ	Посилення гіпоглікемічної дії
Глюкокортикоїди Мінералокортикоїди	Посилення дії і ПЕ (небезпека ШКК)
Інгібітори мікросомального окислення	Ослаблення гепатотоксичної дії
Літійвмісні ЛЗ	Збільшення концентрації в крові літійвмістких ЛЗ
Фібринолітики	Посилення дії фібринолітиків і підвищення ризику появи геморагічних ускладнень
Естрогени	Посилення ПЕ естрогену
Гипотіазід Фуросемід	Ослаблення натрійуретичної активності
Дігоксин	Збільшення концентрації дігоксину в крові
Холестірамін	Уповільнення абсорбції ібупрофена
Кофеїн	Посилення анальгезуючого ефекту ібупрофену
Метотрексат	Збільшення концентрації в крові метотрексату
Етанол	Посилення ПЕ етанолу

Побічні ефекти аналогічні іншим НПЗП.

Застосування. Всередину по 0,4-0,8 г 3-4 р/добу. Місцево смужку гелю або крему завдовжки 5-10 см 3-4 раз на добу. Максимальна разова доза: 0,8 г. Максимальна добова доза: 2,4 г. Середня добова доза у дітей: 5-10 мг/кг.

Передозування. Симптоми: болі в животі, нудота, блювота, загальмованість, сонливість, депресія, головний біль, шум у вухах, метаболічний ацидоз, кома, гостра ниркова недостатність, зниження АТ, брадикардія, тахікардія, фібриляція передсердя, зупинка дихання.

Лікування: промивання шлунку (тільки протягом години після прийому), активоване вугілля, лужне пиття, форсований діурез, симптоматична терапія (корекція КЛБ, АТ).

Синоніми. Адвіл, Болінет, Боніфен, Бруфен ретард, Мотрин, Долгіт крем, Ібутоп гель, Ібуфен, Нурофен, Профінал, Солпафлекс.

Кетопрофен (Ketoprofen)

Форма випуску: табл. ретард 150 мг; табл. п.о. 50мг, 100мг; табл. п.о. форте 100 мг, 200 мг; капс. 50 мг; капс. ретард 200 мг; р-р д/ин 100 мг/2 мл; пір. ліоф. д/ин 100 мг; супп. 100мг; краплі орал. 5%; крем 5%; гель 2,5%.

Механізм дії. Однаковою мірою пригнічують активність обох ізоформ ЦОГ.

Фармакокінетика. Швидко абсорбується із ШКТ після прийому всередину. Біодоступність – більше 90%. Зв'язується з білками плазми на 99%. C_{max} – 1-2 год після прийому всередину, при прийомі ретардних таблеток – через 45-60 хв, 1,4-4 год – при ректальному введенні, 15-30 хв – при парентеральному введенні. Терапевтична концентрація в синовіальній рідині зберігається 6-8 год. В значимій кількості не проникає через ГЕБ.

Практично повністю метаболізується в печінці шляхом глюкуронування, має ефект “першого проходження” через печінку. Виводиться головним чином нирками. $T_{1/2}$ – 1,6-1,9 год. Не кумулюється.

Лізінова сіль кетопрофену: ефективна концентрація досягається через 20-30 хв і зберігається 24 год. Терапевтична концентрація в синовіальній рідині зберігається 18-20 год. біотрансформується мікросомальними ферментами печінки. Виводиться нирками (60-80% у вигляді глюкуроніду за 24 год).

При місцевому застосуванні у вигляді гелю абсорбується надзвичайно поволі і практично не кумулюється в організмі. Біодоступність гелю – близько 5%.

Показання до застосування.

- Ревматоїдний артрит, остеоартроз, подагричний артрит, анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит.
- Болі різного генезу: у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, післяопераційні болі, невралгія, тендиніт, бурсит, радикуліт, альгодисменорея, отит, головний біль, зубний біль, ниркова колька.

Для місцевого застосування:

- Гель і/або крем – гострі і хронічні запальні захворювання опорно-

рухового апарату (ревматоїдний артрит, спондилоартрит, остеохондроз); травми опорно-рухового апарату, розриви зв'язок і сухожилів м'язів, флебіт, запальні процеси шкіри.

- Розчин для полоскання – запальні захворювання порожнини рота і глотки (ангіна, фарингіт, стоматит, парадонтоз і ін.), при лікуванні і видаленні зубів.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість (у тому числі до інших НПЗП).
- Хвороба виразки шлунку і 12-ПК, колітвиразки.
- Цироз печінки з портальною гіпертензією, печінкова недостатність.
- Захворювання зорового нерва, зниження слуху, патологія вестибулярного апарату.
- Бронхіальна астма (НПЗП-залежна).
- Серцева недостатність, набряки, артеріальна гіпертензія.
- Гемофілія і інші порушення зсідання крові.
- Хронічна ниркова недостатність.
- Дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази.
- Захворювання крові (у тому числі лейкопенія).
- Дитячий вік.
- Вагітність III триместр.
- Мокнучі дерматози, екзема, інфіковане садно, рани (при місцевому застосуванні).

Застереження щодо використання.

Під час лікування необхідно:

- контролювати картину периферичної крові;
- контролювати функціональний стан печінки і/або нирок;
- враховувати, що прийом кетопрофену може маскувати ознаки інфекційного захворювання;
- утримуватися від занять потенційно небезпечними видами діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних

реакцій.

При необхідності визначення 17-кетостероїдів прийом кетопрофену слід припинити за 48 год до проведення дослідження.

При порушенні функції нирок і печінки необхідне зниження дози і ретельне спостереження.

При місцевому використуванні необхідно уникати попадання гелю на слизисті оболонки і в очі.

З обережністю призначають:

- пацієнтам з гіпербілірубінемією;
- при вагітності – I і II триместр; при годуванні грудьми.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антациди	Уповільнення абсорбції кетопрофену
Антиагреганти	Посилення кровоточивості унаслідок пригнічення функції тромбоцитів
Антикоагулянти	Подовження протромбінового часу і підвищення ризику розвитку кровотеч
Барбітурати Тріциклічні антидепресанти Ріфампіцин Фенітоїн Фенілбутазон	Збільшення продукції гідроксильованих активних метаболітів
Гіпотензивні ЛЗ Сечогінні ЛЗ	Ослаблення гіпотензивного сечогінного ефектів за рахунок інгібування синтезу простагландинів
Глюкокортикоїди Мінералокортикоїди Кортикотропін	Посилення вираженості дії і ПЕ при сумісному застосуванні. Підвищення ризику розвитку язв і ШКК, ризику розвитку порушень функцій нирок при сумісному застосуванні
Літіймісткі ЛЗ	Збільшення концентрації в крові літіймістких ЛЗ
Пероральні гіпоглікемічні ЛЗ Інсулін	Збільшення гіпоглікемічної дії
Урикозуричні ЛЗ	Ослаблення дії урикозуричних ЛЗ
Фібринолітики	Посилення фібринолітичної дії
Естроген	Посилення дії і ПЕ естрогену
Вальпроат натрію	Порушення агрегації тромбоцитів при сумісному призначенні
Верапаміл	Збільшення концентрації в крові верапамілу
Холестирамін	Уповільнення абсорбції кетопрофену
Метотрексат	Збільшення концентрації в крові метотрексату
Ніфедипін	Збільшення концентрації в крові ніфедипіну
Грамадол	Фармацевтично несумісний з розчином трамадолу

Цефамандол Цефаперазон Цефотетан	Підвищення ризику розвитку кровотеч
Етанол	Посилення вираженості дії і ПЕ етанолу (підвищення ризику розвитку язв і ШКК, ризику розвитку порушень функцій нирок); збільшення продукції гідроксильованих активних метаболітів

Побічні ефекти аналогічні іншим НПЗП.

Лізінова сіль кетопрофену порівняно з кетопрофеном (завдяки нейтральній реакції і меншій місцевій дратівливій дії на слиzystу ШКТ) рідше викликає ПЕ з боку ШКТ.

Застосування. В/в 100-200 мг 1 р/добу (в 100-500 мл фізіологічного розчину). В/м по 100 мг 1-2 р/добу. Всередину (під час їжі) по 50-100 мг 3 р/добу. Ректально по 160 мг 2-3 р/добу. Місцево гель або крем 2-3 р/добу. Максимальна разова доза: 100 мг. Максимальна добова доза: 300 мг.

Синоніми. Кетонал, Флексен, Профенід, Артрозілен, Орувель, Фастум гель.

Мелоксикам (Meloxicam)

Форма випуску: табл. 7,5 мг і 15 мг №20, 50, 100, р-р для інфузій 2,5 мг/мл.

Механізм дії. Вибірково знижує активність ЦОГ-2. Інгибування ЦОГ-1 для мелоксикаму виражене в 100 разів менше. В результаті синтез простагландинів в осередку запалення знижується в значно більшому ступені, ніж в слиzystій оболонці шлунку і нирках. В цьому відношенні мелоксикам перевершує більшість інших НПЗП.

Крім того, препарат пригноблює перекисне окислення ліпідів і утворення вільних кисневих радикалів, знижує утворення чинника активації тромбоцитів, чинника некрозу пухлини альфа, активність протеїназ (еластази, колагенази, стромелізину), вивільняється гістаміну і деяких інших медіаторів запалення.

Показання до застосування.

- Артрита, у тому числі РА, гострий остеоартрит, хронічний поліартрит.
- Анкілозуючий спондиліт.
- Больовий синдром при остеоартрозах і радикулітах.

Німесулід (Nimesulide)

Форма випуску: табл. 100 мг, табл. розчин, дит. 50 мг, гран. д/сусп. кричав. 100 мг, сусп. кричав. 50 мг/5 мл, гель зовн. 1%.

Механізм дії. Селективно інгібує ЦОГ-2, гальмує синтез простагландинів в осередку запалення. Робить менш виражений пригнічуючий вплив на ЦОГ-1 (рідше викликає ПЕ, пов'язані з пригнобленням синтезу простагландинів в здорових тканинах).

Фармакокінетика. Добре абсорбується із ШКТ (їжа знижує швидкість абсорбції, не впливаючи на її ступінь). C_{max} складає 1,5-2,5 год. Зв'язується з білками плазми 99%. Проникає в тканини жіночих статевих органів, де після однократного прийому його концентрація складає близько 40% від концентрації в плазмі. Метаболізується в печінці; основний фармакологічно активний метаболіт – гідроксинімесулід (25%). Виводиться через нирки (65%) і кишечник (35%).

Показання.

- Остеоартроз, РА, анкілозуючий спондиліт, синовіт, тендиніт, тендовагініт, бурсит.
- Альгодисменорея, посттравматичні болі, болі в хребті, невралгія, міалгія, травматичне запалення м'яких тканин і опорно-рухового апарату.
- Лихоманка при інфекційно-запальних захворюваннях.

Протипоказання.

- Гіперчутливість.
- Ерозивно-виразкові ураження ШКТ (у фазі загострення).
- Кровотечі з ШКТ.

- “Аспіринова астма”.
- Печінкова недостатність.
- Ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).
- Вагітність (III триместр).
- Годування грудьми.
- Дитячий вік (до 12 років).

Застереження. При тривалому застосуванні необхідний систематичний контроль функції нирок.

З обережністю призначають при АГ, СН, цукровому діабеті II типу.

Побічні ефекти аналогічні іншим НПЗП.

Застосування. Всередину по 0,1 г 2 раз на добу. Максимальна разова доза: 0,1 г. Максимальна добова доза: 0,2 г. Середня добова доза у дітей: 3-5 мг/кг.

Синоніми. Месулід, Німулід, Найз, Німесил, Німегесик 100, Пролід, Ауронім, Флолід, Німіка.

Рофекоксиб (Rofecoxib)

Форма випуску: табл 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, суспензія орал. 25 мг/5 мл, 12,5 мг/5 мл.

Механізм дії. Є високоселективним інгібітором циклооксигенази 2 (ЦОГ-2), в терапевтичних концентраціях у людини не впливає на активність циклооксигенази 1 (ЦОГ-1).

Фармакокінетика. Після прийому всередину добре абсорбується зі ШКТ. Біодоступність більше 90%. Зв'язується з білками плазми на 90%. Стах досягається через 2 год. Піддаються біотрансформації в печінці з утворенням неактивних метаболітів. Виводиться переважно через нирки.

Показання.

- Остеоартроз.
- Біль різної природи (слабої і середньої інтенсивності): артралгія,

міалгія, невралгія, люмбаго, ішалгія, мігрень, зубний і головний біль, альгодисменорея.

Протипоказання.

- Гіперчутливість.
- Вагітність III триместр (ризик передчасного закриття артеріальної протоки у плоду).

Застереження. До початку терапії пацієнтам із значною дегідратацією рекомендується проведення регідратації.

Під час лікування у хворих з ІХС слід додатково призначати антиагреганти (АК в низьких дозах).

З обережністю призначають:

- при вагітності (I і II триместр);
- в період годування грудьми;
- пацієнтам з нирковою недостатністю;
- пацієнтам з бронхіальною астмою;
- пацієнтам з “аспіриновою тріадою” в анамнезі.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антациди	Клінічно значущої дії на фармакокінетичні параметри рофекоксибу не чинять
Антикоагулянти	Подовження протромбінового часу і підвищення ризику кровотечі
Гормональні контрацептиви для прийому всередину (етинілетрадіол, норетиндрон) Дігосин Кетоконазол Преднізолон Преднізон Циметидін	Клінічно значущої дії на фармакокінетичні параметри препаратів не чинить
Інгібітори АПФ	Ослаблення гіпотензивного ефекту
Метотрексат	Збільшення концентрації в плазмі метотрексату

	на 23%
Рифампіцин	Зниження концентрації рофекоксибу в плазмі на 50%

Побічні ефекти аналогічні іншим НПЗП.

Застосування. Всередину 12,5-50 мг 1 р/добу. Максимальна разова і добова доза – 50 мг.

Синоніми. Рофіка, Ранселекс, Віокс.

Целекоксиб (Celecoxib).

Форма випуску: капс. 0,1 г; 0,2 г.

Механізм дії. Селективно блокує циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2). При призначенні у високих дозах, тривалому застосуванні або індивідуальних особливостях організму селективність знижується.

Фармакокінетика. При прийомі натщесерце повністю абсорбується з ШКТ. Стах – 2-3 год. Прийом жирної їжі уповільнює всмоктування. Зв'язується з білками плазми на 97% (не залежить від дози). Рівноважна концентрація ЛЗ в плазмі досягається до 5 дня прийому. Добре розподіляється в тканинах. Проникає через ГЕБ. $T_{1/2}$ – 11 год.

Метаболізується в печінці системою цитохрома P450 CYP9 шляхом окислення і гідроксилування, а також глюкуронування.

Виводиться кишечником і нирками.

Показання до застосування.

- Ревматоїдний артрит.
- Остеоартроз.
- Анкілозуючий спондиліт.
- Псоріатичний артрит.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість.
- Алергічні реакції при прийомі АК, інших НПЗП, сульфонамідмістких

ЛЗ.

- “Аспіринова тріада”.
- Хвороба виразки шлунку і 12-ПК.
- Коліт язви.
- СН, АГ.
- Набрякливий синдром.
- Печінкова і Ниркова недостатність.
- Дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази.
- Захворювання крові (анемія).
- Алкоголізм.

Застереження щодо застосування.

Під час лікування необхідно:

- контролювати картину периферичної крові і функціональний стан печінки і нирок;
- утримуватися від занять потенційно небезпечними видами діяльності, що вимагають підвищеної уваги, оскільки може виникнути порушення акомодатії і подовження часу реакції.

При необхідності визначення 17-кетостероїдів прийом целекоксибу слід зупинити за 48 год до проведення дослідження.

З обережністю призначають при вагітності і годуванні грудьми.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антациди	Уповільнення всмоктування целекоксибу
Антиагреганти	Посилення кровоточивості унаслідок пригнічення функції тромбоцитів
Антикоагулянти	Подовження протромбінового часу і підвищення ризику геморагії
Барбітурати Тріциклічні антидепресанти Рифампіцин Фенілбутазон Фемітоїн Етанол	Збільшення продукції гідроксильованих активних метаболітів (підвищення ризику розвитку важких інтоксикацій)
Гіпоглікемічні (похідні сульфонілсечовини) ЛЗ	Посилення вираженості гіпоглікемічної дії гіпоглікемічних ЛЗ

Гіпотензивні ЛЗ	Ослаблення гіпотензивного ефекту
Глюкокортикоїди Мінералокортикоїди	Посилення дії і ПЕ глюко- і мінералокортикоїдів
Літіймісткі ЛЗ	Збільшення концентрації в крові літій містких ЛЗ
Сечогінні ЛЗ	Ослаблення дії сечогінних ЛЗ
Урикозуричні ЛЗ	Ослаблення дії урикозуричних ЛЗ
Фібринолітики	Посилення дії фібринолітиків
Естроген	Посилення дії і ПЕ естрогену
Метотрексат	Збільшення концентрації в крові метотрексату
Флуконазол (інгібітор Р450 СУР9)	Підвищення концентрації активного целікоксибу і ризику ПЕ
Холестирамін	Уповільнення всмоктування целікоксибу

Побічні ефекти аналогічні іншим НПЗП.

Застосування. Всередину по 0,1 г 1-2 р/добу. Максимальна разова доза: 0,2 г. Максимальна добова доза: 0,4 г.

Синоніми. Целебрекс

1.2. ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

Не дивлячись на великі успіхи у області фармакотерапії запальних захворювань, глюкокортикоїди (ГК) залишаються наймогутнішими з існуючих протизапальних ЛЗ. Запальні ревматичні захворювання відносяться до числа основних показань для призначення ГК. У ревматології їх застосування є основним (або одним з основних) підходом до лікування великої групи важких інвалідизуючих або потенційно смертельних захворювань, таких як системний червоний вовчок (СЧВ), більшість форм системних васкулітів, ідіопатичні запальні міопатії, а також важливим компонентом комплексної терапії РА.

ГК використовують як для системної (всередину, парентеральний шлях), так і для локальної (інтраартикулярно, периартикулярно, зовнішньо) терапії. Їх терапевтична доза при різних захворюваннях варіює більш ніж в 200 разів.

Дози ГК, мг/доб (у перерахунку на преднізолон), наступні:

низькі	< 7,5
середні	7,5-30
високі	30-100
дуже високі	> 100
пульс-терапія	> 250

Залежно від біологічного періоду напіввиведення (періоду напіввиведення з тканин) ГК можна виділити три групи:

- короткої дії - $T_{1/2}$ біол. - 8-12 год
- середньої тривалості дії - $T_{1/2}$ біол. - 18-36 год
- тривалої дії - $T_{1/2}$ біол. - 36-54 год

Вони також розрізняються по значності глюкокортикоїдних і мінералокортикоїдних властивостей і по здатності пригноблювати вісь “гіпоталамус-гіпофіз-наднирковник” (вісь ГГН) (табл. 6).

Порівняльна характеристика глюкокортикоїдів в еквівалентних дозах

ЛЗ і дози	Глюкокортикоїдна активність	Мінералокортикоїдна активність	Здатність пригноблювати вісь ГГН
Гідрокортизон (20 мг)	0,8	1	1
Преднізолон (5 мг)	4	0,8	4
Тріамциновон (4 мг)	5	0,5	5
Метілпреднізолон (4 мг)	5	0,5	5
Дексаметазон (0,75 мг)	30	0	40-50
Бетаметазон (0,6 мг)	25	0	Немає даних

Механізм дії. Молекулярний механізм дії ГК реалізується шляхом регуляції експресії ряду генів на транскрипційном і посттранскрипційном рівнях, а також в негеномних ефектах, які виявляються при використуванні високих доз препаратів.

ГК зв'язуються з цитоплазматичними ГК-рецепторами, розташованими усередині клітин-мішеней, регулюючи транскрипцію широкого спектру генів за рахунок двох основних механізмів: прямого і опосередкованого.

По-перше, усередині клітки ГК-рецептори утворюють димер, який зв'язується з ділянками ДНК, що одержали назву глюкокортикоїдвідповідаючих елементів (glucocorticoid response elements), розташованими в промоторній ділянці стероїдвідповідаючого гена. По-друге, ГК-рецептори взаємодіють з різними чинниками транскрипції або ядерними факторами (nuclear factor - NF). Ядерні чинники, такі як активаторний білок чинника транскрипції (AP-1) і NF-κB, є природними регуляторами декількох генів, що беруть участь в імунній відповіді і запаленні, включаючи гени цитокінів, їх рецепторів, молекул адгезії, протеїназ і ін.

Важливий молекулярний механізм дії ГК пов'язаний з впливом на транскрипційну активацію цитоплазматичного інгібітору NF-κB - IκBa. Вважають також, що залежно від дози ефекти ГК можуть реалізовуватися на різних рівнях. Наприклад, в низьких концентраціях ($> 10^{-12}$ ммоль/л) ГК

реалізують свою дію тільки за рахунок так званих геномних ефектів, для розвитку яких потрібен 30 і більше хвилин, середніх концентраціях ($> 10^{-9}$), як геномних, так і рецепторопосередкованих (1-2 хв), і, нарешті, у високих ($> 10^{-4}$). Разом з перерахованими вище ефектами певну роль починає виконувати здатність ГК впливати на фізико-хімічні властивості біомембран кліток-мішеней (декілька секунд).

Ці дані певною мірою дозволяють пояснити розвиток протизапальної і імуномодулюючої активності ГК при призначенні їх хворим в низьких (< 10 мг/добу), середніх/високих (~ 1 мг/кг/добу) дозах або пульс-терапії (1 г/добу).

Для більшого розуміння патогенетичної основи протизапальної дії ГК можна розділити їх основні ефекти на клітини організму:

Ендотеліальні клітини: пригнічення експресії антигенів класу II головного комплексу гістосумісності, клітинних молекул адгезії (ICAM-1, ELAM-1, E-селектін), “прозапальних” цитокінів (ФНО- α , ІЛ-6, ІЛ-1), ЦОГ-2, рецепторів ендотеліна; стабілізація судинної проникності; посилення експресії ліпокортіна-1.

Моноцити, макрофаги, нейтрофіли: інгібіція функції нейтрофілів (утворення супероксидних радикалів O_2^- - хемотаксис, адгезія, апоптоз, фагоцитоз, метаболізм арахідонової кислоти); зниження міграції в зону запалення; індукція ліпокортіна, ліпомодуліна, макрокортіна; інгібіція презентування антигенів макрофагами Т-лімфоцитам; супресія NF- κ B і ЦОГ-2; придушення синтезу цитокінів (ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6 і ін.); придушення експресії Fc-рецепторів на мембрані моноцитів; збільшення експресії Fc-рецепторів на мембрані фагоцитів.

Еозинофіли: придушення міграції їх в зону запалення.

Лімфоцити: лімфопенія (перерозподіл лімфоцитів в кістковому мозку); зниження синтезу ІЛ-2 і ІФН- γ ; регуляція тімопоеза, за допомогою апоптоза; пригнічення функції Т-лімфоцитів і природних клітин кілерів; придушення синтезу імуноглобулінів (у високих дозах).

Фібробласти: придушення проліферації і синтезу білка; придушення

синтезу металопротеїназ (стромелізін, колагеназа); інгібіція синтезу ІЛ-6, ІЛ-8, ГМ-КСФ.

Клітини кісток: інгібіція формування кісткової тканини; інгібіція функції остеокластів; збільшення функціональної активності і тривалості життя остеокластів.

Хрящ (хондроцити) - збільшення синтезу глікозаміноглікана і ДНК.

Клітини м'язів - атрофія.

Синовіальна оболонка: зниження експресії колагенази, тканинного інгібітору металопротеїназ, ІЛ-8, Е-селектіна, гіалуроната, ІСАМ-1

Фармакокінетика. При введенні всередину ГК швидко і майже повністю всмоктуються. Біодоступність не залежить від їжі. Абсорбція при локальному застосуванні складає від 30 до 90%. У високому ступені ГК зв'язуються з білками плазми - альбумінами і транскортіном. Здатність зв'язуватися з білками плазми знижується при використуванні високих доз ГК і при гіпоальбумінемії (можливі збільшення об'єму розподілу і підвищення токсичності). Метаболізуються переважно в печінці шляхом гідроксилування і кон'югації, а також в нирках і тканинах. Тривалість дії залежить від шляху введення, розчинності лікарської форми, дози і захворювання, при якому застосовують ГК. Тривалість дії системних ГК в значній мірі визначається біологічним періодом напіввиведення (з тканин). З організму вони виділяються з сечею переважно у формі неактивних метаболітів (у незміненому вигляді - менше 15%).

Фармакотерапія глюкокортикоїдами.

Системне застосування ГК є одним з найефективніших методів фармакотерапії цілого ряду ревматичних захворювань, що дозволяє істотно поліпшити прогноз і тривалість життя пацієнтів (табл. 7).

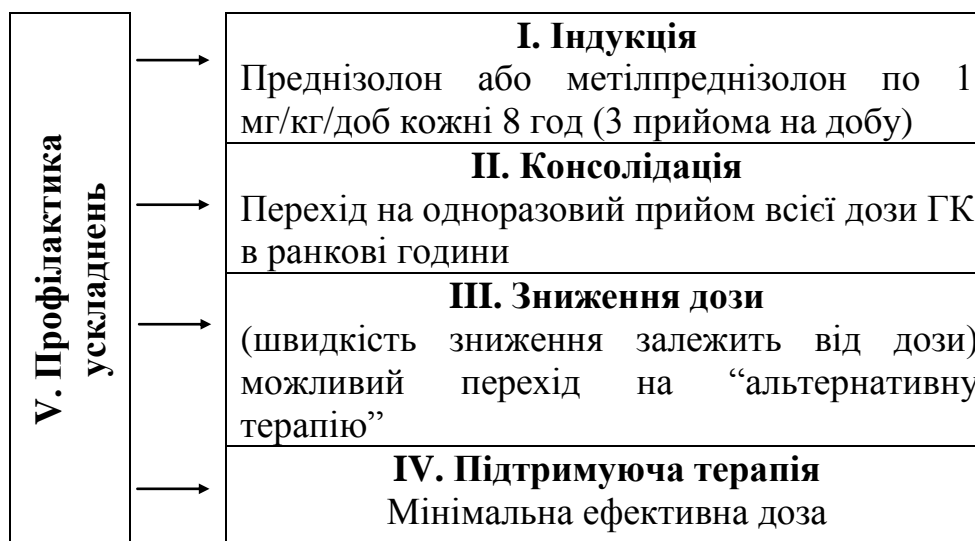
Основні показання до системного призначення і рекомендовані дози глюкокортикоїдів при ревматичних захворюваннях (Насонов Є.Л.)

Захворювання	Звичайна початкова доза преднізолону (мг/день)
Ревматоїдний артрит	
Висока запальна активність, що не контролюється НПЗП; деякі форми РА в літньому віці; компонент “bridge”-терапії	< 15
Некротизуючий васкуліт	60
Плеврит/перикардит	15-60
СЧВ/ЗМІШАНЕ захворювання сполучної тканини	
Артрит або помірні системні прояви	<30
Нефрит	60
Цитопенії	30-60
Плеврит/перикардит	15-60
Міокардит	60
Васкуліт	60
Синдром Шегрена	
Васкуліт	15-60
Системні васкуліти	
Гігантоклітковий артеріїт	60
Вузликівий поліартеріїт	60
Гранулематоз Вегенера	60
Шкірний гіперчутливий васкуліт	15-30
Артеріїт Такаюсу	15-60
Ревматична поліміалгія	
Достовірний діагноз або для підтвердження	15
Системна склеродермія	
Міозит, плеврит, перикардит, артрит	10-15
Гострий подагричний артрит	
За наявності протипоказань до НПЗП і колхіцину	30
Рефлекторна симпатична дистрофія	60
Лікування ПЕ базисної терапії	15-60

Підбір ЛЗ і дози.

- Віддавати перевагу ГК середньої тривалості дії в оптимальній дозі і впродовж оптимального часу (не перевищувати термін, необхідний для контролю активності хвороби).
- Проводити підбір початкової дози ГК, тривалості терапії і темпів зниження дози, орієнтуючись на стандартизовані клініко-лабораторні параметри активності захворювання (не емпірично).
- При необхідності тривалого застосування ГК швидше переходити на

одноразовий прийом всієї дози в ранкові години, а потім - на “альтернуючий” режим терапії.



Мал. 2. Фази системної терапії глюкокортикоїдами.

В наш час практикуючі лікарі розпочинають лікування одразу з другої фази, однак це не виключає можливості використання альтернативних схем (намальованої вище або варіанту, коли після інфузії високих доз ГК/пульс-терапії хворий переводиться на середні/низькі дози перорального прийому ГК). В будь-якому разі необхідно дотримуватись балансу в поняттях «ризик/користь».

Моніторинг побічних ефектів.

- Необхідно інформувати пацієнта про достоїнства і недоліки ГК терапії.
- Ретельно моніторувати побічні ефекти. Деякі з них - легеневі інфільтрати, лихоманка, неврологічні порушення, піурія, інтеркурентні інфекції (оперізуючий лишай, сечова інфекція, кандидоз і ін.) можуть імітувати “загострення” основного захворювання, а міопатія - загострення міозиту.
- Враховувати, що пригноблення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи розвивається при короткочасному (три тижні) прийомі низьких доз ГК і зберігається тривалий час (до одного року) після

відміни ЛЗ.

При розвитку важких захворювань або необхідності хірургічних втручань цим пацієнтам необхідно проводити замісну терапію ГК по наступній схемі: в день операції і перші три дні після операції - гідрокортизону гемісукцинат по 100 мг в/м кожні 6 ч в поєднанні із звичною підтримуючою дозою ГК; на четвертий день після операції - відмінити гідрокортизон, при необхідності продовжити підтримуючу терапію.

Проте слід враховувати, що при багатьох ревматичних захворюваннях (остеоартроз, дегенеративні поразки хребта, фіброміалгія, остеонекроз, інфекційні артрити, феномен Рейно і склеродермічний фіброз) застосування ГК не тільки не ефективне, але навіть протипоказане.

ОСНОВНІ ПРОТИПОКАЗАННЯ.

- Гіперчутливість.
- Важкі інфекції (окрім септичного шоку і туберкульозного менінгіту).
- Імунізація живими вакцинами.
- Вітряна віспа.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ.

Застосування ГК зв'язане з високим ризиком побічних ефектів (табл. 8). Їх частота і виразність залежать від дози і тривалості прийому ЛЗ, а також від стану органів і тканин, на функцію яких вони впливають. Наприклад, діти, підлітки і жінки в постменопаузі більш чутливі до розвитку глюкокортикоїдного остеопорозу. Ризик побічних ефектів збільшується при гіпоальбумінемії (рекомендується зниження дози).

Таблиця 8

Побічні ефекти глюкокортикоїдів

Побічний ефект і рекомендації	Частота
Гормональні і метаболічні	
Пригніблення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи (гіперкортицизм)	+++
Цукровий діабет - у пацієнтів з ЦД потрібне збільшення дози інсуліну або гіпоглікемічних ЛЗ	+

Гірсутизм	++
Вторинна аменорея	+
Імпотенція	+
Негативний кальцієвий баланс, що веде до остеопорозу	+++
Гіпокаліємічний алкалоз	+
Гіперосмолярна некетонова кома	
Епідуральний ліпоматоз	+
Шлунково-кишкові	
Посилення апетиту - слід дотримувати суворої дієти	+++
Нудота, блювота	+++
“Прихована” перфорація кишечника	+
Пептична виразка — застосовувати ГК з обережністю у пацієнтів з анамнезом “виразка” і при сумісному прийомі з НПЗП	+
Панкреатит	+
Артеріальна гіпертензія - використовувати ГК з обережністю у пацієнтів з АГ	++
Дісліпідемія, атеросклероз - застосовувати ГК з обережністю при ризику тромбозу і після перенесеного інфаркту міокарду (ризик розриву стінки лівого шлуночку)	
Набряки - використовувати ГК з обережністю у пацієнтів із СН; зменшити споживання солі	
Збільшення екскреції калію - необхідно збільшити споживання калія	++
Алергічні	+
Шкірні	
Стоншування шкіри, стрії, пурпуру	++
Паникуліт	+
Аваськулярний некроз	+
Психоневрологічні	
Психічні розлади	++
Підвищення внутрішньочерепного тиску	+
Офтальмологічні	
Задня субкапсульна катаракта	++
Глаукома	+
Інші	
Міопатії	++
Набряки	++
Погіршення загоєння ран	+++
Підвищення сприйнятливості до інфекцій - профілактика інфекції (туберкульоз, опортуністичні інфекції), вакцинація	+++

Примітка: + - < 1%; ++ - 1-10%; +++ - > 10%.

Побічними ефектами ГК, що вимагають динамічного спостереження, є АГ і гіперглікемія. Такого роду динамічне спостереження включає:

- базове дослідження - вимірювання АТ, денситометрія у хворих з високим ризиком остеопорозу;
- спостереження в динаміці - вимірювання АТ на кожному візиті, поліурія, полідипсія, набряки, задишка, порушення зору, ожиріння;
- лабораторне обстеження - визначення глюкози в сечі, ліпідів в сироватці 1 р/рік.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ.

ГК слід з обережністю призначати пацієнтам літнього віку, а також при:

- гіпотиреозі, цукровому діабеті;
- цирозі печінки;
- АГ, СН;
- коліті виразковому, виразці шлунку і 12-ПК
- схильності до тромбоутворення;
- остеопорозі;
- глаукомі, катаракті;
- туберкульозі.

Вигодування грудьми.

При застосуванні низьких доз ГК (5 мг преднізолону на добу) ПЕ у немовлят звичайно не розвиваються. Вищі дози ГК не рекомендуються у зв'язку із ризиком пригніблення продукції ендогенних гормонів і уповільнення їх зростання.

Застосування ГК в педіатрії.

Тривале застосування ГК у дітей може викликати затримку зростання. Діти, які отримувть ГК, більш сприйнятливі до інфекцій (кір, вітряна віспа). У разі контакту з інфекційним хворим їм показане профілактичне введення імуноглобулінів, при захворюванні вітряною віспою - противірусних ЛЗ.

Застосування ГК в геріатрії.

У пацієнтів літнього віку підвищений ризик АГ і остеопорозу (особливо

у дітей і жінок в період менопаузи).

Взаємодія глюкокортикоїдів наведена в таблиці 9.

Таблиця 9

Лікарські взаємодії глюкокортикоїдів

ЛЗ	Результат взаємодії	Рекомендації
ГРУПИ ЛЗ		
Барбітурати	↓ ефекту ГК	Контроль відповіді на терапію ГК
Вакцини	↓ ефекту вакцин	
Діуретики тiazидні і петльові	↑ гіпокаліємії	Контроль рівня калію крові, при необхідності - призначення калія хлориду
НПЗП	↑ ризику НПЗП-гастропатії	Динамічне спостереження за побічними ефектами НПЗП
Саліцилати	↓ ефекту АК, при відміні ГК, якщо пацієнт одержує високі дози АК, можлива інтоксикація саліцилатами	При відміні ГК може знадобитися корекція дози саліцилатів
ОКРЕМІ ЛЗ		
Амфотеріцин В	↑ гіпокаліємії	Контроль рівня калію у крові, при необхідності - призначення препаратів калію
Кетоконазол	пригніблення виділення метілпреднізолону (можливо, і ін. ГК)	Контролювати відповідь на терапію ГК
Ріфампіцин	↑ метаболізму ГК	Можливо підвищення дози ГК
Фенітоїн	↓ ефекту ГК	Контролювати відповідь на терапію ГК

“Альтернуюча” терапія.

“Альтернуюча” терапія - введення ГК короткої дії без вираженої мінералокортикоїдної активності одноразове, вранці (близько 8 ч) кожні 48 год. Мета цієї терапії - підвищення безпеки лікування ГК при збереженні його ефективності. “Альтернуючий” режим приводить до зменшення виразності клінічних проявів синдрому Кушинга (деякі соматичні і нервово-

психічні реакції, АГ, затримка зростання у дітей, підвищення чутливості до інфекції і ін.) і викликає менше пригноблення функції кори надниркових. Можливість призначення ГК в “альтернуючому” режимі слід обговорювати у всіх хворих, яким планується тривале лікування (більше декількох тижнів). Таку терапію можна використовувати в процесі зниження дози ГК і при проведенні підтримуючої терапії. Її не слід призначати хворим, у яких передбачається короткочасне використання ГК, в початковій стадії лікування і в період загострення захворювання. У багатьох пацієнтів проведення “альтернуючої” терапії утруднене через погіршення самопочуття в день прийому ГК.

Тактика зниження дози і відміни ЛЗ.

При короткочасному прийомі невеликих доз ГК (менше 20 мг/доб) протягом 3 тижнів швидке припинення лікування не супроводжується розвитком синдрому відміни. Проте відміна ГК після тривалого прийому повинна проводитися поступово.

Клінічні ознаки недостатності наднирників, пов'язані з швидкою відміною ГК: головні болі, запаморочення, нездужання, міалгії, болі в суглобах, задишка, ортостатична гіпотонія, нудота, блювота, анорексія, схуднення, лихоманка, гіпоглікемія, десквамація шкіри.

ПУЛЬС-ТЕРАПІЯ.

Пульс-терапія - швидке (протягом 30-60 хв) в/в введення великих доз ГК. Її мета - швидке досягнення ефекту при відносно низькій частоті важких побічних реакцій. Методом пульс-терапії вводяться метілпреднізолон гемісукцинат 1 г 3 дні, рідше - дексаметазон в еквівалентній дозі.

У хворих з важкими формами ревматичних хвороб (вовчаковий нефрит, ураження ЦНС при СЧВ, ревматоїдний васкуліт, системні некротизуючі васкуліти) пульс-терапію необхідно поєднувати з активною цитотоксичною терапією, в першу чергу - циклофосфамідом і при необхідності екстракорпоральними методами очищення крові.

Протипоказання до застосування і застереження.

Абсолютне протипоказання - неконтрольована АГ. Обов'язково моніторувати АТ. Для зниження ризику раптової смерті не слід поєднувати з діуретиками.

Побічні ефекти.

Смертельні результати зареєстровані тільки у хворих, що перенесли ниркову трансплантацію і пов'язані, мабуть, з поєднаним прийомом діуретиків або дуже швидким (менше 20 хв) введенням ЛЗ. Є відомості про розвиток аваскулярного некрозу у віддаленому періоді (табл.10).

Таблиця 10

Побічні ефекти пульс-терапії

Побічний ефект	Частота
Серцево-судинні	
Збільшення АТ діаст. > чим на 10 мм рт.ст.	++++
Серцебиття	++
Затримка рідини, серцева недостатність	+
Гіперемія обличчя	+++
Запаморочення	++
Зміна смаку	+++
Пептична виразка	+
Психоневрологічні	
Головні болі	+++
Ейфорія	++
Психоз, депресія	+
Безсоння	++
Судоми	+
Шкірні	
Шкірний висип	+
Інші	
Гіперглікемія (> 6 ммоль/Л) або глюкозурія	+++
Гіпокаліємія	+
Гостра глаукома	+
Запалення легенів	+
Анафілактичний шок	+
Раптова смерть	+
Сечова інфекція	++

+ - поодинокі спостереження; ++ - >10%,+++ - 10-50%; +++++ - > 50%.

ЛОКАЛЬНА ТЕРАПІЯ.

Локальна (внутрішньосуглобова) терапія ГК має допоміжне значення. Її

метою є придушення активного синовіта на початку хвороби або його загострень в одному або декількох суглобах, поліпшення функції суглобів. Внутрішньосуглобова терапія робить вплив тільки на локальне запалення і приводить до тимчасового поліпшення.

ГК, використовувані для внутрішньосуглобових ін'єкцій, підрозділяють на: ЛЗ короткої дії (гідрокортизон (25 мг/мл)); ЛЗ пролонгованої дії (бетаметазона натрію фосфат (6 мг/мл), бетаметазона ацетат (4 мг/мл), метілпреднізолон ацетат (20, 40 і 80 мг/мл), тріамцинолон ацетонід (10 і 40 мг/мл), тріамцинолона гексацетонід (20 мг/мл)).

Гідрокортизон застосовують головним чином при синовіті дрібних суглобів кистей і стоп і запаленні періартікулярних м'яких тканин, а ЛЗ пролонгованої дії - при запаленні великих суглобів (табл. 11).

Таблиця 11

Показання до застосування глюкокортикоїдів для локальної терапії

ЛЗ	Показання
Гідрокортизон	Ураження періартікулярних тканин, синовіти дрібних суглобів
Метілпреднізолон ацетат Тріамцинолон ацетат Бетаметазон ацетат + Бетаметазон натрію фосфат	Синовіти суглобів, тунельні синдроми, бурсити, тендосиновіт Ахілова сухожилку
Бетаметазон пропіонат + Бетаметазон натрію фосфат	Синовіти великих і дрібних суглобів будь-якого генезу (включаючи кристалічні артропатії, остеоартрит), ураження періартікулярних тканин

Тривалість інтервалів між ін'єкціями залежить від фармакологічних властивостей ЛЗ. Мінімальний термін між введеннями пролонгованих ЛЗ складає 1 міс., для похідних бетаметазона - більше 1,5-2 міс. Після виведення (протягом 1-2 днів) швидкодійної субстанції, що міститься в бетаметазоні, іноді спостерігається посилення болю, що може помилково тлумачити як закінчення дії ЛЗ і "показання" для повторних ін'єкцій.

Особливий інтерес є комбінація двох солей бетаметазона: натрій-фосфатна сіль володіє високою розчинністю, швидко гідролізується і швидко

всмоктується. Інша складова (бетаметазона ацетат або бетаметазона пропіонат), навпаки, характеризується слабкою розчинністю, повільними гідролізом і всмоктуванням. Комбінація двох солей бетаметазона, що володіють різною швидкістю всмоктування, забезпечує швидку (протягом декількох годин) і тривалу (до 30-35 днів) дію. Загальна тривалість ефекту може досягати 6 тижнів.

При тактиці лікування (табл. 12), що правильно спланована, внутрішньосуглобова ін'єкція ГК пролонгованої дії забезпечує виражений ефект впродовж терміну, необхідного для розвитку протизапальної дії базисних протиревматичних ЛЗ (6 тижнів і більше). Питання про необхідність повторних ін'єкцій ГК повинно вирішуватись індивідуально. При необгрунтовано частому локальному введенні ГК можуть розвиватися ті ж ПЕ, що і при системному застосуванні.

Таблиця 12

Дози глюкокортикоїдів, які використовуються для введення в різні суглоби

Розмір суглоба	Назва суглоба	Кількість ЛЗ, мл
Великі	Колінні Гомілковостопні Плечові	1-2
Середні	Ліктьові Променевоzap'ясний	0,5-1
Дрібні	Міжфалангові Плюснефалангові	0,1-0,5

Ефективність ГК у різних пацієнтів може істотно відрізнятись. Якщо після 1-2 ін'єкцій клінічне поліпшення відсутнє або виражене слабо, подальше проведення локальної терапії недоцільне.

Для підвищення ефективності локальної терапії необхідно забезпечувати спокій суглобам, в які вводилися ГК, на термін не менше 48-72 год. Для цього краще використовувати так звані "робочі" протези, що забезпечують можливість руху в суглобі. Існують рекомендації користуватися милиціями

або палицею до трьох тижнів після введення ГК в суглоби навантажень.

У дрібні суглоби і сухожилля піхв рекомендують вводити суміш ГК і анестетика (лідокаїн). Це дозволяє запобігти атрофії м'яких тканин, пов'язану з попаданням великої кількості ЛЗ в обмежений об'єм запалених тканин. На думку деяких ревматологів, доцільно спочатку ввести ГК, а потім (у окремому шприці) - анестетик. Такий спосіб введення запобігає появі перикапсулярних кальцинатів дрібних суглобів. В цьому випадку необхідно інформувати хворого про можливість короточасного відновлення болю. Нарешті, введення ГК і анестетика дозволяє понизити ризик атрофії м'яких тканин в місці ін'єкції.

ГК не можна змішувати з анестетиками, що містять консерванти. Для зменшення больових відчуттів при проведенні артроцентеза показане обприскування шкіри в місці передбачуваної ін'єкції місцево анестезуючою речовиною (хлоретіл).

До обробки суглоба необхідно помітити місце артроцентеза. Зону артроцентеза необхідно ретельно обробити антисептиком (йодовмісний розчин). Для зниження ризику зараження інфекціями (гепатит В і С, ВІЧ) слід використовувати гумові рукавички.

Набір інструментів і матеріалів для артроцентеза включає:

- етиловий спирт, розчин антисептику (йод, йодопірон і т.п.),
- стерильні тампони, марлеві серветки (розмір 2x2),
- стерильні шприци 3, 10 і 20 мл, голки, троакари для спинальної пункції,
- стерильні скляні і пластикові пробірки, гепаринізовані пробірки, розчин гепарину для додавання в пробірки при необхідності,
- чисті предметні і покривні скельця,
- маркер,
- планшети із середовищем для посіву матеріалу (зокрема для анаеробів),
- набори для експрес-методу визначення концентрації глюкози,

- перев'язувальний матеріал,
- спрей етілхлориду, гемостатик, місцевий анестетик (1% розчин лідокаїну).

Оскільки пункцію суглобів (за звичай великих) проводять не тільки з лікувальною, але і з діагностичною метою, у розпорядженні лікаря повинні бути пробірки для забору синовіальної рідини для дослідження на стерильність і проведення інших лабораторних досліджень.

Побічні ефекти ГК.

- “Стероїдна артропатія” і остеонекроз;
- розриви сухожиль;
- атрофія тканин, ліподистрофія, жирові некрози, кальцифікація;
- пошкодження нервових стовбурів (особливо часте пошкодження серединного нерву в карпальному каналі при лікуванні тунельного синдрому);
- “постін'єкційне” загострення;
- маткова кровотеча;
- панкреатит;
- еритема, відчуття жару;
- задня підкапсулярна катаракта.

У експериментальних дослідженнях і окремих клінічних спостереженнях показана можливість розвитку “стероїдної артропатії” (по типу суглоба Шарко) або остеонекрозу. Це може бути наслідком катаболічної дії ГК (особливо при частих повторних ін'єкціях) або анальгетичного ефекту внутрішньо суглобових ін'єкцій, дозволяючого хворим збільшувати навантаження на суглоби (особливо навантаження) і тим самим сприяти прогресуванню суглобової деструкції аж до остеонекрозу. Проте ці порушення зустрічаються у край рідко і переважно пов'язані з дуже частими (частіше одного разу на місяць) внутрішньо суглобовими ін'єкціями або введенням дуже великої кількості ГК. Ятрогенний септичний артрит при

ретельному дотриманні асептики і антисептики розвивається дуже рідко.

Іноді спостерігається так зване “постін'єкційне загострення”, що виявляється наростанням місцевого запалення через декілька годин після внутрішньо суглобового введення ГК. Посилення місцевого запалення може бути обумовлене подразнюючою дією кристалів суспензії або консервантів, що входять до складу ЛЗ.

До можливих ускладнень локальної терапії, зв'язаними переважно з порушенням правил асептики/антисептики і техніки введення, відносяться ятрогена інфекція і гемартроз.

Практично у всіх хворих спостерігається всмоктування ГК з порожнини суглоба в системний кровообіг. Клінічно це може виявлятися зменшенням ознак запалення суглобів, в які не вводилися ГК. Дуже рідко спостерігаються і інші системні ефекти, такі як еозінофілія, лімфопенія і ін. Локальне введення ГК (як і системне) приводить до пригніблення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи. Ступінь пригніблення залежить від кількості суглобів, в які вводилися ЛЗ. У хворих на цукровий діабет може спостерігатися короткочасне підвищення концентрації глюкози.

Реакції на введення ГК (особливе тріамцінолону) можуть виявлятися вираженою еритемою обличчя, відчуттям жару, пітливістю, рідше - головним болем.

Є дані про те, що після ін'єкцій ГК знижується міцність сухожиль на розтягування. У зв'язку з ризиком розривів вводити ГК в область запалених сухожиль, особливо спортсменам, не рекомендується. Можлива атрофія м'яких тканин, особливо при введенні в дрібні суглоби (міжфалангові або п'ястнофалангові). Описано утворення кальцинатів і екхимозів навколо зон атрофії і в місці перфорації тканин голкою.

ДОВІДКОВА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Бетаметазон (Betamethasone)

Форма випуску: табл. 0,5 мг; р-р для ін'єкцій ; сусп. для ін'єкцій; крем 0,05%, 0,064%, 0,1%, 1%, краплі очні./вушн. 0,1%; мазь очн. 0,1%; мазь 0,05%; 0,1%.

Фармакокінетика. Після перорального прийому швидко абсорбується з ШКТ. C_{\max} при прийомі всередину - 1-2 год. У плазмі зв'язується з білками. Легко проходить гістогематичні бар'єри, включаючи плацентарний. Метаболізується у печінці, з утворенням переважно не активних метаболітів. Виводиться нирками, частково із грудним молоком.

При місцевій аплікації інтенсивність абсорбції залежить від ряду чинників: розчинник (поліпропіленовий компонент покращує дифузію), стан епідермального бар'єру (запалення і шкірні захворювання підвищують всмоктування).

Показання до застосування.

- Внутрішньосуглобове введення: при запальних захворюваннях суглобів, остеоартрозі, вторинному синовіті.
- Місцеве застосування (мазь, крем, лосьйон): дискоїдний червоний вовчак;

Протипоказання до застосування.

Для системного застосування:

- Гіперчутливість.
- Генералізовані мікози, герпетичні захворювання.
- Інфекційні ураження суглобів і навколосуглобових м'яких тканин.
- Ожиріння III-IV ст; хвороба Іценко-Кушинга.
- Період вакцинації.
- Прееклампсія, еклампсія, наявність симптомів поразки плаценти.
- Серцева недостатність III ст.
- Туберкульоз (активна форма за відсутності специфічного лікування), сифіліс.
- Печінкова недостатність.
- Тромбофлебіт.

Для внутрішньо суглобового введення:

“Нестабільні” суглоби, передуюча артропластика, інфекційні ураження суглобів і навколосуглобових м'яких тканин і міжхребцевих просторів.

Для місцевого застосування:

- Гіперчутливість.
- Бактерійні, вірусні, грибкові шкірні захворювання.
- Трофічні виразки гомілки, пов'язані з варикозним розширенням вен.
- Рак шкіри, невус, атерома, меланома, гемангіома, ксантома, саркома.
- Розеацеа, вульгарні угрі, поствакційні шкірні реакції, у дітей до 1 року - висип (на фоні попрілості).

При застосуванні очних/вушних крапель:

Гіперчутливість, бактерійні, вірусні, грибкові, гнійні, туберкульозні захворювання очей; глаукома; герпетичний кератит, перфорація барабанної перетинки.

Застереження.

Під час лікування належить:

- контролювати загальний аналіз крові, глікемію і глюкозурію, зміст електролітів в плазмі;
- враховувати, що при пероральному використанні дози, що перевищує 4 мг/добу, придушення активності гіпоталамо-гіпофізарної системи може розвинути через 6-12 тижнів;
- при введенні в суглоб уникати надмірного розтягування суглобової сумки;
- при терапії під час інтеркурентних інфекцій, септичних станів, туберкульозі - одночасно проводити лікування антибіотиками;
- дітям, які знаходилися у контакті з хворими на кір або вітряну віспу, профілактично призначити специфічні імуноглобуліни;
- враховувати, що бетаметазон не можна використовувати для лікування гіаліново-мембранної хвороби новонароджених, вводити в нестабільні суглоби, інфіковані зони і міжхребцеві простори;

- уникати попадання в очі і на слизисту оболонку (у разі застосування ЛЗ при звичайних або рожевих вуграх можливе загострення захворювання);
- враховувати, що очні краплі не призначають пацієнтам, які носять м'які контактні лінзи, необхідно контролювати внутрішньоочний тиск;
- при тривалому місцевому призначенні у великих дозах можливий розвиток системної дії.

З обережністю призначають:

- пацієнтам з дивертикулітом, езофагітом, гастритом, нещодавно створеним анастомозом кишківника, хворобою виразки шлунку і 12-ПК;
- при ХНН, печінкової недостатності;
- при системному остеопорозі, міастенії;
- при АГ, цукровому діабеті;
- при психічних захворюваннях;
- при глаукомі;
- пацієнтам з гіпоальбумінемією;
- при вагітності, при годуванні грудьми.

Місцево:

- при вагітності;
- краплі очні або вушні грудним дітям і дітям молодшого віку.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Андрогени Пероральні контрацептиви	Підвищення ризику розвитку ПЕ - гірсутизм, висип
Антигістамінні ЛЗ М-холіноблокатори Нітрати	Підвищення ризику розвитку глаукоми
Антикоагулянти (похідні кумарину, індандіона, гепарин, стрептокінази і урокінази) Гіпотензивні ЛЗ Пероральні гіпоглікемічні ЛЗ Трициклічні антидепресанти Інсулін	Зниження їх ефективності
Барбітурати Ріфампіцин Фенітоїн	Послаблення дії бетаметазона

Вакцини	Пониження ефективності вакцинацій через зниження вироблення антитіл
Глікозиди наперстянки	Підвищення ризику розвитку аритмії
Діуретики	Підвищення ризику розвитку гіпокаліємії, ослаблення натрійуретичної і діуретичної активності
НПЗП Етанол	Підвищення ризику розвитку ПЕ - ерозивно-виразкові поразки і ШКК
Саліцилати Празіквантел	Зниження вмісту в крові
Азатіопрін Букарбан	Підвищення ризику розвитку катаракти
Парацетамол	Збільшення гепатотоксичності парацетамола
Рітодрін	Підвищення можливості розвитку набряку легенів у вагітних

Побічні ефекти бетаметазону.

- ЦНС - порушення сну, ейфорія, збудження, тривожність, депресія, психоз, психічна лабільність, епілепсія, судоми м'язів.
- Серцево-судинна система - підвищення АТ, міокардіодистрофія, аритмії, підвищений ризик розвитку тромбозів і емболії, гіперкоагуляція, колапс (при швидкому введенні великих доз), зупинка серця.
- Ендокринна система - погіршення перебігу цукрового діабету, синдром Іценко-Кушинга, придушення активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, дисменорея, атрофія кори надниркових, гірсутизм, стрії, вугрі.
- Обмін речовин - гіпокаліємія, гіперглікемія, глюкозурія, гіперліпопротеїнемія, порушення азотного обміну, катаболічна дія, затримка натрію і води в організмі (не така значна, як при застосуванні інших ГК).
- Опорно-руховий апарат - компресійні переломи хребців, патологічні переломи трубчатих кісток, стероїдна міопатія, м'язова слабкість, зниження м'язової маси, асептичний некроз головки стегнової кістки.
- Органи чуття - стероїдний екзофтальм, трофічні поразки рогівки, катаракта, глаукома, субкапсулярна катаракта.
- Інші реакції - активація інфекційних захворювань, підвищення маси тіла, затримка зростання у дітей, синдром "відміни" (анорексія, нудота, загальмованість, міалгія, осалгія, загальна слабкість).

- При тривалому застосуванні в період вагітності - порушення зростання плоду; у III триместрі - атрофія кори надниркових залоз у плоду.
- Місцеві реакції: при внутрішньо суглобовому введенні - артралгія, подразнення в місці введення, депігментація, стерильний абсцес, атрофія шкіри, резорбтивні ПЕ (при дозі більше 40 мг).
- При застосуванні мазей і/чи крему: паління, шкірне свербіння, стероїдні вугрі, стрії, сухість шкіри, фолікуліт, гіпертрихоз, вторинні інфекції шкіри і слизистих оболонок. При тривалому застосуванні - атрофія шкіри, місцевий гірсутизм, телеангіектазія, пурпуру, гіпопігментація; при нанесенні на великі поверхні можливі системні прояви (гастрит, виразкова хвороба).
- При застосуванні крапель (очні, вушні) - підвищення внутрішньо очного тиску, субкапсулярна катаракта (при тривалому застосуванні), роздратування, біль, свербіння, паління, дерматит.

Застосування. Внутрішньоартикулярно і периартикулярно 0,8-4 мг 1 р в 3 тижні. Місцево тонким шаром (мазь, крем) або декілька крапель (лосьйон) 2-6 р/доб. Максимальна разова доза: 3 мг. Максимальна добова доза: 9 мг.

Передозування. Симптоми: нудота, блювота, розлади сну, ейфорія, збудження, депресія. При тривалому застосуванні у високих дозах - остеопороз, затримка рідини в організмі, підвищення АТ і ін. ознаки гіперкортицизму, включаючи синдром Іценко-Кушинга, вторинна наднирковозалозна недостатність.

Лікування на фоні поступової відміни ЛЗ, підтримка життєва важливих функцій, корекція електролітного балансу, антациди, фенотіазини, літійвміщуючі ЛЗ; при синдромі Іценко-Кушинга - аміноглутетімід.

Синоніми. Белодерм, Бетам-Офталь, Флостерон, Бетаметазона валерат, Целестодерм-В, Акрідерм, Бетаметазона діпропіонат, Целестон, Діпроспан.

Гідрокортизон (Hydrocortisone).

Форма випуску: табл. 5 мг, 10 мг; 20 мг; сусп. д/ін 2,5%; сусп.

д/внутрім'яз.; пір. ліоф. д/ін 25 мг, 0,1 г; 0,5 г; р-р д/ін. 0,1г; р-р зовнішн. (спиртний) 0,1%; мазь 0,1%, 1%; крем 0,1%; мазь очна 0,5%, 1%, 2,5%; аерозоль для зовнішнього застосування.

Фармакокінетика. Після перорального прийому добре абсорбується з ШКТ. C_{\max} - 1 год. Після в/м введення абсорбція відбувається поволі (24-48 год). Зв'язується з білками плазми - 40-60%. Добре проникає через слизові оболонки і гістогематичні бар'єри. Метаболізується в печінці. У плаценті метаболізується близько 70% гідрокортизону з утворенням неактивної 11-кетоформи. $T_{1/2}$ - 0,5-2 год.

Після аплікації накопичується в епідермісі (в основному в зернистому шарі). Метаболізується безпосередньо в епідермісі, а надалі в печінці. Виділяється нирками і з жовчю.

Показання. Внутрішньосуглобове введення - реактивний синовіт, РА дрібних суглобів, гострі і підгострі бурсити, гострі подагричні артрити, епіконділіти, гострі неспецифічні тендосиновіти, синдром зап'ястного каналу.

Системне застосування - гостра наднирковозалозна недостатність; гострі алергічні реакції; астматичний статус, бронхіальна астма, бронхообструктивний синдром; шок (анафілактичний, геморагічний, травматичний), інфаркт міокарду, ускладнений кардіогенним шоком; ортостатична гіпотензія, колапс при хворобі Аддісона, синдром Морганьї-Адамса-Стокса, кома при порушенні мозкового кровообігу і запальних захворюваннях мозку, печінкова кома, гостра печінкова недостатність при отруєннях, набряк гортані; адреногенітальний синдром з втратою натрію, тиреотоксичний криз, тиреоїдіт; природжена гіперплазія надниркових; гіперкальціємія унаслідок пухлинного захворювання; пухирчатка, бульозний ексудативний дерматит (хвороба Дюрінга), поліморфна бульозна еритема, ексфоліативний дерматит, грибоподібний мікоз, псоріаз (важкі форми), себорейний дерматит; симптоматичний саркоїдоз; синдром Леффлера (при неефективності іншої терапії); розсіяний склероз (у фазі загострення);

туберкульоз (осередкова або дісемінована форма при одночасному проведенні протитуберкульозної хіміотерапії); трихіноз (з поразкою нервової системи або міокарду); аспіраційний пневмоніт; ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура дорослих (тільки в/в), гемолітична анемія (аутоімунна), природжена (ерітроїдна) гіпопластична анемія; лейкоз (паліативна терапія), лімфома дорослих, нефротичний синдром (без уремії); коліт (критична стадія) язви, регіонарний ентерит (критична стадія).

Внутрішньошкірне введення - келоїди, локалізовані, гіпертрофічні, інфільтративні, запальні пошкодження, червоний плоский лишай, псоріаз, кільцеподібна гранулема, atopічний дерматит (поширений нейродерміт), дискоїдний червоний вовчак, діабетичний ліпоїдний некробіоз, токсидермія, алопеція, кістозні пухлини апоневроза і сухожилів.

Для місцевого застосування (мазь, крем) - екзема; дерматит (алергічний і простий), atopічний дерматит (поширений нейродерміт); еритродермія; псоріаз; почесуха, червоний плоский лишай, аногенітальний свербіння, укуси комах, фотодерматози.

Мазь очна - запалення переднього відділу очного яблука при непорушеному епітелії рогівки (травми і хірургічні втручання на очному яблуці); симпатична офтальмія; алергічний кон'юнктивіт; блефарит, ірит, ірідоцикліт, кератит, увеїт.

Протипоказання до застосування.

Для системного застосування:

- Гіперчутливість.
- Остеопороз.
- Піствакцинальний період.
- АГ.
- Хвороба Іценко-Кушинга. Цукровий діабет.
- Психоз.
- Виразкова хвороба шлунку і 12-ПК, дивертикуліт, накладення кишкових анастомозів, пептичні язви.

- Туберкульоз (активна форма за відсутності специфічного лікування).
- Післяопераційний період.
- Системні грибкові захворювання.
- Вагітність. Годування грудьми.
- Схильність до тромбоемболій.
- Хронічна ниркова недостатність.
- Герпетична лихоманка, ВІЛ.
- Передуюча артропластика.
- Міастенія.

Для місцевого застосування.

- Бактерійні, вірусні, грибкові шкірні захворювання
- Порушення цілісності шкірного покриву (язви, рани).
- Пухлини шкіри.
- Дитячий вік (до 2 років, при свербінні у області анусу - до 12 років).
- Розеацеа, вульгарні вугрі;

При застосуванні очної мазі - грибкові і інфекційні захворювання очей, порушення цілісності очного епітелію; трахома.

Застереження щодо застосування.

Під час лікування належить:

- використовувати дієту з обмеженням натрію і підвищеним вмістом калія, введенням в організм достатньої кількості білка;
- контролювати АТ, зміст глюкози крові, здатність згущуватися крові, діурез, масу тіла пацієнта;
- відмовитися від проведення будь-якої вакцинації;
- враховувати, що відносна наднирковозалозна недостатність, що викликається, може зберігатися протягом декількох місяців після відміни гідрокортизону (при стресових ситуаціях відновлюють гормональну терапію з одночасним призначенням солей і мінералокортикоїдів);
- враховувати, що деякі форми ЛЗ у складі розчинника містять бензолний спирт і можуть викликати синдром задишки з летальним виходом

(Gasping syndrome) у недоношених дітей;

- по можливості не користуватися контактними лінзами;
- при використанні очних крапель інтервал часу між їх аплікацією і нанесенням мазі витримувати не менше 15 хв;
- при застосуванні більше 2 тижнів і наявності в анамнезі глаукоми контролювати внутрішньоочний тиск;
- діти, матері яких під час вагітності одержували гідрокортизон, підлягають ретельному спостереженню для виявлення ознак наднирковозалозної недостатності;
- місцево використовувати під час вагітності і лактації терміном не більш 7-10 днів;
- за відсутності клінічного ефекту при місцевому використанні гідрокортизону протягом 7 днів, а також у разі відновлення симптомів через декілька днів після відміни, прийом припинити і проконсультуватися з лікарем;
- закінчення лікування слід проводити шляхом поступового зменшення дози;
- при екстремальних станах перераховані протипоказання можна розглядати як відносні.

З обережністю призначають:

- при вагітності (I триместр), при годуванні грудьми;
- при цукровому діабеті;
- при туберкульозі (системне ураження);

Взаємодії аналогічні бетаметазону.

Побічні ефекти аналогічні бетаметазону.

Застосування. Внутрішньо- і периартикулярно по 5-50 мг 1 р/доб. В/в по 50-300 мг 3-5 р/доб (повільно або краплинно в 500 мл фізіологічного розчину). В/м по 25-50 мг 3-5 р/доб. Місцево тонкий шар мазі на уражену поверхню 1-3 р/доб. У кон'юнктивальний мішок 1 см очної мазі 2-3 р/доб.

Максимальна разова доза: 100 мг. Максимальна добова доза: 500 мг.

Середня добова доза у дітей: 2,5 мг/кг.

Синоніми. Гідрокортизону ацетат, Гідрокортизону ацетату суспензія для ін'єкцій 2,5%, Гідрокортизону гемісукцинат, мазь Гідрокортизону 1%, Кортэф, Латікорт, Локоїд, Солу Кортэф, Сополькорт Н.

Дексаметазон (Dexamethasonum).

Форма випуску: табл. 0,5 мг, 1,5 мг; р-р д/ин 4 мг, 5 мг; мазь глазн. 0,1%; краплі глазн. /вушн. 0,1%; 1 мг/мл.

Фармакокінетика. Після перорального прийому швидко і повністю абсорбується із ШКТ. C_{max} досягається через 1-2 год. У крові зв'язується (60-70%) із специфічним білком-переносником - транскортіном. Легко проходить через гістогематичні бар'єри (в т.ч. через ГЕБ і плацентарний). Метаболізується в печінці (в основному шляхом кон'югації з глюкуронової і сірчаною кислотами) до неактивних метаболітів. Виводиться нирками (невелика частина - лактуючими залозами). $T_{1/2}$ - 3-5 год, біологічний період напіввиведення - до 36 год.

Після в/м ін'єкції всмоктується повільно, максимальний вміст в плазмі - через 7-9 год.

Після введення в око добре проникає в епітелій рогівки і кон'юнктиву; при цьому у водянистій волозі ока досягаються терапевтичні концентрації; при запаленні або пошкодженні слизової швидкість penetрації збільшується. Метаболізується в печінці під дією цитохромвміщуючих ферментів; метаболіти виводяться через кишечник. $T_{1/2}$ в середньому 3 год.

Показання, як у гідрокортизону.

Застереження, як і при застосуванні інших ГК.

При щоденному застосуванні до 5 міс. лікування розвивається атрофія кори надниркових залоз.

Застосування. В/в (струменевий або краплинно) по 1-5 мг 3-4 р/доб. В/м по 1-5 мг 3-4 р/доб. Внутрішньосуглобової (у осередок ураження) або

периартікулярно (у м'які тканини), місцево - 2-8 мг. Всередину по 0,5-1,5 мг 2-3 р/доб. Максимальна разова доза: 5 мг. Максимальна добова доза: 15 мг. Середня добова доза у дітей: 0,0833-0,333 мг/кг.

Синоніми. Дексаметазон, Дексапос, Дексона, Офтан Дексаметазон, Дексамед, Дексакорт, Дексавен, Максидекс, Дексазон, Дексафар.

Метілпреднізолон (Methylprednisolone).

Форма випуску: табл. 4 мг, 16 мг, 32 мг, 0,1 г; сусп. д/ин 40 мг; сусп. д/ін в/м 40 мг/мл; пір. ліоф. д/ін 8 мг, 20 мг, 40 мг, 0,25 г, 0,1 г, 0,125 г, 0,5 г, 1 г; р-р д/ін. 0,1 г; р-р зовнішн. (спиртний) 0,1%; мазь 0,1%; крем 0,1%; емульсія 0,1%.

Фармакокінетика. При прийомі всередину швидко абсорбується із ШКТ, абсорбція складає більше 70%. Має ефект “першого проходження”.

При в/м введенні всмоктування повне і достатньо швидке (швидше всмоктується сукцинат, повільніше - ацетат). Всмоктування при введенні в м'язи стегна швидше, ніж при введенні в м'язи сідниць. Біодоступність при в/м введенні - 89%.

Зв'язується з білками плазми на 62% (тільки з альбуміном), незалежно від введеної дози. C_{max} після прийому всередину - 1,5 год, в/м введенні - 0,5-1 год, в/в введення в дозі 30 мг/кг - 20 хв; в/в краплинного введення 1 г - 30-60 хв. $T_{1/2}$ - 3-4 год.

Проникає через ГЕБ і плацентарний бар'єр, останнє використовують в родовий період (за 24 ч до пологів) для стимуляції вироблення сурфактанту легень плоду. Метаболіти виявляються в материнському молоці.

Метаболізується переважно в печінці, метаболіти (11-кето і 20-оксиз'єднання) не володіють гормональною активністю і виводяться переважно нирками (близько 85% введеної дози виявляється протягом 24 ч в сечі, і близько 10% - в калі). При ХНН виведення не міняється.

Показання, як і при застосуванні інших ГК.

Застереження, як і при застосуванні інших ГК.

Метілпреднізолон рекомендується вводити окремо від інших ЛЗ (в/в болюсно, або через інші краплинні системи, як другий розчин), оскільки він утворює нерозчинні з'єднання.

Під час лікування належить:

- враховувати, що метілпреднізолон не ефективний при септичному шоку (можливе підвищення летальності) і внаслідок слабого мінералокортикоїдного ефекту не використовується для замісної терапії при хворобі Аддісона.
- при проведенні ін'єкції новонародженому і, особливо, недоношеній дитині, використовувати як розчинник дистильовану воду;
- знати, що метілпреднізолон викликає лейкоцитурію, що може мати діагностичне значення для виявлення прихованої лейкоцитурії при захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів.
- при стресах збільшити дози.

Застосування. В/м - по 4-60 мг 1 р/доб. Всередину по 4-80 мг 1 р/доб. Внутрішньосуглобовий 4-8 мг 1 р/доб (виробляється тільки депо-формою метілпреднізолону). Ректально 40-120 мг 1 р/доб у вигляді клізм - розчин змішують з 100 мл фізіологічного розчину для поліпшення всмоктування в сигмовидній і низхідній кишці. Максимальна разова доза: 100 мг. Максимальна добова доза: 250 мг.

Синоніми. Медрол, Солу-Медрол, Метіпред, Депо-Медрол.

Преднізолон (Prednisolonum).

Форма випуску: табл. 1 мг, 5 мг, 10 мг; р-р д/ін 25 мг, 30 мг, 40 мг; су сп. д/ін 25 мг; пір. ліоф. д/ін 25 мг; мазь 0,5%; краплі глазн. 0,5%.

Фармакокінетика. Після перорального прийому добре абсорбується з ШКТ. C_{max} при пероральному прийомі - 1-1,5 год. У плазмі велика частина (90%) преднізолону зв'язується з транскортином (кортизолзв'язуючим глобуліом) і альбуміном. Метаболізується в печінці, нирках, тонкій кишці, бронхах. Окислені форми глюкуронізуються або сульфатуються. $T_{1/2}$ - 2-4

год. Виводиться нирками, 20% в незміненому вигляді. При в/у введенні C_{\max} через 0,5 год. $T_{1/2}$ - 2-3 год.

Застосування. В/в по 30-45 мг 1 р/доб. В/м по 30-45 мг 1 р/доб. Внутрішньосуглобовий по 5-50 мг 1 р/доб. Всередину по 5-10 мг 2-5 р/доб. Зовнішньо мазь 1-3 р/доб. Субкон'юнктивально по 1-2 краплі 3 р/доб. Максимальна разова доза: 15 мг. Максимальна добова доза: 100 мг. Середньодобові дози у дітей: 0,3-2 мг/кг.

Синоніми. Преднізолон, Преднізолону гемісукцинат, Преднізолону гемісукцинат ліофілізований для ін'єкцій 0,025 г, Преднізолоновая мазь 0,5%, Преднізол, Медопред.

1.3. БАЗИСНІ (МОДИФІКУЮЧІ ХВОРОБУ) ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Хоча етіологія більшості запальних ревматичних хвороб залишається невідомою, основні механізми патогенезу багатьох з них вивчені достатньо детально. Це і було підставою для розробки концепції базисної протизапальної (або “патогенетичної”) терапії. До числа базисних відносять велике число різноманітних по хімічній структурі і фармакологічним властивостям ЛЗ: амінохінолінові похідні, солі золота, сульфасалазін, метотрексат, лефлюномід, циклоспорін А, цитотоксика (циклофосфамід, хлорамбуцил, азатіоприн) і ін. Їх об'єднує здатність більшою чи меншою мірою за рахунок різних механізмів пригнічувати запалення і/або патологічну активацію системи імунітету.

На сьогоднішній день загальна концепція базисної протизапальної терапії розроблена в першу чергу для РА. В той же час багато ЛЗ цієї групи широко застосовуються як основні або допоміжні для лікування інших запальних ревматичних захворювань (табл. 13).

Таблиця 13

Показання до застосування базисних протизапальних ЛЗ

	РА	Спондилоартропатії	СЧВ	ССД	ПМ/ДМ	Системні васкуліти	Синдром Шегрена
Метотрексат	++	+	+	+	++	+	+
Азатіоприн	++	+	+	+	+	+	?
Циклофосфамід	+	-	++	+	+	++	+
Хлорамбуцил	+	-	?	?	+	?	++
Лефлюномід	++	-	?	?	?	+	-
Циклоспорин	++	?	+	+	+	+	+
Мікофенолат	+	-	+	?	+	+	
Амінохіноліни	++	-	++	-	+	+	+
Препарати золота	++*	+	-	-	-	-	-
Сульфасалазін	++	++	-	-	-	-	-
Пеніцилламін	+	?	-	++	-	-	-
Іфліксимаб	++	++	-	+	+	+	+

* В т.ч. ювенільний ревматоїдний артрит; + -застосовується за певними показаннями;

++ -основний або один з основних методів лікування;

? - ефективність не доведена;

- -не застосовується або протипоказані.

Слід зауважити, що сучасні базисні препарати не обмежуються так званими «синтетичними» (метотрексат, лефлюномід та інші), до базисних (переважно для реваматойдного артриту) відносять також препарати імунобіологічної терапії (інфліксимаб та інші).

Механізм дії.

Амінохінолінові ЛЗ в терапевтичних дозах можуть проявляти клінічно значущі протизапальний, імуномодельючий, фотопротективний, антиоксидантний, антимікробний, антипроліферативний, антиагрегантний, гіполіпідемічний і гіпоглікемічний ефекти.

Будучи слабкими основами, при нейтральному рН, вони дифундують до кислих вакуоль цитоплазми макрофагів, де викликають підвищення рН. У свою чергу підвищення внутрішньоцитоплазматичного рН пригнічує процесинг антигенів і його презентацію макрофагами, порушує рециклінг рецепторів і секрецію білків. Все це разом взяте призводить до зниження продукції цитокінів і інших запальних медіаторів, придушення синтезу аутоантитіл. Крім того, вони стабілізують мембрани лізосом, що дозволяє останнім інгібувати вивільнення лізосомальних ферментів, пригнічувати хемотаксис лейкоцитів і утворення супероксидних радикалів.

Гіполіпідемічний ефект пов'язують з пригніченням протеолізу ЛНП-рецепторів або збільшенням їх експресії за рахунок інгібіції гідролізу інтерналізованих ефірів холестерину.

Цитостатики відрізняються від інших ЛЗ здатністю викликати незворотне пошкодження клітин. Для лікування ревматичних захворювань використовуються цитотоксичні ЛЗ трьох основних класів:

- алкилюючі агенти (циклофосфамід, хлорамбуцил);
- пуринові аналоги (азатіоприн);
- антагоністи фолієвої кислоти (метотрексат).

Проте в низьких дозах метотрексат не володіє явною цитотоксичною активністю.

Циклофосфамід не володіє біологічною активністю. Утворення активних метаболітів відбувається в печінці за рахунок окислення в гладкому ендоплазматичному ретикулумі. На відміну від циклофосфаміду молекула хлорамбуцилу проявляє біологічну активність в нативній формі, без біотрансформації в печінці.

Активні форми обох ЛЗ мають дві поліфункціональні хлоретилові групи, що створюють реактивні іони, за допомогою яких речовини зв'язуються з сульфгідрильними, аміно-, фосфатними, гідроксильними і карбоксильними групами різних молекул. Ця реакція визначає здатність алкилюючих агентів викликати перехресне поєднання ДНК, РНК і деяких білків. Наприклад, перехресне сполучення двох ланцюгів молекули ДНК відбувається між довколишніми парами гуанінових основ, що приводить до порушення реплікації і трансляції ДНК і загибелі клітки.

Циклофосфамід володіє здатністю впливати на різні етапи клітинної і гуморальної імунної відповіді. Він викликає:

- абсолютну Т- і В-лімфопенію з переважною елімінацією В-лімфоцитів;
- придушення бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на антигенні, але не мітогенні стимули;
- придушення синтезу антитіл і шкірної сповільненої гіперчутливості;
- зниження рівня імуноглобулінів, розвиток гіпогамаглобулінемії;
- пригнічення функціональної активності В-лімфоцитів *in vitro*.

Разом з імуносупресією описана імуностимулююча дія циклофосфаміду, пов'язана, як вважають, з різною чутливістю Т- і В-лімфоцитів до дії ЛЗ.

Ефекти циклофосфаміду на систему імунітету певною мірою залежать від особливостей терапії. Наприклад, тривалий постійний прийом його низьких доз більшою мірою викликає депресію клітинного імунітету, а інтермітуюче введення високих доз асоціюється в першу чергу з пригніченням гуморального імунітету.

Порушення функції нирок може привести до наростання імуносупресивної і токсичної активності ЛЗ. Активні метаболіти

циклофосфаміду діють на всі клітини, що швидко діляться, особливо на ті, що знаходяться в S фазі клітинного циклу. Одним з важливих метаболітів циклофосфаміду є акролеїн, утворення якого є причиною токсичного пошкодження сечового міхура.

Солі золота впливають на процеси, що лежать в основі імунопатогенезу РА: інгібують активацію ядерного чинника транскрипції (NF-κB), що регулює експресію генів “прозапальних” цитокінів, фосфоліпази 3 (мембран-асоційований фермент, що бере участь в передачі активаційного сигналу в нейтрофілах), придушення “презентування” антигенів за рахунок порушення утворення головного комплексу гістосумісності класу II з процесованими пептидними фрагментами.

Ці механізми лежать в основі численних протизапальних і імуномодуючих ефектів.

У організмі людини солі золота найактивніше накопичуються в нирках, надниркових і ретикулоендотеліальній системі. Всередині клітин солі золота локалізуються в ядрі, мітохондріях і лізосомах. У синовіальній рідині рівень золота складає приблизно 50% від сироваткової концентрації. Проте в процесі хризотерапії золото переважно локалізується в синовіальній мембрані, причому більш активно в запаленому (у 2,5 рази вище), ніж в незапаленому синовумі.

Клінічна ефективність хризотерапії не корелює з рівнем золота в крові. Проте, розвиток токсичних реакцій асоціюється із збільшенням рівня вільного золота по відношенню до загального рівня золота.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ ТЕРАПІЇ БАЗИСНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЛЗ.

Всі базисні протизапальні ЛЗ володіють токсичністю, оскільки їх використовують протягом довгого часу, ті або інші ПЕ розвиваються у більшості пацієнтів. Деякі токсичні реакції вимагають негайної відміни ЛЗ

(табл. 14), тому лікування слід проводити під контролем лікаря.

Таблиця 14

Показання для негайного переривання лікування
базисними протизапальними ЛЗ

Ускладнення	ЛЗ
Рівень лейкоцитів $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ Рівень нейтрофілів $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$ Рівень тромбоцитів $< 150 \times 10^9/\text{л}$	Всі ЛЗ*
Протеїнурія $> +1$ Гематурія $> +1$	Препарати золота, пеніциламін
2-разове збільшення АСТ і АЛТ або ЛФ	Азатіопрін, циклоспорин, метотрексат, сульфасалазин
Висип і виразки в порожнині рота	Азатіопрін, метотрексат, пеніциламін, солі золота, сульфасалазин
Нез'ясовне зниження рівня альбуміну Раптова поява кашлю і задишки	Метотрексат
Збільшення креатиніну на 30% від початкового Підвищення рівня калію Значне збільшення рівня ліпідів Шкірне свербіння	Циклоспорин
Реакція гіперчутливості, ураження шкіри, гепатит, пневмоніт, агранулоцитоз, апластична анемія “Сульфасалазіновий” синдром: лихоманка, висип, порушення функції печінки	Сульфасалазин
Шкірний висип, що нагадує пухирчатку	Пеніцилламін

* Азатіопрін, циклоспорин, метотрексат, сульфасалазин, амінохиноліни (гідроксихлорохін, хлорохін), лефлюномід, препарати золота (ауранофін, ауротіомалат), пеніциламін. Для мікофеноляту рекомендації не розроблені.

Необхідно також інформувати пацієнтів про симптоми, які вимагають негайного звернення до лікаря. Нижче приведені рекомендації по профілактиці і лікуванню окремих токсичних реакцій.

Рекомендації щодо профілактики ретинопатій, які можуть бути

викликані амінохінолінами.

- Не перевищувати добову дозу: гідроксихлорохін 400 мг (6,5 мг/кг), хлорохін 200 мг (4 мг/кг).
- Проводити офтальмологічний контроль до призначення амінохінолінів і кожні 3 міс в процесі лікування. Офтальмологічний контроль повинен включати:
 - розпитування пацієнта про зорові розлади;
 - дослідження очного дна (пігментація);
 - дослідження полів зору.
- Не призначати амінохіноліни хворим з важкою артеріальною гіпертонією і діабетичною ретинопатією.
- Не застосовувати одночасно з амінохінолінами інші ЛЗ, що мають спорідненість до меланіну (фенотіазини, рифампіцин).
- Пояснювати пацієнту необхідність самоконтролю порушень зору.
- Рекомендувати носіння захисних окулярів в сонячну погоду незалежно від сезону.

Рекомендації щодо лікування ускладнень хризотерапії.

Більшість побічних реакцій при хризотерапії проходять протягом декількох тижнів після відміни ЛЗ. Дерматит піддається контролю антигістамінними ЛЗ і глюкокортикоїдними мазями, при генералізованому дерматиті призначають системні ГК, які в більшості випадків ефективні в середніх або високих дозах (20-60 мг/доб.) при нефротичному синдромі, тромбоцитопенії, рідше -при ентероколіті, ураженні легень, гематологічних порушеннях.

Гематологічні порушення можна корегувати за допомогою рекомбінантного гранулоцитарно-макрофагального колонійстимулюючого чиннику (ГМ-КСФ). Останніми роками для лікування цього ускладнення стали використовувати пересадку кісткового мозку.

ДОВІДКОВА ІНФОРМАЦІЯ

Азатіоприн (Azathioprine). Імунодепресант.

Форма випуску: табл. 0,05 г.

Механізм дії. По механізму дії азатіоприн відноситься до класу речовин, що одержали назву “антиметаболіти”. Він володіє здатністю інкорпорувати “помилкову основу” в молекулу ДНК, порушуючи її реплікацію. Азатіоприн розглядається як “фазо-специфічний” ЛЗ, що уражає клітини в певній фазі зростання, переважно в S-фазі. У вищих дозах азатіоприн порушує синтез РНК і білка в G1 і G2 фазах. На відміну від алкілюючих агентів азатіоприн володіє не цитотоксичною, а цистостатичною активністю.

Азатіоприн викликає периферичну Т- і В-лімфопенію, у високих дозах зменшує рівень Т-хелперів, при тривалому прийомі знижує синтез антитіл. Проте на фоні прийому низьких доз синтез антитіл може декілька збільшуватися, оскільки Т-супресори особливо чутливі до дії азатіоприну. Характерною дією азатіоприну є пригнічення активності ЕК-клітин і К-клітин, що беруть участь в розвитку відповідно природній і антитіло залежній клітинної цитотоксичності.

Фармакокінетика. Азатіоприн швидко абсорбується з ШКТ, на 30% зв'язується з білком, метаболізується в печінці під дією ферменту ксантин оксидази з утворенням активного метаболіту -6-меркаптопурину. $T_{1/2}$ складає 12 хв., 6-меркаптопурину -0,7-3 год. Виводиться нирками.

Показання.

- Ревматоїдний артрит.
- Системний червоний вовчок.
- Системні васкуліти.

Протипоказання.

- Гіперчутливість.
- Вагітність.

Застереження.

З обережністю призначають:

- при захворюваннях печінки;
- при нирковій недостатності.

Взаємодії.

При взаємодії з алопуринолом призводить до збільшення токсичності азатиоприну - збільшує сироваткову концентрацію 6-меркаптопурину. При комбінованому прийомі рекомендується зменшити дозу азатиоприну на 25% від звичної

Побічні ефекти.

- З боку ШКТ - нудота, блювота, анорексія, діарея, холестатичний гепатит.
- Алергійні реакції - шкірний висип, артралгії, міалгії, лікарська лихоманка.
- Система кровотворення - мієлодепресія (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія), можливий розвиток вторинних інфекцій, мегалобласний еритропоез і макроцитоз, в поодиноких випадках гемолітична анемія.
- Інші реакції - в поодиноких випадках ГНН, гострі легеневі захворювання, менінгіальні реакції.

Застосування. Всередину по 25-50 мг 2-4 р/добу. Максимальна разова доза: 100 мг. Максимальна добова доза: 300 мг.

Передозування. Симптоми: нудота, блювота, діарея, гематологічні порушення. Лікування симптоматичне.

Синоніми. Азатиоприну пігулки 0,05 г, Імуран, Азатиоприн.

Ауранофін (Auranofin). Золотовмісний ЛЗ.

Форма випуску: табл. 3 мг.

Механізм дії. Золотовмісний ЛЗ для прийому всередину (містить 29% металевого золота), чинить протизапальну дію. Вважається, що пригнічення

запалення обумовлене поглинанням Au^{3+} моноцитами і поліморфноядерними лейкоцитами, що призводить до пригнічення фагоцитозу.

Молекулярні механізми дії також зв'язані з інгібіцією активації ядерного чинника транскрипції (NF- κ B), регулюючого експресію генів “прозапальних” цитокінів, фосфоліпази C (мембран-асоційований фермент, що бере участь в передачі активаційного сигналу в нейтрофілах), придушення “презентування” антигенів за рахунок порушення утворення комплексу головного комплексу гістосумісності класу II з процесованими пептидними фрагментами.

Фармакокінетика.

Після прийому всередину 25% абсорбується із ШКТ. Зв'язується з білками плазми 60%. Швидко метаболізується в печінці. $T_{1/2}$ в крові -21-31 добу, в тканинах -42-128 добу. Виводиться нирками (60%) і жовчю.

Показання.

- Ревматоїдний артрит.

Протипоказання.

- Гіперчутливість.
- Захворювання нирок.
- СН.
- Гепатит (активна фаза). Ентероколіт.
- Аплазія кісткового мозку. Порушення кровотворення.
- Ексфоліативний дерматит.
- Вагітність. Годування грудьми.
- Кахексія.
- Уртикарія, екзема, шкірний висип.

Застереження.

Перед початком і під час лікування необхідно контролювати:

- картину периферійної крові (зміст гемоглобіну, кількість тромбоцитів);
- функцію нирок (концентрація сечовини, креатинину, вміст білка в

сечі);

- функцію печінки (активність “печінкових” трансаміназ) протягом першого року лікування -щомісячно, другого -кожні 2-3 міс (при протеїнурії більше 1 г/добу терапію слід припинити).

Необхідно мати на увазі, що ПЕ можуть виникнути через декілька місяців після закінчення прийому ауранофіну.

Лікарські взаємодії

ЛЗ	Результат взаємодії
Цитостатики Пеніциламін	Посилення проявів ПЕ Гепатотоксичне ЛЗ Нефротоксичне ЛЗ
Пеніциліни Хлорохін Левамізол	Несумісний

Побічні ефекти

- Алергійні реакції -шкірні висипи, свербіння, еозинофілія, дерматит, гіпертермія.

- ШКТ -гінгівіт, глосит, стоматит, блювота, діарея або замок, гастрит, некротичний ентерит, ентероколіт, виразки, коліт, ШКК, холестаз, холелітіаз, гепатит, печінкова недостатність.

- ЦНС -загальмованість, галюцинації, епілептичні напади.

- Кровотворна система -агранулоцитоз, панцитопенія, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

- Дихальна система -фарингіт, трахеїт, інтерстиціальна пневмонія, пневмофіброз.

- Органи чуття -кон'юнктивіт.

- Сечостатева система -нефротичний синдром з масивною протеїнурією, ниркова недостатність, вагініт.

Застосування. Всередину по 3 мг 2 р/добу. Максимальна разова доза: 6 мг. Максимальна добова доза: 9 мг. Середня добова доза у дітей: 0,1-0,2

мг/кг.

Синоніми: Аурупан.

Гідроксіхлорохін (Hydroxychloroquinum). Амінохінолін.

Форма випуску: табл. в.о. 200 мг.

Механізм дії. Володіє протизапальною дією і помірною імунодепресивною активністю. Механізм дії пов'язаний із здатністю гідроксіхлорохін змінювати активність ряду ферментів (фосфоліпаза, НАДФ-цитохром, С-редуктаза, холінестераза, протеаза, гідролаза), стабілізувати мембрани лізосом, пригнічувати утворення простагландинів, гальмувати хемотаксис і фагоцитоз, робити вплив на продукцію інтерлейкіну-1.

Фармакокінетика. Після прийому всередину швидко і повністю абсорбується. Біодоступність -74%. Зв'язується з білками плазми на 45%. C_{\max} -2-4,5 год. Накопичується в тканинах з високим рівнем обміну (у печінці, нирках, легенях, селезінці концентрація перевищує плазмову в 200-700 разів; у ЦНС, еритроцитах, лейкоцитах) і в тканинах, багатих меланіном. Проникає через плацентарний бар'єр, в незначних кількостях виявляється в грудному молоці.

Метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів. $T_{1/2}$ - 120 ч. Виводиться нирками (до 25% в незміненому вигляді) і з жовчю (менше 10%). Може визначатися в сечі протягом декількох місяців або навіть років після припинення лікування.

Показання до застосування.

- Ревматоїдний артрит.
- Системний червоний вовчок.
- Склеродермія.
- Синдром Шегрена.
- Дерматоміозит.
- Малярія (виключаючи хлорохін-резистентні випадки).

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість.
- Вагітність. Годування грудьми.
- Дитячий вік (тривала терапія).

Застереження. Перед початком і під час терапії необхідно проводити не рідше 1 разу в 6 міс офтальмологічне обстеження. Під час лікування необхідний постійний контроль за клітинним складом крові.

З обережністю призначають:

- при дефіциті глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази;
- при ретинопатії (в т.ч. макулопатії в анамнезі);
- при порушенні кістковомозкового кровотворення;
- при захворюваннях ЦНС (психозі)
- при захворюваннях серцево-судинної системи;
- при порфірії;
- при псоріазі;
- при печінковій і/або нирковій недостатності.

Лікарські взаємодії

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Аміноглікозиди	Посилення блокуючої дії на нервово-м'язову провідність
Антациди	Порушення абсорбції гідроксихлорохіну (при одночасному застосуванні антацидів інтервал між прийомом повинен складати не менше 4 ч)
Антиаритміки Іа класу Гематотоксичні ЛЗ Гепатотоксичні ЛЗ Нейротоксичні ЛЗ	Посилення проявів ПЕ
Дигоксин	Збільшення концентрації дигоксину в плазмі
Пеніциламін	Збільшення плазматичних концентрацій пеніциламіну і ризику виникнення його ПЕ з боку органів кровотворення, сечовивідної системи і шкірних реакцій

Побічні ефекти

Серцево-судинна система - кардіоміопатія, зниження провідності і скоротливості міокарду; при тривалій терапії великими дозами - міокардіодистрофія.

- Система кровотворення -лейкопенія, апластична анемія,

агранулоцитоз, тромбоцитопенія, гемолітична анемія (у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази).

- Органи чуття - шуми у вухах, тугоухість.
- Інші реакції - дерматит, алопеція, депігментація, посивіння волосся, зниження ваги, алергійні реакції.

Застосування. Всередину по 0,1-0,2 г 2-3 р/добу.

Максимальна разова доза: 0,8 г. Максимальна добова доза: 0,8 г.
Середня добова доза у дітей: 6,5 мг/кг.

Передозування. Симптоми: головний біль, порушення зору, колапс, судоми, кома, зупинка дихання і серця.

Лікування: індукція блювоти, промивання шлунку, призначення активованого вугілля, симптоматична терапія (включаючи призначення при судомомах -діазепаму, форсований діурез, протишокова терапія). Необхідний постійний лікарський контроль не менше 6 год після усунення симптомів.

Синоніми: Плаквеніл.

Лефлуномід (Leflunomide). Імунодепресант.

Форма випуску: табл. в.о. 10 мг, 20 мг, 100 мг.

Механізм дії. Володіє антипроліферативною, імунодепресивною і протизапальною дією. Активний метаболіт лефлуноміду A771726 інгібує фермент дегідрооротатдегідрогеназу і проявляє антипроліферативну активність. A771726 in vitro гальмує викликану мутогенами проліферацію і синтез ДНК Т-лімфоцитів. Антипроліферативна активність виявляється, мабуть, на рівні біосинтезу піримідину.

Одночасно A771726 гальмує експресію рецепторів до інтерлейкіну-2 (CD 25) і антигенів ядра Ki-67 і PCNA, пов'язаних з клітинним циклом.

Менше значення має здатність лефлуноміду пригнічувати активність тирозинкінази (Jak1 і Jak3) - ферменту, що бере участь в початковій фазі передачі активаційного сигналу в лімфоцитах. Цей ефект досягається при концентрації лефлуноміду в 10-500 разів вище, ніж це необхідно для інгібіції

синтезу піримідинових нуклеотидів.

У високих концентраціях А771726 інгібує утворення деяких тірозин фосфорильованих білків, необхідних для активації Т-кліток, а саме CD3 Т-клітинних рецепторів, рецепторів інтерлейкіну (ІЛ) -2 (ІЛ-2Р), синтез самого МУЛ-2.

Викликає блокування активації NF-κB, індуковану ФНП-б, індукцію синтезу трансформуючого чинника зростання (ТФР) -Р, що володіє природною імуносупресивною активністю. Інгібує фермент циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2), виконуючу основну роль в регуляції синтезу простагландинів в зоні запалення суглобів. Пригнічує Т-залежну контактну активацію моноцитів, експресію клітинних молекул адгезії (КМА) і матриксних металопротеїназ в синовіальній тканині у пацієнтів з ревматоїдним артритом і хемотаксис нейтрофілів.

Фармакокінетика. При прийомі всередину абсорбується на 82-95% з ШКТ. C_{max} А771726 -1-24 год після одноразово прийнятої дози. Їжа не впливає на абсорбцію.

Лефлуномід метаболізується до одного головного (А771726) і декількох другорядних метаболітів, включаючи 4-трифторметилаланін. Лефлуномід швидко перетворюється на свій активний метаболіт А771726 (первинний метаболізм в кишковій стінці і печінці).

А771726 швидко і практично повністю зв'язується з альбумінами. Зв'язок з білками А771726 більш варіабельна і декілька знижується у пацієнтів з РА або ХНН. $T_{1/2}$ -2 тиж. У пацієнтів з ХНН $T_{1/2}$ подовжується.

Показання - ревматоїдний артрит.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість.
- Печінкова недостатність.
- Важкий імунодефіцит (в т.ч. СНІД).
- Порушення кістково-мозкового кровотворення (анемія, лейкопенія або тромбоцитопенія, не пов'язані з РА).

- Важкі інфекції.
- Помірна або важка ниркова недостатність, важка гіпопротеїнемія (в т.ч. при нефротичному синдромі).
- Вагітність, а також жінкам репродуктивного віку, не використовуючим контрацептиви на період лікування лефлуномідом. Годування грудьми.
- Вік до 18 років.

Застереження.

Лефлуномід необхідно призначати після ретельного медичного обстеження фахівцями, що мають необхідний досвід лікування РА.

Перед початком лікування необхідно переконатися у відсутності вагітності і пам'ятати про можливе збільшення числа ПЕ у пацієнтів, що одержували раніше базисні ЛЗ для лікування РА, що володіють гепато- і гематотоксичною дією.

Під час лікування належить:

- контролювати активність АлТ, кожного місяця протягом перших 6 міс, з подальшим контролем 1 разів кожні 2-3 міс (відомі окремі випадки розвитку важкого ураження печінки з летальним результатом в перші 6 міс лікувань);
- проводити повний клінічний аналіз крові, включаючи визначення лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, до початку лікування, кожні 2 тиж протягом перших 6 міс лікування і кожні 8 тижнів після завершення лікування;
- контролювати рівень АТ;
- ретельно спостерігати за пацієнтами з вираженою туберкуліновою реактивністю (ризик реактивації туберкульозу);
- при розвитку важкої гематотоксичності або інфекційного захворювання, стоматиту язви, шкірних і/або слизистих реакцій припинити прийом лефлуноміду і почати процедуру “відмивання” (повторне призначення протипоказане);

- утриматися від прийому етанолу (підвищення ризику гепатотоксичності);
- чоловікам визначити адекватні контрацептиви, для зниження ризику настання вагітності партнерки - припинити прийом лефлуноміду і використати процедуру “відмивання”: холестирамін по 8 г 3 рази на добу протягом 11 днів або 50 г подрібненого в порошок активованого вугілля 4 рази на добу протягом 11 днів;
- при підозрі на вагітність швидко почати зниження рівня змісту активного метаболіту в крові за допомогою процедури “відмивання” (пониження фетотоксичного ризику).

При припиненні лікування лефлуномідом з метою профілактики розвитку небажаних реакцій (алергічні, гепато- і/або гематотоксичні) при переході до прийому іншого базисного ЛЗ необхідно провести процедуру “відмивання” (активний метаболіт лефлуноміду має тривалий $T_{1/2}$ - 4-6 тиж).

Необхідно утримуватися від зачаття протягом 2 років після припинення лікування. При бажанні жінки, що приймає лефлуномід, завагітніти, необхідно упевнитися у тому, що плід не схильний до дії токсичних концентрацій A771726 (концентрація нижча за 0,02 мг/л). Передбачається, що концентрація може стати менше 0,02 мг/л через 2 роки після припинення лікування лефлуномідом.

Запліднення можливо через 1,5 міс після встановлення концентрації активного метаболіту нижче за 0,02 мг/л. Якщо період очікування приблизно в 2 роки при надійній контрацепції здається не обґрунтованим, можна провести процедуру “відмивання” в профілактичних цілях.

З обережністю призначають:

- за наявності гематологічних порушень в анамнезі;
- при курінні (посилення кліренсу лефлуноміду);
- пацієнтам, що приймають ЛЗ, що метаболізуються під дією CYP2C9 (фенітоїн, варфарин, толбутамід), за винятком НПЗП.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Вакцини живі	Дані відносної ефективності і безпеки вакцинації на фоні лікування лефлуномідом відсутні (проведення вакцинації не рекомендується)
Гематотоксичні ЛЗ Гепатотоксичні ЛЗ Нефротоксичні ЛЗ	Посилення ПЕ у разі недавнього, супутнього застосування даних ЛЗ або прийом цих ЛЗ після лікування лефлуномідом без періоду "відмивання"
Глюкокортикоїди НПЗП	Можливе сумісне застосування
Золотовмісні ЛЗ (в/м або пероральний) Протималярійні ЛЗ Д-пеніциламін Азатіопрін Гідроксихлорохін Хлорохін Імунодепресивні ЛЗ (окрім метотрексату)	Ризик, пов'язаний з призначенням комплексної терапії, особливо при тривалому лікуванні невідомий (можливий розвиток додаткової або синергічної токсичності)
Імунодепресанти	Підвищення ризику розвитку інфекцій, злоякісних, особливо лімфопроліферативних захворювань
Пероральні протизаплідні ЛЗ	Можливе зниження контрацептивної активності пероральних протизаплідних ЛЗ в результаті процедури "відмивання" з холестираміном або активованим вугіллям (необхідні альтернативні методи контрацепції)
Активоване вугілля Холестирамін	Швидке і значне зниження концентрації А771726 в плазмі крові
Метотрексат	Фармакокінетичної взаємодії у пацієнтів з РА між лефлуномідом (10-20 мг/сут) і метотрексатом (10-25 мг/нед) не знайдено
Рифампіцин	Після супутнього введення одноразової дози лефлуноміду на фоні багатократних доз рифампіцину (неспецифічного індуктор цитохрому Р450) збільшення Cmax А771726 на 40% без істотної зміни AUC

Побічні ефекти.

- ШКТ -1-10% - діарея, нудота, блювота, анорексія, ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота (афтозний стоматит, виразка губ), абдомінальний біль, підвищення активності "печінкових" трансаміназ, рідкий гамма-глутамінтрансферази, ЛФ, гіпербілірубінемія; 0,01-0,1% - гепатит, холестастатична жовтяниця; менше 0,01% - печінкова недостатність, гострий некроз печінки.
- Алергічні реакції -1-10% - висип (в т.ч. макулопапульозний висип), свербіння шкіри; 0,1-1% - кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, синдром

Лайєла; серйозні анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

- Система кровотворення -1-10% - лейкопенія (лейкоцити - більш 2000/мкл), 0,1-1% - анемія, незначна тромбоцитопенія (тромбоцити менш 100000/мкл); -0,01-0,1% - еозинофілія, лейкопенія (лейкоцити - менш 2000/мкл), панцитопенія; менше 0,01% -агранулоцитоз.
- Серцево-судинна система 1-10% - підвищення АТ.
- Обмін речовин - незначна гіперліпідемія, гіпоурікемія, підвищення активності ЛДГ і КФК, 0,1-1% - незначна гіпофосфатемія.
- Опорно-руховий апарат -1-10% - тендовагініт; 0,1-1% - розрив зв'язкового апарату.
- Шкірні покриви -1-10% - посилене випадання волосся, екзема, сухість шкіри.
- Інші реакції - зворотне зниження концентрації сперми, загальної кількості сперматозоїдів і їх рухливості; менше 0,01% - розвиток важких інфекцій і сепсису.

Застосування. Всередину по 0,1-0,2 г 1 р/добу. Максимальна разова доза: 0,1 р. Максимальна добова доза: 0,3 р.

Передозування. Симптоми: немає даних щодо передозування. Лікування: холестирамін або активоване вугілля.

Синоніми: Арава.

Метотрексат (Methotrexatum). Протипухлинний ЛЗ.

Форма випуску: табл. 2,5 мг, 5 мг, 10 мг; пір. ліоф. д/ін 5 мг, 20 мг, 50 мг, 100 мг, 500 мг, 1000 мг; р-р д/ін 2,5 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл, 25 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл.

Механізм дії. Протипухлинне, цитостатичний ЛЗ групи антиметаболітів, інгібує дигідрофолатредуктазу (ДГФ), що бере участь у відновленні дигідрофолієвої кислоти в тетрагідрофолієву кислоту (переносник вуглецевих фрагментів, необхідних для синтезу пуринових нуклеотидів і їх похідних). Гальмує синтез, репарацію ДНК і клітинний мітоз.

У клітині метотрексат піддається поліглютамінуванню з утворенням метаболітів, які мають важливе значення в реалізації біологічної активності метотрексату. Ці метаболіти надають інгібіторну дію не тільки на ДГФ, але на “дистальні” фолатзалежні ферменти, включаючи тимідилатсинтетазу, 5-аміноімідазол-4-карбоксамідорибонуклеотид (АІКАР) трансамілазу. Передбачається, що саме це дозволяє пояснити терапевтичну ефективність низьких доз метотрексату, недостатніх для повного пригнічення активності ДГФ. Інгібіція ДГФ, що призводить до зниження синтезу ДНК, спостерігається головним чином при призначенні надвисоких доз (>1000 мг/м²), складає основу антипроліферативної дії ЛЗ, що має важливе значення при лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

При використанні низьких доз метотрексату, інгібіція ДГФ, ймовірно, має менше значення, а клінічна ефективність пов'язана з дією його похідних. Оскільки метаболізм метотрексату завершується протягом 24 год, велика частина приймається 1 раз на тиждень метотрексату знаходиться усередині клітин у формі поліглютамінованих похідних. Останні особливо активні відносно інгібіції тимідилатсинтетази і особливе АІКАР, рибозидний компонент якої володіє здатністю інгібувати с-аденозинмонофосфат дезаміназу і S-аденозилгомоцистеїн гідролазу. Індуковане метотрексатом внутрішньоклітинне накопичення АІКАР веде до вивільнення аденозину, який в свою чергу проявляє антизапальну активність. Це дозволяють розглядати метотрексат (у низьких дозах), не як антипроліферативний (імуносупресивний) агент, а як протизапальний ЛЗ.

Інший механізм дії метотрексату пов'язаний з впливом на синтез поліамінів, а саме придушенням внутрішньоклітинної регенерації метіоніну з гомоцистеїну, які беруть участь в клітинно-опосередкованих імунних реакціях.

Фармакокінетика. Абсорбція при пероральному прийомі залежить від дози: при прийомі 30 мг/м² всмоктується добре, середня біодоступність -50%. Всмоктування знижується при прийомі в дозах, що перевищують 80 мг/м²

(можливо унаслідок насичення).

У дітей з лейкемією абсорбція коливається від 23 до 95%. C_{\max} складає 1-2 год при пероральному і 30-60 хв. -при в/м введенні. Їжа уповільнює всмоктування. Зв'язується з білками плазми приблизно на 50%.

При прийомі в терапевтичних дозах практично не проникає через ГЕБ (після інтратекального введення в спинномозкову рідину досягаються високі концентрації). Проникає в грудне молоко.

Після перорального введення частково метаболізується кишковою флорою, основна частина - в печінці (незалежно від шляху введення) з утворенням фармакологічно активної поліглутамінової форми, що інгібує дігідрофолатредуктазу і синтез тимідину.

$T_{1/2}$ у пацієнтів, що одержують менше 30 мг/м² ЛЗ, в початковій фазі складає 2-4 год, а в кінцевій, тривалішій - 3-10 год при використанні малих доз і 8-15 год - великих. При ХНН обидві фази виведення ЛЗ можуть бути значно пролонговані.

Виводиться переважно нирками в незміненому вигляді шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції (при в/у введенні 80-90% виводиться протягом 24 год), з жовчю виводиться до 10% (з подальшою реабсорбцією в кишечнику). У пацієнтів з порушенням функції нирок, вираженим асцитом або трансудатом виведення значно сповільнюється. При повторному введенні накопичується в тканинах у вигляді метаболітів, виявляється внутрішньоклітинно протягом 7 і більше днів після одноразового прийому ЛЗ.

У пацієнтів з РА метотрексат інтенсивно накопичується в синовіальній тканині, що є однією з важливих причин його високої ефективності саме при даному захворюванні. Метотрексат не чинить значущої токсичної дії на клітки суглобового хряща.

Показання до застосування.

- РА (в т.ч. синдром Фелті), ювенільний хронічний артрит, спондилоартропатії, ідіопатичні запальні міопатії, системна склеродермія,

синдром Шегрена, ВКВ, системні васкуліти.

- Лімфо- і мієлобластний лейкоз, нейрорлейкоз, мієломна хвороба.
- Трофобластичні пухлини (хоріонепітеліома матки, занесення міхура, в т.ч. деструктивний).
- Рак стравоходу.
- Плоскоклітинний (епідермоїдний) рак голови і шиї.
- Рак сечового міхура, рак нирки, рак сечоводів, рак передміхурової залози, рак шийки матки, рак вульви, рак яєчника, рак яєчка, рак статевого члена.
- Рак легені, печінки, молочної залози.
- Ходжкінська і неходжкінська лімфоми (в т.ч. лімфома Беркитта).
- Грибopodobний мікоз (місцеве лікування).
- Неметастатична остеогенна саркома.
- Стероїдозалежна бронхіальна астма (при протипоказанні ГК).
- Хвороба Крону, хронічний неспецифічний коліт язви.
- Червоний плоский лишай, псоріаз, синдром Рейтера, синдром Сезарі.
- Розсіяний склероз.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість.
- Імунодефіцит (в т.ч. СНІД).
- Анемія (в т.ч. гіпо- і апластична), лейкопенія, тромбоцитопенія, лейкоз з геморагічним синдромом. Пригноблення функції кісткового мозку.
- Асцит, випіт в плевральну порожнину.
- Алкогольний гепатит.
- Гепатит В і З, вітряна віспа (в т.ч. недавно перенесена), оперізувальний лишай і ін. інфекційні захворювання.
- Стоматит, хвороба виразки шлунку і 12-ПК, коліт язви.
- Печінкова і/або ниркова недостатність.
- Вагітність (можлива загибель плоду або поява природженої потворності). Годування грудьми.

Застереження.

Метотрексат є цитотоксичним ЛЗ, тому в обігу з ним необхідно дотримуватися обережності.

Під час лікування належить:

- для своєчасного виявлення симптомів інтоксикації контролювати стан периферійної крові (кількість лейкоцитів і тромбоцитів: спочатку через день, потім 3-5 щодня протягом першого місяця, потім 1 разів на 7-10 днів, в період ремісії - 1 раз в 2 тиж), активність “печінкових” трансаміназ, функцію нирок, періодично проводити рентгеноскопію органів грудної клітки;
- проводити контроль за станом кістковомозкового кровотворення (до лікування, 1 разів в період лікування і після закінчення курсу);
- при розвитку діареї і стоматиту язви терапію метотрексатом перервати, унаслідок високого ризику розвитку геморагічного ентериту і прориву стінки кишечника (можлива загибель пацієнта);
- відмовитися від тривалих сонячних опромінювань або зловживання лампою УФО (можлива реакція фотосенсибілізації);
- використовувати надійні контрацептиви (зачаття необхідно уникати, коли один з партнерів приймав метотрексат, чоловіки -3 міс після лікування, жінки -не менше одного овуляційного циклу);
- відмовитися від імунізації в інтервалі від 3 міс. до 1 року після прийому ЛЗ; ін. членам сім'ї пацієнта, проживаючим з ним - від імунізації пероральною вакциною проти поліомієліту (уникати контактів з людьми, що одержували вакцину проти поліомієліту, або носити захисну маску);
- у пацієнтів з порушеною функцією печінки $T\frac{1}{2}$ метотрексату збільшений, у зв'язку з чим необхідне зниження дози;
- враховувати, що метотрексат потенційно може привести до розвитку симптомів гострої або хронічної гепатотоксичності (в т.ч. до фіброзу і цирозу печінки). Хронічна гепатотоксичність зазвичай розвивається після тривалого застосування метотрексату (протягом двох або більше років) або досягнення загальної кумулятивної дози не менше 1,5 г (можливий несприятливий

результат).

З обережністю призначають:

- при зневодненні;
- при непрохідності ШКТ, пептидних виразках, виразковому коліті;
- при подагрі або наявності ниркових конкрементів (урати) в анамнезі;
- при променевої, що раніше проводилася, або хіміотерапії;
- при загальній слабкості;
- при помірній печінковій і нирковій недостатності;
- при асциті, плевриті;
- при помірній супресії кістковомозкового кровотворення;
- захворюваннях легенів;
- особам літнього віку;
- особам, що вживають алкоголь;
- при цукровому діабеті, при ожирінні;
- на фоні антикоагулянтної терапії.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антибіотики (Пеніцилін, тетрациклін, хлорамфенікол) Непрямі антикоагулянти Саліцилати Сульфаніламід Амінобензойна к-та Піриметамін Сульфонілсечовина Фенілбутазон Фенітоїн Гіполіпідемічні ЛЗ	Посилення токсичності (аж до детального результату)
Антибіотики, що погано всмоктуються в ШКТ (тетрациклін, хлорамфенікол)	Зниження абсорбції метотрексату і порушення його метаболізму унаслідок придушення нормальної мікрофлори кишечника
Вакцини живі	Ослаблення імунної відповіді на вакцинацію
Глюкокортикоїди Кофеїн	Зменшення ефекту метотрексату
Дінітрогена оксиду (анестезія)	Підвищення ризику розвитку непередбачуваної важкої мієлосупресії і стоматиту
НПЗП	Збільшення концентрації і уповільнення елімінації

	на фоні високих доз метотрексату, підвищення ризику смертельного результату від важкої гематологічної і шлунково-кишкової інтоксикації (можливе зниження секреції метотрексату в ниркових каналцях)
ПУВА-терапія (метоксален і УФО)	У декількох пацієнтів з псоріазом або грибоподібним мікозом, що одержують лікування в комбінації з метотрексатом, був виявлений рак шкіри
Радіотерапія	Збільшення ризику розвитку некрозу м'яких тканин
Ретиноїди Азатиоприн Сульфасалазін	Підвищення ризику розвитку гепатотоксичності
Фолатвмісні ЛЗ Полівітамінні ЛС, що містять фолієву кислоту або її похідні	Зменшення терапевтичної дії і ослаблення токсичного ефекту на кістковий мозок метотрексату
L-аспарагиназа	Прояв антагоністичного ефекту метотрексату
Аміодарон	Підвищення ризику розвитку виразки шкіри
Теофілін	Зниження кліренсу теофіліну
Циклоспорин	Збільшення токсичності метотрексату

Побічні ефекти.

- Алергічні реакції - лихоманка, висип, кропив'янка, анафілаксія.
- ШКТ - анорексія, нудота, блювота, виразковий стоматит, гінгівіт, глосит, фарингіт, рідко - ентерит, діарея, ерозивно-виразкові ураження ШКТ, мелена, в окремих випадках (при тривалому щоденному застосуванні) - порушення функції печінки, підвищення активності "печінкових" трансаміназ, перипортальний фіброз і цироз печінки, некроз печінки, жирова атрофія печінки, панкреатит.
- ЦНС - транзиторний гострий неврологічний синдром (сплутаність свідомості, судоми); після інтратекального введення - гострий хімічний арахноїдит (головний біль, запаморочення, біль в спині, лихоманка, ригідність потиличних м'язів), підгостра мієлопатія (парапарез або параплегія), хронічна лейкоенцефалопатія (сплутаність свідомості, дратівливість, сонливість, атаксія, деменція, судоми).
- Сечовидільна система - цистит, нефропатія, порушення функції нирок

(азотемія, гематурія, гіперурикемія).

- Репродуктивна система - порушення овогенезу і сперматогенезу, олігоспермія, дисменорея, безплідність, викидень, аномалії розвитку плоду.
- Шкірні покриви - шкірна еритема і/або висип, алопеція (рідко), фурункульоз, диспігментація, вугрі, лущення шкіри, утворення пухирів, фолікуліт, фотосенсибілізація, геморагії на шкірі і слизових оболонках.
- Органи відчуттів - кон'юнктивіт, надмірна сльозотеча, катаракта, світлобоязнь, курина сліпота (при великих дозах), порушення зору.
- Дихальна система - рідко: пневмонія, фіброз легенів, інтерстиційний пневмоніт, загострення легеневої інфекції.
- Система кровотворення - мієлодепресія (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія), мегалобластний еритроцитоз, макроцитоз, гемолітична анемія.
- Інші реакції - імунодепресія (зниження стійкості до інфекційних захворювань), нездужання.

Показання до застосування.

В/в по 20 мг 1 р/добу (краплинно). В/м по 20 мг 1 р/добу. Всередину по 7,5-25 мг 1 р/добу. Інтраляомбально по 5-10 мг 1 р/добу.

Максимальна разова доза: 30 мг. Максимальна добова доза: 30 мг. Середня добова доза у дітей: 3-15 мг.

Передозування. Симптоми: нудота, блювота, алопеція, мелена, ниркова недостатність.

Лікування: введення якнайшвидше лейковорину в дозі 10 мг/м² пероральний або парентеральний, потім 10 мг/м² кожні 6 годин протягом 72 годин.

Синоніми. Метотрексат, Зексат, Метотрексат для ін'єкцій, Метотрексат для ін'єкцій 0,005 г, Метотрексат натрію, Метотрексата пігулки покриті оболонкою 0,0025 г, Триксилем.

Сульфасалазин (Sulfasalazine). Протизапальний, протимікробний

кишковий ЛЗ.

Форма випуску: табл. 0,5 г; табл. кишковорозчинні по 0,5 г.

Механізм дії. У стінці кишки дисоціює на 5-аміносаліцилову кислоту, що обумовлює протизапальні властивості сульфасалазину, і сульфапіридин - конкурентний антагоніст параамінобензойної кислоти, що має протимікробну бактеріостатичну активність. Діє відносно диплококів, стрептококів, гонококів, кишкової палички.

Механізм дії, ймовірно, зв'язаний з інгібіцією ядерного чинника транскрипції В, який регулює транскрипцію генів багатьох медіаторів, що беруть участь в імунній відповіді і запаленні. Крім того, сульфасалазин пригнічує синтез ФНП- α , за допомогою індукції апоптозу макрофагів. Компоненти сульфасалазину - сульфапіридин і 5-АСК не володіють подібною активністю.

Фармакокінетика. Сульфасалазин не розчинимо у воді, практично не всмоктується в шлунку і тонкій кишці, тому погано абсорбується з ШКТ (не більш 10%). Велика частина ЛЗ досягає товстої кишки, де під впливом кишкових бактерій відбувається його розщеплення на початкові складові: 5-АСК і сульфапіридин. Піддається розщепленню мікрофлорою кишечника з утворенням сульфапіридину -60-80% і 25% 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК). Зв'язується з білками плазми: сульфасалазин - 99%, сульфапіридин - 50%, 5-АСК - 43%. Сульфапіридин піддається метаболізму в печінці шляхом гідроксилювання з утворенням неактивних метаболітів, 5-АСК - шляхом ацетилювання. $T_{1/2}$ сульфасалазину -5-10 год, сульфапіридину - 6-14 год, 5-АСК -0,6-1,4 год. Виводиться через кишечник -5% сульфапіридину і 67% 5-АСК, нирками -75-91% що всмоктався сульфасалазину (протягом 3 днів).

Показання до застосування.

- Ревматоїдний артрит.
- Неспецифічний виразковий коліт.
- Хвороба Крона.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість.
- Печінкова і/або ниркова недостатність.
- Анемія, порфірія, природжений дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази.
- Годування грудьми.
- Дитячий вік (до 5 років).

Застереження.

При тривалому лікуванні необхідно контролювати картину крові: загальний аналіз в перші 3 міс проводиться 1 раз в 2-4тиж, потім - кожні 3 міс.

При появі болей в горлі, виразок в роті, лихоманки, вираженої слабкості прийом сульфасалазину необхідно припинити.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антикоагулянти	Подовження протромбінового часу і підвищення ризику розвитку кровотечі
Гепатотоксичні ЛЗ Імунодепресанти Нефротоксичні ЛЗ Протиепілептичні ЛЗ Цитостатики	Посилення побічних ефектів ЛЗ
Гіпоглікемічні ЛЗ (похідні сульфонілсечовини)	Посилення гіпоглікемічної дії

Побічні ефекти.

Побічні ефекти, що вимагають негайної відміни ЛЗ:

- Реакція гіперчутливості (зустрічаються рідко): ураження шкіри, гепатит, пневмоніт, агранулоцитоз, апластична анемія.
- “Сульфасалазиновий” синдром: лихоманка, висип, порушення функції печінки.

Побічні ефекти, що вимагають уваги:

- Система кровотворення - лейкопенія.
- ШКТ - нудота, блювота, діарея (30%), втрата апетиту, болю в животі,

диспепсія.

- ЦНС (>10%): головний біль, лихоманка, запаморочення.
- Алергічні реакції - фотосенсибілізація (>10%), кропив'янка, шкірне свербіння (<3%).
- Статева система - олігоспермія і безплідність.
- Імунна система - (дуже рідко): позитивний АНФ, вовчаковоподібний синдром.

Застосування. Всередину по 0,5-1 г 4 р/добу.

Максимальна разова доза: 1 г. Максимальна добова доза: 3 г.

Передозування. Симптоми: нудота, блювота, біль в череві, запаморочення. Лікування: промивання шлунку, форсований діурез, симптоматична терапія.

Синоніми. С.А.С. 500, С.А.С. Ентерік 500, Сульфасалазин.

Хлорамбуцил (Chlorambucilum). Біфункціональний алкілюючий ЛЗ, похідне ароматичного азотного Іприту.

Форма випуску: табл. 2 мг, 5 мг; табл. покриті оболонкою 2 мг.

Механізм дії. Молекула хлорамбуцила має 2 поліфункціональні хлоретилові групи, створюючі активні іони, за допомогою яких речовини зв'язуються з сульфгідрильними, аміно-, фосфатними, гідроксильними і карбоксильними групами різних молекул. Ця реакція визначає здатність викликати перехресне сполучення ДНК, РНК і деяких білків. Так, перехресне сполучення двох ланцюгів молекули ДНК відбувається між довколишніми парами гуанінових основ, що приводить до порушення реплікації і трансляції ДНК і загибелі клітини.

У терапевтичних дозах пригнічує синтез лімфоцитів, роблячи при цьому менш виражений вплив на нейтрофіли, тромбоцити, еритроцити. Хлорамбуцил здатний викликати необоротну мієлосупресію.

Клінічні ефекти звичайно виявляються через 3-4тиж.

Фармакокінетика. Швидко і повністю абсорбується із ШКТ.

Зв'язується з білками плазми на 99%. T_{1/2} -1,5 год, фенілоцтового іприту - 2,5 год. Не проникає через ГЕБ. Проходить через плацентарний бар'єр. Швидко і повністю метаболізується в печінці до фармакологічно активного фенілоцтового іприту. Виводиться нирками -15-60%.

Показання до застосування.

- СЧВ, системні васкуліти, дерматоміозит.
- Ревматоїдний артрит.
- Синдром Гудпасчера.
- Фіброзуєчий альвеоліт при ревматичних захворюваннях.
- Хвороба Бехчета.
- Увеїт.
- Гломерулонефрит, нефротичний синдром.
- Саркоїдоз.
- Лімфогранулематоз (хвороба Ходжкіна), злоякісні лімфоми (в т.ч. лімфосаркома), ретикулосаркома, хронічний лімфолейкоз, волохатоклітинний лейкоз, мієломна хвороба.
- Рак яєчників. Рак молочної залози. Хорінеоепітеліома матки.
- Макроглобулінемія Вальденстрема.
- Хвороба Леттерера-Сиве.

Протипоказання до застосування.

Гіперчутливість (в т.ч. до інших алкілюючих ЛЗ).

Застереження.

Пацієнтам, що раніше лікувалися цитостатичними ЛЗ або що піддавався променевої терапії, хлорамбуцил призначають не раніше ніж через 1,5-2 місяці після закінчення попереднього лікування, за умови відсутності вираженої лейкопенії, тромбоцитопенії і анемії.

Під час лікування слід:

- систематично (не менше 2-3 разів на тиждень) визначати загальний аналіз крові і диференціальний підрахунок лейкоцитів, кількість тромбоцитів, гемоглобіну;

- пацієнтів з порушеннями функції виділення нирками тримати під суворим наглядом (може виникати додаткова мієлосупресія, пов'язана з азотемією);
- пацієнтам з важкими порушеннями функції печінки призначати менші дози;
- пацієнтам репродуктивного періоду рекомендувати використання надійних методів контрацепції;
- стежити за тим, щоб пацієнт споживав необхідну кількість рідини, при необхідності призначити алопуринол;
- при підвищенні концентрації сечової кислоти в сироватці крові застосовувати ЛЗ, полужніючі сечу;

Медперсонал при роботі з ЛЗ повинен користуватися правилами безпеки, прийнятими для токсичних і подразнюючих шкіру речовин.

З обережністю призначають:

- пацієнтам з важкими захворюваннями печінки і нирок;
- пацієнтам з гострими захворювання ШКТ;
- при гіпоплазії кісткового мозку;
- при вираженій лейкопенії, тромбоцитопенії і анемії, пов'язаними з розвитком злоякісного процесу;
- при вагітності і годуванні грудьми.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Вакцини, що містять живі або вбиті віруси	Зменшення утворення антитіл до вакцини
ЛЗ, плазми, що інтенсивно зв'язуються з білками	Підвищення токсичності ЛЗ, що інтенсивно зв'язуються з білками плазми (конкуренція на рівні зв'язку з білком)
Цитостатики і/або променева терапія	Посилення негативної дії на кровотворення
Пробенцид Сульфінпіразон	Збільшення концентрації сечової кислоти і підвищення ризику розвитку нефропатії

Побічні ефекти.

- ШКТ - нудота, блювота, діарея, виразка слизистої рота, гепатотоксична дія токсико-алергічного генезу (гепатонекроз або цироз, холестаза, жовтяниця).

- ЦНС - збудження, сплутаність свідомості, периферична нейропатія, паралічі, епілептиформні випадки (у дітей з нефротичним синдромом), м'язові сипання, виражена слабкість, тривожність, невпевненість при ходьбі, галюцинації.

- Алергічні реакції - лихоманка, озноб, шкірні реакції (в т.ч. мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лаєлла).

- Дихальна система - інтерстиційна пневмонія, інтерстиційний легеневий фіброз.

- Сечовивідна система - гиперурикемія або нефропатія, обумовлена підвищенням утворенням сечової кислоти (результат швидкого розпаду клітин), асептичний цистит; порушення менструального циклу, вторинна аменорея, азооспермія.

- Система кровотворення - лейкопенія (зворотна, якщо прийом ЛЗ припинений своєчасно), тромбоцитопенія, лімфопенія, нейтропенія, зниження вмісту гемоглобіну.

- Інші реакції - вторинна малігнізація (частота залежить від тривалості прийому і сумарної дози, особливо гострого мієлолейкозу).

Застосування. Всередину по 15-20 мг 1 р/добу. Максимальна разова доза: 20 мг. Максимальна добова доза: 40 мг. Середня добова доза у дітей: 0,2 мг/кг.

Передозування. Симптоми: оборотна панцитопенія, підвищена збудливість, атаксія, повторні епіпади. Лікування - специфічного антидоту не існує, необхідні негайне промивання шлунку, моніторинг і підтримка життєво важливих функцій організму; діаліз не ефективний.

Синоніми. Лейкеран, Хлорбутин, Хлорбутину пігулки.

Хлорохін (Chloroquinum). Протималарійне ЛЗ.

Форма випуску: табл. 0,25 г, 0,2 г; р-н д/ін 250 мг/5 мл.

Фармакокінетика. Після прийому всередину швидко і майже повністю абсорбується з ШКТ. Біодоступність -89%. C_{max} досягається через 2-6 год. На 55% зв'язується з альбумінами плазми. Швидко розповсюджується по органах і тканинах організму (печінка, нирки, селезінка, легені). Легко проникає через ГЕБ і плаценту. $T_{1/2}$ -1-2 міс.

При нирковій недостатності може кумулювати. Метаболізується в невеликій кількості (25%) з утворенням активного метаболіту - дезетилхлорохіну. Виводиться нирками (70% -в незміненому вигляді).

Показання до застосування.

- СЧВ (хронічна і підгостра форми).
- Ревматоїдний артрит.
- Склеродермія.
- Фотодерматоз.
- Пізня шкірна порфірія.
- Малярія (профілактика і лікування всіх видів).
- Поза кишковий амебіаз, амебний абсцес печінки.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість.
- Печінкова і/або ниркова недостатність.
- Захворювання кровотворних органів і серцево-судинної системи (з порушенням ритму).
- Псоріатичний артрит.
- Нейтропенія.
- Порфірінурія.
- Вагітність.

Застереження.

Під час лікування слід систематично обстежувати пацієнта у окуліста і проводити загальні аналізи крові.

З обережністю призначають:

- при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази;
- при ретинопатії;
- при епілепсії.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антациди	Порушення абсорбції хлорохіну
Глюкокортикоїди	Збільшення ризику розвитку міопатії і кардіоміопатії
Золотовмісні ЛЗ Цитостатики Левамізол Пеніциламін Фенілбутазон	Збільшення вірогідності аплазії кісткового мозку і ураження шкіри при спільному призначенні
Інгібітори МАО	Підвищення токсичності хлорохіна
Протималярійні ЛЗ	Можливий антагоністичний ефект
Серцеві глікозиди	Наростання глікозидної інтоксикації
Циметидін	Підвищення концентрації в крові хлорохіну
Етанол	Підвищення гепатотоксичної дії

Побічні ефекти.

- ШКТ - нудота, блювота, гастралгія.
- ЦНС - запаморочення, головний біль, порушення сну, психози, епілептичні випадки.
 - Алергічні реакції - лихоманка, озноб, шкірні реакції (в т.ч. мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лаелла).
 - Серцево-судинна система – ураження міокарду із змінами на ЕКГ, зниження АТ.
 - Органи чуття - при тривалому застосуванні -помутніння рогівки, ураження сітківки, порушення зору, дзвін у вухах.
 - Інші реакції - міалгія, лейкопенія, зміна кольору шкіри і волосся.

Застосування. Всередину по 0,25-0,5 г 2 р/добу. Максимальна разова доза: 0,5 г. Максимальна добова доза: 1 г. Середня добова доза у дітей: 0,125-0,5 г.

Передозування. Симптоми: блювота, порушення свідомості, розлад зору, судоми, колапс, пригніблення дихального центру, аж до смертельного результату (протягом 2 ч з моменту пригніблення дихання).

Лікування: промивання шлунку, прийом всередину активованого вугілля в дозі, в 5 разів перевищуючої передбачувану дозу хлорохіну; виклик блювоти, перитонеальний діаліз, плазмаферез.

Синоніми. Делагіл, Хінгамін, Хінгаміну пігулки 0,25 г.

Циклоспорин (Ciclosporinum). Імунодепресивний ЛЗ, циклічний поліпептид, що складається з 11 амінокислот.

Форма випуску: Капсули по 25 мг, 50 мг, 100 мг; розчин для прийому всередину 0,1 г/мл; розчин для інфузій 50 мг/мл.

Механізм дії. Молекулярний механізм дії - сполучення з цитоплазматичним білком (17 Kda циклофілон). Комплекс циклоспорин-циклофілін специфічно і конкурентно зв'язується і інгібує кальциневрин (серин/треонін фосфатаза), що призводить до пригнічення транскрипційної активності "ранніх" генів цитокінів (ІЛ-2, а також ІЛ-3, ІЛ-4, CD40L, ГМ-КСФ, ФНП- α , ІФН- γ). Блокування цих цитокінів призводить до придушення активації Т-лімфоцитів, тобто Т-клітинної імунної відповіді. Діє на лімфоцити зворотно.

Не пригнічує гемопоез і не впливає на функціонування фагоцитуючих клітин. Не володіє цитотоксичною активністю, синтез медіаторів, що регулюються іншими генами і шляхи клітинного метаболізму не порушуються. Крім того, циклоспорин пригнічує диференціювання і програмовану загибель (апоптоз) Т-лімфоцитів, сприяючи тим самим розвитку толерантності.

Фармакокінетика. Абсорбується з ШКТ в кров не повністю, і ступінь всмоктування може змінюватися. Абсорбція знижується після пересадки печінки, при захворюваннях печінки або патології ШКТ (діарея, блювота, ілеус). Біодоступність - 30%, збільшується при підвищенні дози і тривалості лікування. Інтенсивно зв'язується з білками (на 90%) і форменими елементами крові (концентрація в крові в 2-9 разів вища, ніж в плазмі). Розподіляється головним чином поза кров'яним руслом; в плазмі - 33-47%, в

лімфоцитах -4-9%, в гранулоцитах -5-12%, в еритроцитах -41-58%. C_{max} досягається через 1,5-3,5 год після перорального прийому. $T_{1/2}$ -19 год у дорослих і 7 год -у дітей, незалежно від дози або шляху введення. Секретується з грудним молоком.

Метаболізується печінкою, ферментом P450 3A, у меншій мірі гастроінтестинальною системою, нирками. Описані 25 метаболітів, багато з яких біологічно активні і токсичні, але у меншій мірі, ніж сам циклоспорин. Виводиться з жовчю; нирками -6%.

Показання до застосування.

- Ревматоїдний артрит (важкі форми активної течії у випадках, коли класичні поволі діючі протиревматичні ЛЗ неефективні або їх застосування неможливе).
- Аутоімунні захворювання: ендогенний увеїт (активний, загрозливий зору увеїт середньої або задньої ділянки ока неінфекційної етіології, якщо звична терапія не дає результату або призводить до важких ПЕ), увеїт Бехчета (з рецидивуючими нападами запалення, що зачіпає сітківку);
- Атопічний дерматит (у важкій формі, у випадках, коли показана системна терапія); нефротичний синдром (у стадії ремісії, стероїдзалежна і стероїдрезистентна форма); псоріаз (важкий перебіг, недостатня відповідь на системне лікування).
- У комбінації з іншими імуносупресивними ЛЗ і ГК - для профілактики реакції відторгнення при пересадці кісткового мозку, нирки, печінки, серця, комбінованого серцево-легеневого трансплантата, легенів або підшлункової залози.
- Хвороба “трансплантат-проти-господаря” (профілактика і лікування), відторгнення трансплантата у пацієнтів, що раніше одержували інші імунодепресанти.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість (в т.ч. до поліоксиетильованої касторової олії).
- Важке порушення функції нирок.

- АГ.
- Злоякісні новоутворення.

Застереження.

- пам'ятати, що пацієнти, що одержували циклоспорин, менш схильні до інфекцій в порівнянні з тими, які одержують інші імунодепресанти;
 - визначаючи дози циклоспорину, що дають достатній імунодепресивний ефект, для пацієнтів, що перенесли пересадку печінки, необхідно застосовувати специфічні моноклональні антитіла або проводити паралельне визначення з використанням як специфічних, так і неспецифічних моноклональних антитіл;
 - при розвитку АГ почати гіпотензивне лікування.
- З обережністю призначають:
- при прийомі потенційно нефротоксичних ЛЗ (ацикловір, аміноглікозидні антибіотики, ципрофлоксацин, амфотерицин В).

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Аміноглікозиди Мелфалан Фторхінолони Амфотерицин В	Підвищення ризику розвитку нефротоксичності
Вакцини живі	Ослаблення дії вакцин (використовування живих ослаблених вакцин слід уникати)
ГК	Підвищення ризику розвитку надмірної імунодепресії, що приводить до підвищення чутливості до інфекцій і розвитку лімфопроліферативних захворювань
Інгібітори АПФ β-адреноблокатори Калійзберігаючі диуретики Калійвмісні ЛЗ Їжа, багата калієм Калійвмісні пеніциліни Гепарин Серцеві глікозиди	Не слід призначати при лікуванні циклоспорином

Сукцинілхолін	
НПЗП	Підвищення ризику розвитку нефротоксичності і гіперкаліємії (необхідне зниження дози обох ЛЗ)
Оральні контрацептиви	Збільшення концентрації циклоспорину за рахунок інгібіції його метаболізму
Похідні бензодіазепіну Аміноглутетімід Метамізол натрій Сульфадімідін Фенітоїн Нафцидпін Карбамазепін Ізоніазід Рифампіцин Барбітурати Прогестерон	Прискорення метаболізму циклоспорину (необхідна корекцій дози)
PUVA—терапія Активоване вугілля Тріоксален	Підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень шкіри
Азатіоприн Меркаптопурин Хлорамбуцил Циклофосфамід	Підвищення ризику розвитку надмірної імунодепресії, що призводить до підвищення чутливості до інфекцій і розвитку лімфопрліферативних захворювань
Вальпроат натрію	Посилення дії вальпроату натрію
Колхіцин	Підвищення ризику розвитку нефротоксичності колхіцину; збільшення ризику розвитку міалгії і слабкості
Пероральні контрацептиви, андрогени Аллопуринол Бромкриптін Грейпфрутовий сік Даназол Ділтiazем, верапаміл Доксициклін Ітраконазол, кетоназол, флуконазол, міконазол Кларітроміцин, еритроміцин, джозаміцин Метаклопрамід Никардипін Пропафенон Циметидин Інгібітори протеаз ВІЧ Імунодепресори	Підвищення концентрації циклоспорину (інгібування Р450 ізофермент СYP3A) і ризику виникнення гепато- і нефротоксичності
Ловастатин Симвастатин	Підвищення ризику виникнення рабдоміолізу і гострої ниркової недостатності
Метоклопрамід	Збільшення концентрації циклоспорина за рахунок інгібіції його метаболізму
Метоксален	Підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень шкіри
Міноксиділ	Посилення гіпертрихозу
Ніфедипін	Збільшення ризику розвитку гіперплазії простати

Преднізолон	Зниження кліренсу преднізолону, лікування високими дозами преднізолону може підвищувати концентрацію циклоспорину в крові
Теофілін	Посилення дії теофіліну
Тіклопідин	Зниження концентрації циклоспорину за рахунок індукції метаболізму
Триметопрім	Підвищення ризику розвитку нефротоксичності триметоприму; прискорення метаболізму циклоспорину (необхідна корекція дози)
Хінідин	Посилення дії хінідину

Побічні ефекти.

- ШКТ - анорексія, нудота, блювота, діарея; панкреатит, болі в животі, гепатотоксичність.
- ЦНС - тремор, головний біль, парестезії, епілептичний синдром, гіперестезія, м'язові спазми, м'язова слабкість, міопатія; енцефалопатія, порушення зору, порушення свідомості, порушення рухів.
- Алергічні реакції - шкірний висип, (гострий респіраторний дистрес-синдром, зниження АТ, тахікардія, “приливи” крові до шкіри особи і верхньої частини грудної клітки, бронхоспазм; у важких випадках - шок), виникнення яких пов'язане з поліоксиетільованою касторовою олією, що входить до складу концентрату для інфузій.
- Сечовидільна система - нефропатія (часто безсимптомна; інтерстиційний фіброз з клубочковою атрофією, гематурія).
- Система кровотворення - анемія; тромбоцитопенія, на фоні мікроангіопатичної гемолітичної анемії і ниркової недостатності - гемолітичний уремичний синдром, аритмії.
- Серцево-судинна система - підвищення АТ (часто безсимптомне, особливо у пацієнтів після пересадки серця), набряки.
- Обмін речовин - гіпомагніємія, гіперкаліємія, гіперліпідемія.
- Інші реакції - лімфопроліферативні захворювання після трансплантації: лімфома, злоякісні хвороби шкіри; гіперплазія ясен (кровоточивість, гіперчутливість); гіпертрихоз; підвищене відчуття втоми,

паління в гронах рук і ступнях ніг; збільшення маси тіла; дисменорея; слабкість.

Застосування. В/в (краплинно) по 150-350 мг 1 р/добу. Правила приготування і введення інфузійного розчину: концентрат слід розбавляти в співвідношенні 1:20-1:100 фізіологічним розчином або 5% розчином декстрази і вводити протягом приблизно 2-6 год. Всередину по 75-500 мг 2 р/добу.

Максимальна разова доза: 0,5 г. Максимальна добова доза: 1 г. Середня добова доза у дітей: 6 мг/кг.

Якщо при монотерапії циклоспорином не вдається досягти бажаного ефекту, можливе комбінування з малими дозами ГК, всередину. Якщо через 3 міс лікування позитивного ефекту не спостерігається, терапію слід припинити. Для підтримуючого лікування, дозу слід поволі зменшити до мінімальної ефективної.

При збільшенні рівня креатиніну більш ніж на 30% необхідно зменшити дозу ЛЗ на 0,5-1,0 мг/кг/добу протягом 1 міс. При зниженні рівня креатиніна на 30% продовжити лікування ЛЗ. При збереженні 30% збільшення концентрації креатиніну припинити лікування. При зниженні вмісту креатиніну на 10% в порівнянні з базальним рівнем відновити лікування.

Передозування. Симптоми: порушення функції нирок.

Лікування: симптоматична терапія. Циклоспорин практично не виводиться з організму при гемодіалізі і гемоперфузії з використанням активованого вугілля. Необхідне зниження дози на 25-50% у пацієнтів, у яких на фоні лікування наголошується підвищення АТ, зростання рівня креатиніну (більш ніж на 30% від початкового значення). При неможливості проконтролювати побічний ефект або у разі важкого порушення функції нирок ЛЗ відмінюють.

Синоніми. Імуспорин, Консупрен, Панімум біорал, Р-Імун, Сандімум, Сандімум Неорал.

Циклофосфамід (Cyclophosphamidum). Протипухлинний ЛЗ алкилюючої дії, похідне азотного іприту.

Форма випуску: табл. вкриті оболонкою 50 мг; драже 50 мг; пір. ліоф. д/ін 100 мг, 200 мг, 500 мг, 1000 мг.

Механізм дії. Є пролікамаи, що розпадаються під дією фосфатаз з утворенням активного компонента безпосередньо в клітинах пухлини, “атакує” нуклеофільні центри білкових молекул, порушує синтез ДНК і РНК, блокує мітотичний розподіл і викликає необоротне пошкодження клітин.

Зчиняє вплив на різні етапи клітинної і гуморальної імунної відповіді і викликає:

- абсолютну Т- і В- лімфопенію з переважною елімінацією В-лімфоцитів;
- придушення бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на антигенні (але не мітогенні) стимули;
- придушення синтезу антитіл і шкірної сповільненої гіперчутливості;
- зниження рівня імуноглобулінів, розвиток гіпогамаглобулінемії;
- придушення функціональної активності В-лімфоцитів *in vitro*.

Фармакокінетика. Після прийому всередину добре абсорбується з ШКТ. Біодоступність складає 75%. При пероральному прийомі концентрація циклофосфаміду і його метаболітів в тканинах така ж, як при в/в введенні.

Після в/в введення C_{max} метаболітів досягається через 2-3 год, концентрація швидко зменшується в перші 24 год (у крові визначається протягом 72 год). Біодоступність -90%. Зв'язується з білками плазми на 12-14%, для деяких активних метаболітів - більше 60%. Метаболізується в печінці. $T_{1/2}$ -до 7 год у дорослих, у дітей -4 год.

Виводиться нирками (у вигляді метаболітів 60%, в незміненому вигляді 5-25%) і з жовчю. Порушення функції нирок приводить до наростання імуносупресивної і токсичної активності. Можливе виведення за допомогою діалізу.

Показання до застосування.

- Аутоімунні захворювання: СЧВ, системні васкуліти, аутоімунна гемолітична анемія, нефротичний синдром, придушення реакції відторгнення трансплантата.

- Дрібноклітинний рак легені.
- Рак яєчників, рак шийки і тіла матки. Рак молочної залози.
- Рак сечового міхура, рак передміхурової залози.
- Нейробластома, ретинобластома.
- Лімфогранулематоз, лімфосаркома, неходжкінські лімфоми, ретикулосаркома, остеогенна саркома.

- Множинна міелома, хронічні лімфо- і мієлолейкози, гострий лімфо-, мієло- і монобластні лейкоз.

- Пухлина Вільмса, саркома Юїнга.
- Грибоподібний мікоз.
- Семінома яєчка.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість.
- Гипо- і аплазія кісткового мозку. Анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

- Виражена кахексія.
- Термінальні стадії онкологічних захворювань.
- Вагітність. Годування грудьми.

Застереження.

Під час лікування слід:

- контролювати картину периферійної крові (під час основного курсу - 2 рази на тиждень, при підтримуючій терапії -1 раз на тиждень) і сечового осаду;

- припинити терапію циклофосфамідом при зниженні лейкоцитів до 2500/мкл і тромбоцитів -до 100000/мкл;

- при застосуванні вищих доз з метою профілактики геморагічного циститу використовувати уромітексан і споживати більше рідини.

При застосуванні циклофосфаміду для лікування непухлинних захворювань рекомендується надзвичайна обережність через можливу канцерогенну дію ЛЗ при тривалому застосуванні.

З обережністю призначають при важких захворюваннях серця, печінки і нирок.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антикоагулянти непрямої дії	Посилення антикоагулянтного ефекту за рахунок зменшення синтезу прокоагулянтних чинників в печінці
Барбітурати Гормони щитовидної залози Трициклічні антидепресанти Теофілін Хінгамін Хлорпромазин	Посилення ефекту циклофосфаміду
Вакцини, що містять убиті або живі віруси	Зменшення утворення антитіл до вакцини
Гіпоглікемічні ЛЗ	Посилення гіпоглікемічної дії
Глюкокортикоїди	Ослаблення ефекту циклофосфаміду (в т.ч. токсичного)
Адріаміцин Руброміцин	Збільшення кардіотоксичності адріаміцину
Алопуринол	Розвиток більш вираженої мієлодепресії при одночасному прийомі алопуринолу
Пробенецид	Підвищення концентрації сечової кислоти в крові і підвищення ризику розвитку нефропатії

Побічні ефекти.

- ШКТ - нудота, блювота, токсичний гепатит.
- ЦНС - головний біль.
- Сечовидільна система -абактеріальний геморагічний цистит.
- Система кровотворення -лейкопенія, тромбоцитопенія.
- Інші реакції - алопеція, міалгія, осалгія.

Застосування.

В/в, в/м по 0,2-0,4 г 1 р/добу або 0,5-1 г 1 р/2-5 днів або 1,5-3 г 1 р/10-20 днів. Для приготування розчину 100 мг розчиняють в 5 мл, 200 мг - в 10 мл, 500 мг - в 25 мл води для ін'єкцій (не можна використовувати фізіологічний

розчин). Всередину по 50-100 мг 1-2 р/добу.

Максимальна разова доза: 1,5 г (в/в або в/м). Максимальна добова доза:
1,5 г (в/в або в/м).

Синоніми.

Циклофосфамід, Циклофосфана пігулки покриті оболонкою 0,05 г,
Цитоксан, Ендоксан.

1.4. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ РІЗНИХ ГРУП

Мікофенолата мофетіл

Мікофенолата мофетіл (мікофенолат) - синтетичний морфоліноетілової ефір, що є “проліками”. Основне місце застосування мікофенолата - трансплантологія. В даний час цей ЛЗ почав активно застосовуватися при ревматичних захворюваннях.

Мікофенолата мофетіл володіє властивостями не конкурентного оборотного інгібітору ферменту інозин монофосфат дегідрогенази (ІМФДГ), що каталізує конверсію ІМФ в ксантин монофосфат, попередник гуанінових нуклеотидів. Інактивація цього ферменту приводить до зниження утворення гуанозин монофосфату (ГМФ), гуанозин трифосфата (ГТФ) і дезоксигуанозін трифосфата (дГТФ). Це в свою чергу викликає придушення активності декількох ферментів (5-фосфорибозил-1-пирофосфат (ФРП) редуктази і рибонуклеотид редуктази), необхідних для утворення субстратів для ДНК полімерази.

Мікофенолат пригнічує проліферацію стимулюючих мітогенами В- і Т-лімфоцитів периферійної крові людини *in vitro* і змішану культуру лімфоцитів, але на відміну від циклоспорину А не впливає на транскрипцію гену інтерлейкіна (ІЛ-2), інгібує синтез антитіл, пригнічує експресію клітинних молекул адгезії (придушення накопичення лімфоцитів в осередках запалення), інгібує індуковану “патологічну”, але не форму синтетази оксиду азоту в культурі ендотеліальних клітин.

При призначенні всередину мікофенолат добре абсорбується в ШКТ і під впливом естераз плазми швидко і повністю перетворюється на мікофенолову кислоту. Біодоступність після перорального прийому складає 94%. У печінці мікофенолова кислота перетворюється на неактивний метаболіт глюкуронід МФК (МФКГ), який виводиться нирками (87%). $T_{1/2}$ мікофенолової кислоти після одноразового перорального прийому складає 18 год. Помірне порушення функції нирок значно не впливає на концентрацію

мікофенолової кислоти в плазмі, проте істотне порушення функції нирок приводить до її накопичення.

Показання до застосування: системний червоний вовчак.

Протипоказання до застосування.

- гіперчутливість;
- вагітність і лактація.

Застереження.

З обережністю призначати при:

- ниркової недостатності;
- виразкової хвороби шлунку і 12-ПК.
- збільшенні ризику розвитку інфекційних ускладнень.

Побічні ефекти. З боку ШКТ - діарея, нудота, блювота, гастроентерит); гематологічні порушення (в першу чергу - лейкопенія, рідше - анемія і тромбоцитопенія) і збільшення чутливості до інфекцій.

Частота гастроентерологічних побічних реакцій така ж, як і при прийомі азатіоприну. Слід підкреслити, що гематологічні порушення легкі і зворотні при зниженні дози або відміні ЛЗ. Іноді розвиваються ознаки цитомегаловірусної інфекції (Herpes simplex і Herpes zoster), але важкі інфекційні ускладнення зустрічаються рідко. Частота лімпроліферативних пухлин декілька вищі (0,6-1%), ніж на фоні лікування азатіоприном (0,3%).

Засоби, що впливають на рівень сечової кислоти

Власне ЛЗ, що впливають на рівень сечової кислоти, ділять на дві основні групи:

- 1) інгібітори ксантинооксидази - аллопуринол;
- 2) урікозуричні засоби - пробенецид, сульфінпіразон, кетазон.

Існує препарат з комбінованою дією (інгібітор синтезу сечової кислоти і урікозуричний засіб) - аломарон: у 1 пігулці міститься 0,1 г аллопуринола і 0,02 г бензбромарону. Добова доза - 1 пігулка в день після їжі, запивати невеликою кількістю рідини, у важких випадках можна приймати до 3

пігулок на день.

Дані ЛЗ застосовують для лікування подагри.

Аллопуринол (Allopurinol).

Форма випуску: табл. 100 мг, 300 мг.

Механізм дії. Інгібує ксантиноксидазу, запобігає переходу гіпоксантину в ксантин і утворення з нього сечової кислоти. Зменшує концентрацію сечової кислоти і її солей в рідких середовищах організму, сприяє розчиненню наявних уратних відкладень, запобігає їх утворенні у тканинах і нирках. Знижуючи трансформацію гіпоксантину і ксантину, підсилює їх використання для синтезу нуклеотидів і нуклеїнових кислот. Накопичення в плазмі ксантинів не порушує нормальний обмін нуклеїнових кислот, преципітації і випадання в осад ксантинів у плазмі не відбувається (висока розчинність). Нирковий кліренс ксантинів в 10 разів перевищує кліренс сечової кислоти, збільшення виведення ксантинів із сечею не супроводжується підвищенням ризиком нефролітазу.

Фармакокінетика. Абсорбується після одноразового перорального прийому 300 мг - 80-90%. Проникає в грудне молоко. У печінці близько 70% дози метаболізується в активний метаболіт - оксипуринол. Після одноразового прийому 300 мг C_{max} аллопуринолу - 0,5-2 год, оксипуринолу - 4,5-5 год. $T_{1/2}$ - 1-3 год (швидке окислення до оксипуринолу і висока гломерулярна фільтрація), $T_{1/2}$ оксипуринолу - 12-30 год (в середньому 15 год). У ниркових каналцях оксипуринол в значній мірі реабсорбується (механізм реабсорбції аналогічний реабсорбції сечової кислоти). Близько 20% дози виводиться через кишечник в незмінному вигляді; нирками - 10% аллопуринол, 70% оксипуринол.

Показання до застосування.

- Подагра (первинна і вторинна), що виникає при захворюваннях, що супроводжуються посиленням розпадом нуклеопротеїдів і підвищенням змісту сечової кислоти в крові, в т.ч. при різних гематобластомах (гострому лейкозі, хронічному мієлолейкозі, лімфосаркомі та ін.), при цитостатичній і

променевої терапії пухлин (в т.ч. у дітей), псоріазі, поширених травматичних пошкодженнях, внаслідок ферментних порушень (синдром Леша-Ніхена).

- Порушення пуринового обміну у дітей.
- Сечокисла нефропатія з порушенням функції нирок (ниркова недостатність).
- Рецидивуюче змішане оксалатно-кальцієве ниркове каміння (за наявності урікозурії).

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість.
- Печінкова недостатність.
- ХНН (стадія азотемії).
- Первинний (ідиопатичний) гемохроматоз.
- Безсимптомна гиперурикемія.
- Гострий напад подагри.
- Вагітність. Годування грудьми.

Застереження. Не слід починати терапію до повного купірування гострого нападу подагри.

Під час лікування слід забезпечувати щоденний діурез не менше 2 л, підтримувати рН сечі на нейтральному або слаболужному рівні.

Необхідно враховувати, що при адекватній терапії можливе розчинення крупного уратних каміння в ниркових баліях і попадання їх в сечовід (ниркова коліка).

При розвитку гострого нападу подагри необхідно додатково призначити протизапальні ЛЗ (протягом першого місяця лікування рекомендується профілактичний прийом НПЗП або колхицину).

При порушенні функції нирок і печінки (підвищення ризику розвитку ПЕ) необхідно понизити дози аллопуринолу.

Дітям призначають тільки при злоякісних новоутвореннях і природжених порушеннях пуринового обміну.

З обережністю призначають при нирковій недостатності, СН, цукровому

діабеті, АГ.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антикоагулянти непрямої дії (кумаринового ряду)	Подовження $T_{1/2}$ антикоагулянтів непрямої дії
Залізовмісні ЛЗ	Можливе накопичення заліза в тканинах печінки
Пероральні гіпоглікемічні ЛЗ	Посилення гіпоглікемічної дії
Тіазидні діуретики	Уповільнення виведення активного метаболіту (підвищення токсичності).
Урікозуричні ЛЗ	Збільшення ниркового кліренсу активного метаболіту (при додаванні аллопуринолу до урікозуричних ЛЗ його доза поступово збільшується, а урікозуричних ЛЗ знижується)
Амінофіллін, меркаптопурин, теофіллін	Підвищення концентрації в крові і токсичної дії за рахунок пригнічення ферментного окислення (використовування азатіоприну або 6-меркаптопурина на фоні аллопуринолу допускає зниження їх доз в 4 рази)
Ацетисаліцилова кислота	Великі дози саліцилатів знижують ефективність аллопуринолу
Блеоміцин Доксорубіцин Прокарбазин Циклофосфамід	Підвищення ризику розвитку аплазії кісткового мозку
Піразинамід Тіофосфамід Фуросемід Етакринова кислота	Зниження антигіперурікемічної дії
Хлорпропамід	подовження $T_{1/2}$ хлорпропаміда

Побічні ефекти.

- Алергічні реакції - шкірний висип, шкірне свербіння, кропив'янка, ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), пурпуру, бульозний дерматит, екзематозний дерматит, рідко - бронхоспазм.

- ШКТ - диспепсія, діарея, нудота, блювота, абдомінальні болі, стоматит, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, підвищення активності "печінкових" трансаміназ і ЛФ, рідко - гепатонекроз, гепатомегалія, гранулематозний гепатит.

- ЦНС - головний біль, периферична нейропатія, неврит, парестезії,

парез, депресія, сонливість.

- Серцево-судинна система - перикардит, підвищення АТ, брадикардія, васкуліт.
- Сечовидільна система - гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, підвищення вмісту сечовини (у пацієнтів зі зниженою функцією нирок), периферичні набряки, гематурія, протеїнурія, імпотенція, безплідність, гінекомастія.
- Система кровотворення - агранулоцитоз, анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкоцитоз, лейкопенія.
- Опорно-руховий апарат - міопатія, міалгія, артралгія.
- Органи чуттів - зміна смаку, втрата смакових відчуттів, порушення зору, катаракта, кон'юнктивіт, амбліопія.
- Інші реакції - фурункульоз, алопеція, цукровий діабет, зневоднення, носові кровотечі, некротична ангіна, лімфаденопатія, гіпертермія, гіперліпідемія.

Застосування.

Всередину по 0,1-0,2 г 1-2 р/доб. Максимальна разова доза: 0,6 г. Максимальна добова доза: 0,8 г. Середня добова доза у дітей: 5-20 мг/кг.

Передозування. Симптоми: нудота, блювота, діарея, запаморочення, олігурія. Лікування: форсований діурез, гемо-і перитонеальний діаліз.

Синоніми. Аллопуринол, Аллопуринолу пігулки 0,1 г, Аллупол, Мілурит, Пуринол.

Сульфінпіразон (Sulfinpyrazone).

Форма випуску: табл. 100 мг, 200 мг.

Механізм дії. здійснює урікозурічну і виражену антиагрегантну дію. Знижуючи реабсорбцію сечової кислоти в проксимальних канальцях нефрону, підсилює її виведення нирками, особливо в першій стадії лікування.

Фармакокінетика. Добре абсорбується із ШКТ. Зв'язується з білками плазми на 90%. Піддається метаболізму в печінці з утворенням двох

активних метаболітів: парагідроксисульфінпіразону і сульфідного метаболіту. $T_{1/2}$ сульфінпіразону - 3 год, парагідроксисульфінпіразону - 1 год, сульфідного похідного - 9-15 год. Виводиться нирками протягом 2 днів: 50% - у вигляді сульфінпіразону, 35% - у вигляді метаболітів; близько 5% - з жовчю.

Показання до застосування.

- Гиперурикемія, пов'язана з подагрою у пацієнтів, які екскретують менше 800 нг уратів/24 години, що не мають тофусів і нефролітазу.
- Гострий інфаркт міокарду (у складі комбінованої терапії).
- Профілактика тромбоемболічних ускладнень при імплантації штучних судин і клапанів серця, при накладенні артеріо-венозного шунта при проведенні гемодіалізу.
- Стан після порушення мозкового кровообігу унаслідок тромбозу.
- Рецидивуючий тромбофлебіт.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість.
- Виразкова хвороба шлунку і 12-ПК.
- Печінкова та/або ниркова недостатність.
- Сечокам'яна хвороба.
- Вагітність. Годування грудьми.
- Дитячий вік.

Застереження.

Під час лікування належить:

- забезпечити надходження достатньої кількості рідини (не < 2 л в день);
- проводити залуження сечі, оскільки посилене виведення сечової кислоти при кислій реакції сечі сприяє утворенню конкрементів в сечовивідних шляхах;
- проводити контроль протромбінового індексу;
- пацієнтам, що недавно перенесли інфаркт міокарду, проводити

загальний аналіз сечі і визначення вмісту креатиніну і сечовини (особливо на початку терапії);

- при діагностичному визначенні уратів прийом діуретиків припинити за 2-3 дні до початку проведення дослідження;
- вказати пацієнту на необхідність негайного звернення до лікаря при будь-якій незвичайній кровотечі (особливо при одночасному призначенні ацетилсаліцилової кислоти або інших ЛЗ, що впливають на гемостаз).

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Антиагреганти	Посилення кровоточивості внаслідок пригнічення функції тромбоцитів
Антикоагулянти	Подовження протромбінового часу і підвищення ризику розвитку кровотеч
Пероральні гіпоглікемічні ЛЗ	Збільшення $T_{1/2}$ пероральних гіпоглікемічних ЛЗ
Саліцилати	Прояв антагонізму по відношенню до урікозуричної дії і збільшення ризику розвитку кровотеч
Салуретики	Підвищення змісту уратів в плазмі
Сульфаніламід	Збільшення $T_{1/2}$ сульфаніламідів
Тіазидні діуретики Етакринова кислота	Пониження ефективності дії сульфінпіразону
Фібринолітики	Посилення дії фібринолітиків
Пеніцилін	Збільшення $T_{1/2}$ Пеніциліну
Етанол	Пониження ефективності дії етанолу

Побічні ефекти.

- ШКТ - диспепсія, нудота, блювота, абдомінальні болі, діарея; ШКК.
- Алергічні реакції - шкірний висип.
- Сечовидільна система - загострення подагри (масивне виведення сечової кислоти на початку лікування).
- Система кровотворення - агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія.

Застосування. Всередину по 0,1-0,2 г 2 р/доб.

Максимальна разова доза: 0,2 г. Максимальна добова доза: 0,8 г.

Передозування. Симптоми: нудота, блювота, болі в епігастрії, атаксія, судоми, грудки. Лікування: промивання шлунку, симптоматична терапія, в/в

- глюкоза. Специфічного антидоту немає.

Синоніми. Апо-Сульфінпіразон.

Імуноглобулін людський нормальний (Immunoglobulin human normal).

Форма випуску: пор. ліоф. д/інф. 500 мг/10 мл, 1 г/20 мл, 2,5 г/50 мл, 5 г/100 мл; пор. ліоф. д/р-ра в/в 2,5 г, 5 г.

Механізм дії. Людський імуноглобулін, містить широкий спектр опсонізуючих і нейтралізуючих антитіл проти бактерій, вірусів і інших збудників. Заповнює забраклі антитіла класу IgG, знижує ризик розвитку інфекцій у пацієнтів з первинним і вторинним імунодефіцитом. У високих дозах при в/в введенні володіє імуномодулюючим ефектом.

Фармакокінетика. Після в/м введення максимальний вміст антитіл в крові настає через 24-48 год і зберігається до 14 діб. Проникає через плаценту. $T_{1/2}$ - 4-6 тижнів.

Перерозподіляється між плазмою і позасудинним простором, рівновага досягається приблизно через 7 днів. У осіб з нормальним вмістом Ig G в сироватці крові період біологічного напіввиведення складає в середньому 21 день, тоді як у пацієнтів з первинною гіпо- або агамаглобулінемією - 32 дні.

Показання до застосування.

Для в/м введення - екстрена профілактика кору, гепатиту А, кашлюку, поліомієліту, менінгококової інфекції, підвищення неспецифічної резистентності організму.

Для в/в введення:

- Запальний міозит.
- Хвороба Кавасакі.
- Первинний імунодефіцит.
- Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, хронічний лімфолейкоз.
- ВІЛ-інфекція.
- Важкі форми бактерійно-токсичних і вірусних інфекцій (в т.ч. післяопераційні ускладнення, що супроводжуються сепсисом).

- Синдром Гійома-Барре, розсіяний склероз, хронічна запальна демієлінізація при полінейропатії.
- Синдром гіперімуноглобулінемії Е.
- Синдром Ітона-Ламберта.
- Інфекції, викликані парвовірусом В19.
- Профілактика і лікування інфекцій у новонароджених недоношених дітей, дітей з низькою масою тіла при народженні.

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість (в т.ч. до мальтози і сахарози).
- Імунодефіцит IgA.

Застереження. Імуноглобуліни для в/м введення, категорично заборонено вводити в/в.

Під час лікування належить:

- після введення ЛЗ спостерігати за станом пацієнта не менше 30 хв;
- враховувати, що імуноглобулін проникає в грудне молоко і може сприяти передачі захисних антитіл новонародженому;
- пам'ятати, що при проведенні серологічних досліджень (реакція Кумбса) можливе отримання псевдопозитивних даних за рахунок тимчасового підвищення антитіл у крові;
- особам, страждаючим системними захворюваннями (захворювання крові, сполучної тканини, гломерулонефрит і ін.), і захворюваннями імунної системи імуноглобуліни вводити на фоні відповідної терапії і контролю функції відповідних систем;
- не перевищувати швидкість в/в введення зважаючи на можливість розвитку колаптоїдних реакцій;
- при введенні в перші 2 тижні після вакцинації проти кору, паротиту і краснухи, щеплення вказаними вакцинами повторити не раніше ніж через 3 міс;
- враховувати, що після введення великих доз імуноглобуліну, його вплив може тривати в окремих випадках до року;

- не застосовувати одночасно з кальцієм глюконатом у грудних дітей.

З обережністю призначають:

- при важкій серцевій недостатності,
- при цукровому діабеті;
- при нирковій недостатності;
- при вагітності (за суворими показаннями, коли передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плоду); при годуванні грудьми.

Лікарські взаємодії.

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Живі вакцини (проти кору, краснухи, епідемічного паротиту і вітряної віспи)	послаблення дії живих вакцин упродовж 1,5-3 міс (щеплення вказаними вакцинами слід повторити не раніше ніж через 3 міс)

Побічні ефекти.

- ШКТ - нудота, блювота, болі в животі, діарея.
- ЦНС - головний біль, запаморочення, мігренозні болі; рідко - втрата свідомості, відчуття втоми, нездужання, оніміння, асептичний менінгіт.
- Серцево-судинна система - відчуття здавлення або біль в грудній клітці, артеріальна гіпо- або гіпертензія, тахікардія, ціаноз.
- Сечовидільна система - гострий некроз ниркових канальців (рідко).
- Інші реакції - озноб, задишка, алергічні реакції; рідко - колапс, втрата свідомості, гіпертермія, озноб, підвищення потовиділення, болі в спині, міалгія, жар або відчуття холоду.
- Місцеві реакції - гіперемія шкіри в місці введення (рідко).

Застосування. В/в по 25-50 мл 1 р/добу. Вводять нерозведений ЛЗ в/в краплинно, зі швидкістю до 40 крап/хв. Курс лікування складається з 3-10 інфузій, виконаних протягом 1-3 доби.

Синоніми. Біавен В.І., Імуноглобулін людини нормальний, Імуноглобулін нормальний людини для внутрішньовенного введення, Вігам-

С, Вігам-ліквід, Хумаглобін, Інтраглобін, Октагам, Сандоглобулін,
Іммуновенін, Імбіогам.

1.5. ІМУНОБІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ

Свого часу застосування базисної протизапальної терапії дозволило істотно поліпшити якість життя і прогноз у багатьох хворих на ревматичні захворювання, проте залишається немало пацієнтів, для яких вона не достатньо ефективна. До чинників, що істотно обмежують її можливості, відносяться токсичність та/або зниження ефективності в процесі тривалого застосування ЛЗ.

Одне з найважливіших досягнень фармакотерапії запальних ревматичних захворювань пов'язане з розробкою принципово нової групи ЛЗ, які одержали назву “біологічні” агенти. Механізм дії пов'язаний з придушенням синтезу “прозапальних” цитокінів ФНП- α та інтерлейкінів, виконуючих фундаментальну роль в імунопатогенезі запальних хвороб, в першу чергу РА, анкілозуючого спондилоартриту, псоріатичної артропатії.

Перший клінічний досвід застосування імунобіологічної терапії мав місце майже 10 років тому. За цей час було здійснено великий крок в лікуванні ревматичних хвороб. Найбільш актуальним та перспективним напрямком наукової діяльності є саме впровадження нових препаратів біологічного напрямку. На щорічних робочих зборах, присвячених досягненням в області цілеспрямованої терапії приймається єдиний консенсус щодо застосування імунобіологічної терапії на практиці. В ньому приймають участь ревматологи декількох університетів Європи, Північної Америки, Південної Америки, Австралії та Азії. В сучасній ревматології цей консенсус займає найбільш вагоме місце, він впорядковує знання ревматологів всього світу та надає найбільш повну інформацію про особливості застосування препаратів біологічної терапії.

Клініка захворювання, ступінь активності, структурні ураження, вплив хвороби на якість життя різних пацієнтів суттєво відрізняються. Різниця також є і в ступіні ризику побічної дії імунобіологічних препаратів, в інтенсивності проявів цих реакцій. При розгляді питання про застосування

біологічних препаратів необхідно враховувати всі ці фактори, а також токсичність попередньої та/або альтернативної терапії протиревматичними засобами, що модифікують перебіг захворювання.

Оскільки накопичилось багато даних відносно ефективності та клінічного використання біологічних препаратів для лікування псоріатичного артриту (ПсА), анкілозуючого спондилоартрити (АС), ці захворювання розглядаються окремо від ревматоїдного артрити (РА). Однак побічні реакції, якщо вони неспецифічні для конкретного захворювання, будуть описані загально для всіх хвороб.

АБАТАЦЕПТ - єдиний препарат, що модулює активацію Т-клітин, який схвалений в США та Європі.

Показання: РА.

В країнах Північної Америки абатацепт застосовують в якості монотерапії або в спільному застосуванні з препаратами «базисної» терапії. Абатацепт може бути введений в той час, коли передбачалось введення наступної дози препарату, що блокує ФНП-альфа (рівень доказовості С). Загалом абатацепт використовувався в комбінації з метотрексатом та іншими препаратами «базисної» терапії (рівень доказовості А).

Абатацепт застосовують внутрішньовенно в дозі 8-10 мг/кг маси тіла (при масі до 50 кг - в дозі 500 мг; при масі тіла 60-100 кг - 750 мг; при масі тіла більше 100 кг - в дозі 1000 мг). Схема застосування препарату: 0, 2, 4 тиждень, потім щомісячно (інструкція препарату, схвалена FDA).

Абатацепт зменшує скарги та симптоми РА та покращує фізичну функцію у дорослих пацієнтів з помірно вираженими та важким активним РА. Застосовують препарат у хворих, що раніше лікувались метотрексатом або іншими препаратами «базисної» терапії, або за умови малої ефективності раніше застосованих блокаторів ФНП-альфа (рівень доказовості А). У пацієнтів з раннім РА, що не отримували метотрексат, абатацепт в комбінації з метотрексатом був більш ефективнішим, ніж в комбінації з плацебо (рівень

доказовості В).

У деяких пацієнтів ефективність абатацепта була зафіксована на 2-4 тижні лікування. У більшості пацієнтів лікувальний ефект настає на 12-16 тижні. Покращення продовжує збільшуватися протягом 12 місяців (рівень доказовості А). Також покращуються інші показники, такі, як сон, та активність, зменшується слабкість (рівень доказовості А). В довгострокових відкритих дослідженнях, що є продовженням контрольованих подвійних засліплених досліджень, у деяких пацієнтів ефективність абатацепту зберігалася протягом 3 років (у пацієнтів з попередньою недостатньою ефективністю антагоністів ФНП-альфа), до 5 років (у пацієнтів з недостатньою ефективністю метотрексату) - рівень доказовості С.

Ефективність абатацепта та *інфліксімаба* (доза 3 мг/кг маси тіла) при їх порівнянні була схожою. У пацієнтів, що отримували абатацепт, було менш серйозних несприятливих явищ (рівень доказовості А). Абатацепт в поєднанні з метотрексатом уповільнює рентгенологічне прогресування РА у пацієнтів, лікуванні яких тільки метотрексатом було малоефективним (рівні доказовості А, В, С).

У пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, що отримували абатацепт, спостерігалось більше інфекцій нижніх дихальних шляхів, ніж у пацієнтів що отримували плацебо. Тому застосування абатацепта у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень повинно виконуватися з обережністю.

В базі даних клінічних досліджень абатацепта збільшення аутоімунних порушень не зареєстровано (рівень доказовості D).

У пацієнтів, що приймали участь в клінічному дослідженні абатацепту 3-ї фази, був проведений скринінг по відношенню до туберкульозу з використанням шкірної туберкулінової проби. Пацієнти з позитивними результатами шкірної туберкулінової проби приймали участь у дослідженні та отримували абатацепт разом з препаратами для лікування латентного туберкульозу. Були зареєстровані випадки туберкульозу (рівень доказовості

C, D). Ризик реактивації латентного туберкульозу або розвитку нових випадків при використанні абатацепту невідомий. До тих пір, поки цей ризик залишається невідомий, всім пацієнтам, яким планується введення абатацепту, рекомендовано пройти скринінг на туберкульоз.

Хоча в клінічних дослідженнях у пацієнтів, що отримували абатацепт, спостерігалось підвищення (в порівнянні з плацебо) частоти інфекцій (в одному дослідженні), цей факт не був підтверджений в мета-аналізі (рівень доказовості А). Використання абатацепту з антагоністами ФНП-альфа не рекомендовано, так як значно підвищується ризик інфекційних ускладнень (рівень доказовості А).

На основі теоретичних міркувань не рекомендовано проводити вакцинацію живими вакцинами пацієнтів, що отримують абатацепт, та протягом 3-х місяців після лікування.

В подвійному засліпленому дослідженні у пацієнтів. Що отримували абатацепт, був виявлений один випадок лімфоми; у пацієнтів, що отримували плацебо, розвитку злоякісних пухлин не встановлено. Після закінчення дослідження було встановлено ще 5 випадків злоякісних новоутворень (протягом 4134 пацієнтів-років), проте порівняно з епідеміологічними показниками збільшення злоякісних пухлин не виявлено.

РІТУКСІМАБ - химерне моноклональне антитіло до CD 20. Препарат було схвалено в 1997 році для лікування лімфом та хронічного лімфолейкозу. З деякого часу в США Рітуксімаб дозволено використовувати в комбінації з метотрексатом для лікування пацієнтів з помірно вираженим та тяжким РА, у яких недостатня ефективність щонайменш одного препарату-антагоністу ФНП-альфа (рівень доказовості А, D). Рітуксімаб може використовуватися в тих випадках, коли застосування будь-якого антагоністу ФНП-альфа неможливе.

Рітуксімаб застосовують внутрішньовенно. Проводяться дві інфузії препарату по 1 г чи дві інфузії по 500 мг (у випадку недостатньої

ефективності попередньої терапії метотрексатом). Одночасно вводиться метилпреднізолон (100 мг або аналогічний препарат в еквівалентній дозі) з інтервалом в дві тижні (рівень доказовості А). При РА Рітуксімаб може використовуватися у вигляді монотерапії або в комбінації з метотрексатом. Оптимальна схема лікування в даний час продовжує вивчатися (рівень доказовості D). В рандомізованих контрольованих дослідженнях доведено, що використання Рітуксімаба в комбінації з метотрексатом більш ефективне, ніж монотерапія. Крім того, в 2009 році було доведено, що використання Рітуксімабу після неефективності інгібітору ФНП-альфа доцільніше, ніж застосування будь-якого іншого блокатора ФНП.

В клінічних дослідженнях показано, що Рітуксімаб призводить до значного покращення: зменшення скарг, симптомів та/або лабораторних даних через 8-16 тижнів (рівень доказовості А, D).

У хворих, що отримували Рітуксімаб в минулому, ефективні при повторних застосуваннях. Дослідження, в яких Рітуксімаб повторно використовувався у пацієнтів з недостатньою ефективністю метотрексату, показали, що підвищення дози Рітуксімаба з 500 мг до 1 г було еквівалентно двом курсам терапії цим препаратом.

У відкритих дослідженнях використання Рітуксімабу встановлено збереження клінічного ефекту протягом 6 років.

Існують дання, які свідчать про зменшення рентгенологічного прогресування у пацієнтів, лікування яких одним чи декількома блокаторами ФНП-альфа було малоефективним. В 2009 році було встановлено що рентгенологічне прогресування зменшується протягом 2 років (рівень доказовості А).

Перед початком лікування слід визначити маркери гепатиту В. У пацієнтів з гепатитом В Рітуксімаб зазвичай протипоказаний, тому що таке лікування у пацієнтів викликає реактивацію гепатиту В зі смертельними випадками. Рітуксімаб застосовувався при криоглобулінемічному васкуліті, що пов'язаний з гепатитом С.

Пацієнти, у яких неефективні блокатори ФНП, перед початком використання рітуксімаба повинні, як правило, обстежитися на виявлення активного чи латентного туберкульозу. В клінічні дослідження Рітуксімаба при РА, що проводилися при недостатньої ефективності блокаторів ФНП-альфа, пацієнти не включалися. Даних, що свідчать про збільшення випадків туберкульозу серед пацієнтів, що отримують Рітуксімаб, немає. Проте рекомендовано зберігати активну позицію що до скринінгу та туберкульоз.

У пацієнтів, що отримували Рітуксімаб (дві інфузії по 1000 мг), виявлено підвищення серйозних інфекцій (в порівнянні з плацебо), що не відносяться до групи внутрішньоклітинних інфекцій. Зі збільшенням використання курсів лікування Рітуксімабом випадків збільшення серйозних інфекцій не було (дані відомі відносно мінімум п'яти курсів; рівень доказовості А).

Рекомендовано визначати первинний рівень імуноглобулінів М, А, G, тому що є докази, що рівень цих глобулінів знижується при лікуванні Рітуксімабом. Після повторних курсів Рітуксімаба достовірно знижується рівень імуноглобулінів G (нижче за норму).

В клінічних дослідженнях проводилось визначення рівня В-клітин, проте значимість цих даних в звичайній практиці не встановлена.

Так як застосування Рітуксімаба спричинює деплецію В-клітин, рекомендовано призначати щеплення (для профілактики пневмонії) до початку лікування. Під час лікування будь-яка вакцинація повинна призначатися по показанням, хоча це не гарантує повного ефекту (рівень доказовості А). В контрольованому дослідженні встановлено, що Рітуксімаб значно знижував імунну відповідь на неоантиген (KLH) та антиген пневмококу. Отже, рекомендовано вводити живі послаблені вакцини до початку лікування Рітуксімабом.

Серед реакцій після введення Рітуксімаба переважають інфузійні реакції (до 35%), що виникають при першому введенні препарату, зменшуються з кожною наступною інфузією. В рідких випадках на введення Рітуксімабу (рівень доказовості С) виникали анафілактоїдні реакції. Встановлено, що

внутрішньовенне введення кортикостероїдів знижує частоту та інтенсивність цих проявів на 30%, не змінюючи ефективності Рітуксімабу.

Доказів зв'язку між лікуванням Рітуксімабом та збільшенням частоти солідних пухлин немає.

У пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями випадки розвитку прогресуючої мультифокальної енцефалопатії спостерігалися як при використанні Рітуксімаба, так і без зв'язку з використанням препарату (інформація FDA). Зв'язок між введенням Рітуксімабу та прогресуючою мультифокальною енцефалопатією не з'ясовано.

У пацієнтів з РА, СЧВ виявлялися рідкі випадки розвитку псоріазу (тяжкі форми в тому числі) після лікування Рітуксімабом. Роль препарату у виникненні цих явищ не з'ясована.

ПРЕПАРАТИ, ЩО БЛОКУЮТЬ ІЛ-1

Для використання рекомендований препарат **анакінра** (ІЛ-1-га); другий препарат, **рінолацепт** (ІЛ-1 Тгаp), який показаний до застосування при кріопірін-асоційованих періодичних синдромах (CAPS; рівень доказовості А,С).

Анакінра може використовуватися для лікування РА в якості монотерапії та в комбінації з метотрексатом; в дозі 100 мг/добу підшкірно (рівень доказовості А). В країнах Європи в інструкції по застосуванню анакінри рекомендовано застосування цього препарату в поєднанні з метотрексатом. Анакінра рекомендована для лікування активного РА після оцінки результатів адекватного лікування небіологічними «базисними» препаратами (рівень доказовості А). Дослідження застосування анакінри в якості першого «базисного» препарату не опубліковані.

Анакінра та Рінолацепт клінічно ефективні у відносно невеликого числа пацієнтів з кріопірін-асоційованими періодичними синдромами (CAPS).

Анакінра може призвести до значного зменшення симптомів, скарг та/або лабораторних показників у пацієнтів з РА протягом 16 тижнів. Якщо

ефективність лікування не досягає очікуваного рівня протягом 16 тижнів, доцільність подальшого лікування переглядається.

Безпосереднє порівняння з блокаторами ФНП-альфа не проводилося.

Даних про те, що застосування анакінри призводить до збільшення випадків туберкульозу, немає. Кількість серйозних бактеріальних інфекцій у пацієнтів з РА, що отримували лікування анакінрою, була збільшена, порівняно з пацієнтами, що отримували небіологічну «базисну» терапію. Застосування анакінри не повинно починатися чи продовжуватися при наявності серйозних інфекцій. Лікування анакінрою можливо розпочати тільки після адекватного лікування інфекцій.

Анакінра не знижує гуморальну імунну відповідь на антиген стовбчаку (рівень доказовості D).

При використанні анакінри до 70% дозозалежних реакцій виникало в місцях ін'єкцій. Ці реакції не потребують активного лікування.

Існують дані про застосування анакінри у пацієнтів з подагрою та псевдоподагрою. Застосування анакінри при АС не доцільно (немає доказів ефективності). В рандомізованому клінічному дослідженні анакінра використовувались внутрішньо суглобові ін'єкції, проте ефективність такого лікування не зафіксована. Відомі окремі випадки використання анакінри у пацієнтів з СЧВ, хворобою Бехчета.

ТОЦИЛІЗУМАБ (ТЦЗ) - гуманізоване моноклональне антитіло до рецептора ІЛ-6 (рівні доказовості A/D). Цей препарат був дозволений в Європі та в інших країнах в комбінації з метотрексатом або в якості монотерапії при помірно важкому або важкому РА, лікування яких синтетичними базисними препаратами або блокаторами ФНП-альфа було неефективним, або побічні ефекти такого лікування перебільшували лікувальний ефект.

ТЦЗ зменшує симптоми, скарги у пацієнтів з активним РА. цей препарат застосовується внутрішньовенно 1 раз на місяць в дозі 4-8 мг/кг (рівні

доказовості А, D), комбінації з метотрексатом або іншими синтетичними базисними препаратами, хоча у пацієнтів з неповним ефектом останніх доза 4 мг/кг була менш ефективна (рівні доказовості А, D). У деяких пацієнтів ефект розвивався між 2-4 тижнями, проте може відмічатися до 24 тижня (рівні доказовості А, D).

ТЦЗ зменшує рентгенологічне прогресування РА, лікування яких метотрексатом або іншими синтетичними базисними препаратами було малоефективним (рівень доказовості А), навіть у вигляді монотерапії (рівень доказовості А).

Довготривалий вплив ТЦЗ на стан серцево-судинної системи невідомий. У пацієнтів, що отримували ТЦЗ, рівень ліпідів натщесерце збільшився (порівняно з контрольною групою): загального холестерину, ЛПНЩ та ТГ. Використання статинів на початку лікування ТЦЗ було ефективним. В ході спостереження протягом в середньому від 1,5 до 5 років рівень серцево-судинних захворювань не збільшився (рівень доказовості D).

Під час проведення 6-місячних контрольованих досліджень повідомлялось про розвиток розповсюдженого перитоніту, перфорацій нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, інтраабдомінальних абсцесів. ТЦЗ повинен використовуватися з обережністю у хворих на виразки кишківника та дивертикульоз в анамнезі (рівень доказовості А, D).

У пацієнтів, що отримували ТЦЗ, спостерігалася нейтропенія частіше, ніж в групі плацебо. У деяких пацієнтів зафіксоване зниження сегментоядерних клітин до рівня менше 1000 та/або 500 клітин на мм³. Ці зміни спостерігалися на початку лікування ТЦЗ та були транзиторними.

Під час монотерапії ТЦЗ спостерігалася збільшення частоти підвищення АлТ та АсТ, як і під час монотерапії метотрексатом (рівень доказовості А). У випадку комбінації ТЦЗ та метотрексата такі зміни виявляються частіше. Підвищення білірубіну (частіше непрямого) зустрічається ізольовано та не пов'язано з дисфункцією печінки. Слід регулярно контролювати функціональний стан печінки. У склад інструкцій, що погоджені з ЕМЕА

(Європейське агентство лікарських засобів), залучені рекомендації щодо дій у випадку виявлення лабораторних зрушень під час терапії ТЦЗ (ці рекомендації співпадають з інструкціями по відношенню до лікування метотрексатом). Про випадки печінкової недостатності під час лікування ТЦЗ не повідомлялось.

Під час півторарічного спостереження частота серйозних інфекцій була стабільною (рівень доказовості D). ТЦЗ не слід призначати за наявності серйозних або опортуністичних інфекцій (рівень доказовості D). Необхідне спостереження за розвитком бактеріальних інфекцій (як і під час лікування іншими біологічними засобами) (рівень доказовості A).

Пацієнти з активним чи латентним туберкульозом були виключені з досліджень, тому інформація про необхідність скринінгу по відношенні до туберкульозу перед початком терапії ТЦЗ недостатня. Повинні виконуватися місцеві рекомендації по відношенню до скринінгу для виявлення активного чи латентного туберкульозу. Слід зазначити, що випадки туберкульозу серед пацієнтів, що отримували ТЦЗ, були зареєстровані.

У пацієнтів, що отримували лікування ТЦЗ, оцінювалась безпека вакцинації та реакція на неї. У більшості пацієнтів імунізація вакциною від грипу може бути ефективною (рівень доказовості D). У пацієнтів, що отримували ТЦЗ, не слід використовувати живі вакцини (рівень доказовості A, D).

Підвищення рівня злоякісних пухлин у пацієнтів з РА, що отримували ТЦЗ, немає (рівень доказовості A, D).

Показання до застосування блокаторів ФНП-альфа.

Ревматоїдний артрит. У більшості пацієнтів з РА блокатори ФНП-альфа використовуються в комбінації з синтетичними базисними препаратами (зазвичай, з метотрексатом, а також з сульфосалазіном або лефлуномідом). Препарати, що блокують ФНП-альфа, є ефективними для лікування пацієнтів, що раніше не отримували метотрексат (рівень доказовості A, D).

Препарати, що блокують ФНП-альфа, у деяких пацієнтів можуть застосовуватися в якості першого антиревматичного засобу, що модифікує перебіг захворювання (рівень доказовості А, D). **Адаліумаб** та **Етанерцепт** можуть використовуватися для лікування РА в якості монотерапії. **Інфліксімаб** можна використовувати тільки в комбінації з метотрексатом. Проте спостереження показують, що у деяких випадках інфліксімаб використовується в якості монотерапії. (рівень доказовості С). Комбіноване застосування блокатору ФНП-альфа дає кращий клінічний результат, ніж монотерапія, особливо по відношенню до частоти дуже високої клінічної ефективності (критерії ACR 70, ремісія) та рентгенологічних даних. (рівень доказовості С).

Псоріатичний артрит (ПсА). Для хворих з ПсА, у яких звичайна терапія не викликає адекватного ефекту, показане застосування блокаторів ФНП-альфа (**адаліумаб, етанерцепт, шоліумаб, інфліксімаб**). Встановлена можливість контролювання артрологічних, дерматологічних скарг та симптомів, покращення якості життя пацієнтів з псоріатичним артритом.

Анкілозуючий спондиліт. **Адаліумаб, етанерцепт, голіумаб, інфліксімаб** в багатьох країнах застосовуються для лікування АС, що є рефрактерним до традиційної терапії. В клінічних дослідженнях доказано, що препарати, які блокують ФНП-альфа, зменшували скарги та симптоми, покращували функцію та якість життя при застосуванні їх в монотерапії, а також в комбінації з препаратами другої лінії (сульфосалазін чи метотрексат) (рівень доказовості А, В, D). Доказів, що комбінована терапія зі звичайними «базисними» препаратами краще, ніж монотерапія, немає.

Ювенільний ідіоматичний артрит (ЮІА). **Етанерцепт** та **адаліумаб** використовуються для лікування ЮІА з поліартикулярним перебігом. FDA рекомендує: для етанерцепту вік більше двох років, для адаліумаба - більше 4-х років; ЕМЕА рекомендує: для обох препаратів вік більше 13-17 років (рівень доказовості А). Інфліксімаб має ефект для лікування ЮІА в дозі 6 мг/кг (рівень доказовості А).

Дози та фармакокінетика препаратів.

Для РА може бути корисним підвищення дози та зменшення інтервалів дозування інфліксимаба та адаліумаба, а збільшення дози етанерцепту підвищувало статистичну ефективність (на груповому рівні) (рівень доказовості А). У деяких пацієнтів ефективність лікування може бути підвищена при додаванні або заміні антиревматичного засобу, модифікуючого перебіг захворювання.

Коли блокатори ФНП-альфа використовуються в максимально дозволених дозах, клінічний ефект настає через 2-4 тижні. Проте значуще, чітке зменшення скарг та симптомів та/або лабораторних показників ці препарати викликають через 12-24 тижні застосування (рівень доказовості А,В). При лікуванні РА клінічно значущий ефект оцінюють через 12-24 тижні. Якщо ефект від застосування блокатору ФНП-альфа не спостерігається, доцільність подальшого застосування препарату переглядається. В одиничних дослідженнях показано, що у випадку розвитку ремісії можливе зниження дози препарату (рівень доказовості С).

Даних про те, що препаратом першої лінії є той чи інший блокатор ФНП-альфа, немає. Немає також доказів, що один блокатор ФНП-альфа більш ефективний, ніж інший.

В довгострокових дослідженнях показано, що ефект застосування блокатору ФНП-альфа може зберігатися протягом 10 років (рівень доказовості С). Недостатня ефективність одного блокатору ФНП-альфа не стверджує про неефективність будь-якого іншого препарату цієї групи (рівень доказовості А,В). Більше того, ефективність переходу з одного блокатору ФНП-альфа на інший була підтверджена в деяких ретроспективних дослідженнях спостережного типу, а також в рандомізованому контрольованому дослідженні (рівень доказовості В,Д).

Блокатори ФНП-альфа зменшують та/або зупиняють рентгенологічне прогресування РА, навіть за відсутності клінічного ефекту (рівень доказовості А).

Група спеціалістів GRAPPA (Group for Research and Assesment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) розробила клінічні рекомендації для лікування ПсА, що базуються на систематичному перегляді доказових даних щодо ефективності препаратів, що блокують ФНП-альфа. Окрім ефективності по відношенню до змін шкіри і суглобів, ефективність блокаторів ФНП-альфа спостерігається по відношенню до ентеритів, дактилітів, якості життя, втомлюваності та структурних змін (рівень доказовості А,В). Покращення клінічної ситуації під час лікування ПсА спостерігається приблизно на 12 тижні. У деяких пацієнтів спостерігається подальше покращення на 24 тижні.

При лікуванні АС клінічне покращення оцінюється за такими показниками: глобальний ефект, що оцінюється пацієнтами (BASDAI, BASFI, SF-36), показниками рухливості хребта, периферичного артриту, лабораторними показниками. Інфліксімаб та адалімумаб ефективні при запальному процесі кишківника, яке може бути асоційоване з АС. Існують дані про те, що лікування блокаторами ФНП-альфа зменшує частоту виникнення увеїту (рівень доказовості В,С). Дози для лікування АС: інфліксімаб - 5 мг/кг в/в кожні 6-8 тижнів після індукції; етанерцепт п/шк 25 мг 2 р/тиждень або 50 мг 1 р на тиждень; голімумаб п/шк. 50 мг щомісячно; адалімумаб п/шк. 40 мг кожні 2 тижні (рівень доказовості В,С). В деяких дослідженнях показано, що використання етанерцепта, інфліксімаба адалімумаба протягом 3 років супроводжується зменшенням активного сакроілеїту (рівень доказовості А).

Побічні ефекти.

У дорослих та дітей, що лікувалися блокаторами ФНП-альфа спостерігалися антифосфоліпідний та вовчаковоподібний синдроми. Лабораторно після застосування блокаторів ФНП-альфа можуть з'являтися ауто-антитіла, проте клінічного проявлення ці феномени не мають (рівень доказовості С).

Лікування пацієнтів, що мали важку серцеву недостатність, проте не хворіли РА, блокаторами ФНП-альфа супроводжувалося підсиленням

важкості СН. В дослідженнях , які стосувалися лікування пацієнтів з РА та СН, результати спостереження виявилися протилежними (рівень доказовості В).

Спостерігалися рідкі випадки панцитопенії та апластичної анемії (рівень доказовості А,В). У випадку виникнення гематологічних порушень лікування блокаторами ФНП-альфа повинно бути припинено.

У пацієнтів, що отримували адаліумаб, інфліксимаб чи етанерцепт, спостерігалось підвищення рівня трансаміназ (рівень доказовості В).

Клінічні прояви **туберкульозу** у пацієнтів, що отримували терапію ФНП-альфа, можуть бути атиповими (наприклад, міліарні та поза легеневі форми), що спостерігається у інших пацієнтів з імунодефіцитом. Встановлено, що відповідний скрінінг пацієнтів, яким планується введення імунобіологічної терапії, зменшував ризик ре активації латентного туберкульозу (рівень доказовості В). Серед досліджень, що проводяться пере початком терапії, використовується проба Манту. Проте у пацієнтів з імунодефіцитом (у хворих на РА, ВІЛ, а також за умови прийому ГК) така проба може бути хибно негативною. Тому в сучасності використовують діагностичні тести, які основані на визначенні рівня вивільнення інтерферону-гамма в крові пацієнтів. Ці тести (Quantiferon-Gold, T-Spot TB) характеризуються значно більшою специфічністю, більш ефективно виявляють латентний туберкульоз.

У пацієнтів, що отримували терапію блокаторами ФНП, існують данні про активацію **опортуністичних інфекцій**. Необхідно виявляти перед усім інфекції, що персистують в макрофагах та гранульомах (лістеріоз, не туберкульозні мікобактеріози, кокцидомікоз чи гістоплазмоз). Аналіз даних реєстра Британії показав, що кількість внутрішньоклітинних інфекцій серед пацієнтів, які отримували блокаторі ФНП-альфа, значно перевищувала кількість таких інфекцій у пацієнтів, що лікувались стандартною базисною терапією чи ГК (рівень доказовості С, D).

Щодо **бактеріальних інфекцій**, їх частота теж збільшується у пацієнтів,

що отримують лікування блокаторами ФНП-альфа. Слід зазначити, що біологічна терапія чи великі дози ГК знижують гострофазові показники запалення (С-реактивний протеїн, ШОЕ) і це ускладнює діагностику бактеріальних інфекцій. Препарати, що блокують ФНП-альфа, не слід застосовувати під час виникнення серйозних бактеріальних інфекцій. Лише після лікування бактеріальної інфекції дозволено застосовувати блокатори ФНП-альфа.

Гепатит. Перед призначенням лікування блокаторами ФНП-альфа слід провести скрінінг по відношенню до вірусних гепатитів, тому що довгострокова безпека цих препаратів у пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами (В та С) невідома. У пацієнтів з гепатитом В під час лікування трьома препаратами, що блокують ФНП-альфа, виявлялися погіршення клінічних та лабораторних показників, у деяких пацієнтів виявлялися симптоми печінкової недостатності. Тому за рекомендацією FDA в інструкцію по використанню препаратів, що блокують ФНП-альфа було введено попередження щодо ре активації гепатиту В. Препарати, що блокують ФНП-альфа, не повинні використовуватися при відомому гепатиті В у пацієнта. У випадку діагностування гепатиту В під час лікування блокаторами ФНП-альфа рекомендовано проведення противірусної терапії (рівень доказовості С).

Вакцинація. Препарати, що блокують ФНП-альфа, не мають негативного впливу на продукцію проєктивних антитіл після вакцинації проти ГРИПу. Проте в комбінації з метотрексатом відмічається зниження титру антитіл та частоти адекватного захисту. Вакцинація живими послабленими вакцинами (назальною вакциною проти ГРИПу, БЦЖ) не рекомендується.

Злоякісні новоутворення. При хронічних запальних захворюваннях, таких як РА, підвищується частота розвитку лімфом. Більшість досліджень показують, що ризик розвитку лімфом (особливо неходжкінських лімфом) у пацієнтів з РА підвищений в 2-5 разів. Схожий ризик виявлено і у пацієнтів,

що лікувалися блокаторами ФНП-альфа. Питання про те, чи вищий цей ризик у пацієнтів, яких лікували блокаторами ФНП-альфа, досліджується (рівень доказовості А, В).

Вагітність. Досліджень такого змісту в світі не проводилось. Існують дані про те, що під час лікування блокаторами ФНП-альфа підвищується кількість викиднів. Повідомлялося про поодинокі випадки комбінації вроджених аномалій (VACTREL - аномалії хребта, атрезія прямої кишки, дефекти серця, аномалія трахеї, стравоходу, нирок та кінцівок)

РЕЗЮМЕ. Препарати, що блокують ФНП-альфа, є ефективними антиревматичними засобами, що модифікують перебіг захворювання. З ними пов'язані великі досягнення в лікуванні РА, Пса, АС, а також планується застосування їх в лікуванні інших захворювань.

Серед інших біологічних препаратів, які не використовуються в нашій країні:

- Алефает (в США ним лікують псоріаз, проте не псоріатичну артропатію),
- Ефалізумаб (гуманізоване моноклональне Ат до CD11 LFA-1); після того, як були зареєстровані випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, цей препарат був вилучений з фармацевтичного ринку,
- Устекинумаб (інгібітор ІЛ-12 та ІЛ-23) схвалений для лікування псоріазу.

Інфліксимаб (Infliximab). Химерні антитіла, що складаються з варіабільної (Fv) області високо афінних нейтралізуючих мишачих моноклональних антитіла до ФНП- α (A2), сполучених з фрагментом молекули IgG1 людини.

Форма випуску: Пор. ліоф. для розчину в/в введення 100 мг.

Механізм дії. Володіє високим афінитетом до фактору некрозу пухлини

альфа (ФНП- α), який є цитокін з широкою біологічною дією; ФНП- α виконує роль в розвитку аутоімунних і запальних захворювань.

ЛЗ швидко зв'язується і утворює стійке поєднання з розчинною і трансмембранною формами людського ФНП- α , тим самим знижуючи функціональну активність фактору. Знижує концентрацію прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-1, ІЛ-8, моноцитарний хемоатрактантний білок-1, оксид азоту, колагеназа, стромелізін), що виконують роль в розвитку запалення і тканинної деструкції при РА, а також рівня розчинних форм молекул адгезії ICAM-1 і E-селектіна, що відображають активацію судинного ендотелію. За даними імуноморфологічних досліджень синовіальних біоптатів, на фоні лікування спостерігається зниження експресії E-селектіна і судинної молекули адгезії-1 на клітках запального інфільтрату, кількості Т-лімфоцитів і надходження нейтрофілів в порожнину суглобів.

Фармакокінетика. При одноразовому в/в введенні в дозі 1, 3, 5, 10 або 20 мг/кг відбувається пропорційне збільшення максимальної сироваткової концентрації (C_{max}) і площі під кривою концентрація-час. Об'єм розподілу при стабільній концентрації не залежить від введеної дози. $T_{1/2}$ - 8-9,5 днів. Визначається в сироватці крові через 8 тиж після введення підтримуючої дози 3 мг/кг. При повторному призначенні інфліксимабу (3 або 10 мг/кг кожні 4 або 8 тиж) має місце незначна кумуляція ЛЗ в сироватці після введення другої дози.

Будучи білковим ЛЗ не піддається метаболізму в печінці цитохромом Р-450. Виводиться протягом 6 міс.

Показання до застосування.

- Ревматоїдний артрит (при неефективності проведеної раніше терапії, в т.ч. метотрексатом).
- Хвороба Крона (важка течія, в т.ч. з утворенням свищів; при неефективності стандартної терапії, включаючи ГК та/або імунодепресанти).

Протипоказання до застосування.

- Гіперчутливість до мишачого білка.

- Серцева недостатність.
- Важкі інфекції (сепсис, септичний артрит, пієлонефрит, остеомієліт, туберкульозна, грибкова інфекції, ВІЛ, гепатит В і С і ін.
- Латентний туберкульоз.
- Злоякісні новоутворення.
- Відсутність лікування одним або більш базисним протизапальним ЛЗ (включаючи метотрексат) в повній терапевтичній дозі.

Застереження щодо застосування.

До початку лікування пацієнта слід обстежувати на предмет виявлення туберкульозного процесу. Обстеження повинне включати ретельний збір анамнезу, проведення скринінг-тестів (рентгенологічне дослідження грудної клітки, туберкулінова проба). Необхідно враховувати, що у важких пацієнтів і пацієнтів з імунодепресією може бути одержана помилково-негативна туберкулінова проба. При виявленні латентного туберкульозу слід вжити заходи, щоб не допустити активізації процесу і зіставити користь і ризик перед ухваленням рішення про призначення інфліксимабу.

Під час лікування належить:

- жінкам репродуктивного віку протягом 6 міс після припинення лікування використовувати надійні методи контрацепції (можливий вплив на імунітет плоду);
 - після закінчення лікування грудне вигодовування дозволяється не раніше ніж через 6 міс;
 - враховувати, що протягом 2 год після введення після першої або другої інфузії можуть розвинутиися інфузійні реакції - необхідне зменшення швидкості введення аж до переривання інфузії, відновлення можливе з меншою швидкістю і лише після зникнення ознак реакції (слабкі і транзиторні прояви не вимагають медикаментозної терапії або переривання інфузії, реакції середньої тяжкості і важкі вимагають симптоматичного лікування і переривання інфузії);
 - для запобігання інфузійним реакціям пацієнту до початку інфузії

ввести антигістамінні ЛЗ і парацетамол (устаткування і медикаменти для екстреного лікування - ГК, епінефрін, парацетамол, антигістамінні ЛЗ - повинні бути готові для негайного застосування);

- враховувати, що пацієнти з відсутністю толерантності до метотрексату або до інших імунодепресантів (в т.ч. азатіопріну, б-меркаптопуріну), і що перервали їх прийом до або протягом застосування інфліксимаба, більш схильні до ризику утворення антитіл;

- враховувати, що інфліксимаб може знижувати імунну відповідь і повертати пацієнта до розвитку опортуністичних інфекцій унаслідок пригноблення ФНП-α (пацієнти з маніфестними інфекціями і абсцесами повинні бути виліковані до початку терапії), а також відносний дефіцит ФНП-α, викликаний анти-ФНП терапією, може ініціювати розвиток аутоімунного процесу у генетично схильних пацієнтів (вкрай рідко);

- у разі розвитку у пацієнта важкої інфекції або сепсису, вовчакового синдрому і визначення антитіл до ДНК припинити лікування.

Елімінація інфліксимаба відбувається протягом 6 міс, пацієнт протягом цього періоду повинен знаходитися під спостереженням лікаря.

Повторне застосування ЛЗ через 2-4 роки після введення останньої дози може супроводжуватися розвитком алергічних реакцій сповільненого типу. Ризик розвитку цих реакцій в інтервалі 15 тиж - 2 роки невідомий, тому проведення повторного лікування з інтервалом більше 15 тиж не рекомендується.

З обережністю призначають:

- при вагітності і годуванні грудьми;
- пацієнтам у віці до 17 років.

Лікарські взаємодії

Групи ЛЗ	Результат взаємодії
Метотрексат	Зниження утворення антитіл до інфліксимабу і підвищення його концентрації в плазмі

Побічні ефекти. Лікування інфліксимабом відносно безпечно і добре

переноситься. У клінічних дослідженнях ПД, які можна пов'язати з дією ЛЗ, спостерігалися у 57% пацієнтів в групі, що одержувала інфліксимаб і в 36% - в групі плацебо. Найчастіше вражались органи дихання, а також шкіра і її придатки. Найчастіше причинами відміни лікування були задишка, кропив'янка і головний біль, а також інтеркурентні інфекції.

- Алергічні реакції - міалгія та/або артралгія з лихоманкою, кропив'янка, свербіння, набряк лиця, губ, кистей, дисфагія, головний біль.

- ШКТ - нудота, діарея, абдомінальні болі, диспепсія, замок, гастроезофагеальний рефлюкс, хейліт, дивертикуліт, порушення функції печінки, холецистит.

- ЦНС - головний біль, запаморочення, депресія, психоз, тривожність, амнезія, апатія, нервозність, сонливість.

- Серцево-судинна система - приливи, підвищення або зниження АТ, непритомність, петехії, тромбофлебіт, брадикардія, серцебиття, спазм судин, ціаноз, порушення периферичного кровообігу, аритмія.

- Сечовидільна система - інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит.

- Система кровотворення - анемія, лейкопенія, лімфоаденопатія, лімфоцитоз, лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

- Органи чуття - кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт, енд офтальміт.

- З боку шкірних покривів і підшкірно-жирової клітковини: уртикарії, пітливість, сухість шкіри, оніхомікоз, екзема, себорея, пика, бородавки, фурункульоз, періорбітальний набряк, гіперкератоз, порушення пігментації шкіри, алопеція, бульозний висип, флегмона.

- Дихальна система - інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, пневмонія, задишка, синусит, носова кровотеча, бронхоспазм, плеврит.

- Інші реакції - утворення аутоантитіл, вовчаковий синдром, втома, біль в грудях, набряк, приливи, інфузійний синдром; вірусна інфекція (грип, герпес), абсцес, сепсис, бактерійна і грибова інфекції.

Застосування. В/в краплинно 3-5 мг/кг 1 р/доб. Вводять протягом 2 год, з швидкістю не більш 2 мл/хв, з використанням інфузійної системи з

вбудованим стерильним апірогенним фільтром, що володіє низькою протеїнзв'язуючою активністю.

Для приготування інфузійного розчину вміст флакона розчиняють в 10 мл води для ін'єкцій і доводять загальний об'єм до 250 мл 0,9% розчином натрію хлориду. Одержаний розчин повинен бути безбарвним або ясно-жовтого кольору; у ньому може бути присутнім невелика кількість дрібних напівпрозорих частинок (розчин, в якому присутні темні частинки або із зміненним кольором - не застосовується).

У зв'язку з відсутністю в ЛЗ консерванту, введення інфузійного розчину повинне бути почате якнайскоріше і не пізніше 3 год після його приготування. Невикористана частина інфузійного розчину подальшому застосуванню не підлягає.

Синоніми. Ремікейд.

АКТЕМРА (ACTEMRA®)

Загальна характеристика: міжнародна непатентована назва: **tocilizumab**. Основні характеристики: тоцилізумаб - рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептору інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів IgG1.

Препарат являє собою прозору або опалесцентну, безбарвну або світло-жовтого кольору рідину.

Якісний та кількісний склад: *діюча речовина*: 1 флакон містить 80 мг (концентрація у флаконі 80 мг/4 мл) або 200 мг (концентрація у флаконі 200 мг/10 мл) або 400 мг (концентрація у флаконі 400 мг/20 мл) тоцилізумабу;

Допоміжні речовини: полісорбат 80, сахароза, динатрію фосфат додекагідрат, натрію дигідрофосфат дигідрат, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Концентрат для приготування розчину для інфузій.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка. **Тоцилізумаб** - рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептору інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів IgG1. Тоцилізумаб селективно зв'язується та

пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори ІЛ-6 (sIL-6R і mIL-6R). ІЛ-6 є багатофункціональним цитокіном, що виробляється різними типами клітин, які беруть участь в паракринній регуляції, системних фізіологічних та патологічних процесах, таких як стимуляція секреції Іg, активація Т-клітин, стимуляція продукування білків гострої фази в печінці та стимуляція гемопоезу. ІЛ-6 залучений в патогенез різних захворювань, в тому числі запальних захворювань, остеопорозу та новоутворень. Не можна виключити вірогідність негативного впливу тоцилізумабу на протипухлинний і протиінфекційний захист організму. Невідома роль пригнічення рецепторів ІЛ-6 в розвитку пухлин.

Клінічна ефективність. Тоцилізумаб як при монотерапії, так і в комбінації з базисними препаратами для лікування ревматоїдного артриту (РА), статистично значуще зменшує ознаки та симптоми РА, які оцінені за критеріями Американської Колегії Ревматологів (ACR) та за шкалою активності захворювання DAS28. У всіх пацієнтів були отримані суттєво кращі показники відповіді за критеріями ACR 20, 50, 70 через 6 місяців лікування тоцилізумабом. Ефект не залежав від наявності чи відсутності ревматоїдного фактору, віку, статі, расової належності, кількості попередніх курсів лікування чи стадії захворювання. Час до початку отримання відповіді був швидким (вже на другому тижні), а відповідь продовжувала посилюватись протягом усього курсу лікування. Тривалість відповіді становила більше 3 років.

Рентгенологічна оцінка. У пацієнтів з неадекватною відповіддю на лікування метотрексатом проводилась рентгенологічна оцінка гальмування структурного пошкодження суглобів, які виражались зміною модифікованого індексу Sharp і його складових (індекс кісткової ерозії в суглобах, індекс звуження суглобової щілини). В групі пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, у порівнянні з контрольною групою, спостерігалось гальмування структурного пошкодження суглобів із значно меншими

рентгенологічними ознаками прогресування деструктивного процесу в суглобах. Гальмування структурного пошкодження суглобів в групі пацієнтів, які отримували тоцилізумаб в комбінації з метотрексатом, зберігалось на другому році лікування. Через 1 рік лікування тоцилізумабом/метотрексатом у 83% пацієнтів не спостерігалось прогресування структурних пошкоджень суглобів, які виражались в зміні загального індексу Sharp-Genant на рівні нуля чи менше, у порівнянні з 67% пацієнтів, які отримували плацебо/метотрексат. Такі ж показники зберігались через 2 роки лікування (83%). У 93% пацієнтів через 52 та 104 тижні не спостерігалось прогресування структурного пошкодження суглобів. У пацієнтів, що отримували тоцилізумаб, суттєві покращення спостерігались за всіма складовими ACR (число болючих та припухлих суглобів, активність захворювання за візуально-аналоговою шкалою на думку лікаря та пацієнта, результати дієздатності за даними опитувальника HAQ, оцінка прояву больового синдрому, показники С-реактивного білку) у порівнянні з пацієнтами, що отримували метотрексат (MT)/захворювання-модифікуючі протизапальні препарати (ЗМПП). У пацієнтів, що отримували тоцилізумаб, статистично значуще знижувався бал за шкалою активності захворювання (DAS28) у порівнянні з пацієнтами, що отримували ЗМПП. Задовільна чи помірна відповідь за шкалою EULAR спостерігалася у значно більшій кількості пацієнтів, що отримували тоцилізумаб, ніж отримуючих ЗМПП. У пацієнтів, що отримували тоцилізумаб (монотерапія або у комбінації із ЗМПП), у порівнянні з тими, хто отримував MT/ЗМПП, спостерігались клінічно значущі покращення по відношенню до показників HAQ-DI, втомлюваності (FACIT-F, функціональна оцінка втомлюваності при хронічних захворюваннях), а також покращення як фізичного (PCS), так і психічного здоров'я (MCS) за формою SF-36. До 24 тижня частина пацієнтів, що мали клінічно значуще покращення по відношенню до HAQ-DI (що визначається як індивідуальне зниження загального балу на >0.25), на фоні

лікування тоцилізумабом була суттєво більша, ніж при терапії МТ/ЗМПП. Покращення фізичної функції зберігалось протягом двох років.

Тоцилізумаб як в монотерапії, так і в комбінації з ЗМПП/МТ, статистично значуще призводить до збільшення показника гемоглобіну до 24 тижня. Найбільше збільшення було відмічено у пацієнтів з хронічною анемією, що пов'язана з РА. Середній показник гемоглобіну збільшувався до 2 тижня та залишався у межах норми протягом всіх 24 тижнів. Після введення тоцилізумабу відбувається швидке зниження середніх значень гострофазових показників, С-реактивного білка, ШОЕ та сироваткового амілоїду А. У пацієнтів з неадекватною відповіддю на метотрексат, що отримували тоцилізумаб в комбінації з метотрексатом, спостерігалось значиме пригнічення рентгенологічного прогресування деструктивних змін у суглобах за даними модифікованого індексу Шарпа та його компонентів (рахунку ерозій та рахунку звуження міжсуглобової щілини) у порівнянні з лікуванням за схемою плацебо + метотрексат.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу не змінюються протягом часу. Найбільше дозозалежне збільшення AUC і C_{min} відмічається для доз 4 і 8 мг/кг кожні чотири тижні. C_{max} збільшується прямо пропорційно збільшенню дози. В рівноважному стані розрахункові AUC і C_{min} були в 2,7 і 6,5 раз вищі при дозі 8 мг/кг у порівнянні з дозою 4 мг/кг, відповідно. Для тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг, кожні 4 тижні, характерні наступні показники: розрахункова середня (\pm стандартне відхилення) AUC в рівноважному стані - 35000 ± 15500 год*мкг/мл, C_{min} і C_{max} – $9,74 \pm 10,5$ мкг/мл та $183 \pm 85,6$ мкг/мл, відповідно. Коефіцієнти накопичення для AUC і C_{max} низькі: 1,22 та 1,06, відповідно. Коефіцієнт накопичення був вище для C_{min} (2,35), що очікувалось через нелінійний кліренс при низьких концентраціях. Було досягнуто рівноважного стану після першого введення і через 8 та 20 тижнів для C_{max} , AUC і C_{min} , відповідно. AUC, C_{min} і C_{max} тоцилізумабу зростали із збільшенням маси тіла. При

масі тіла ≥ 100 кг прогнозована середня (\pm стандартне відхилення) рівноважна AUC, C_{\min} і C_{\max} тоцилізумабу становили 55500 ± 14100 мкг*год/мл, $19,0 \pm 12,0$ мкг/м і 269 ± 57 мкг/мл, відповідно, і перевищують середні значення експозиції в популяції пацієнтів. Тому у осіб з масою тіла більше 100 кг, доза на одну інфузію не повинна перевищувати 800 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Для тоцилізумабу в дозі 4 мг/кг, кожні 4 тижні, характерні наступні показники: розрахункова середня (\pm стандартне відхилення) AUC в рівноважному стані - 13000 ± 5800 годин \times мкг/мл, C_{\min} і C_{\max} - $1,49 \pm 2,13$ мкг/мл та $88,3 \pm 41,4$ мкг/мл, відповідно. Коефіцієнти кумуляції для AUC і C_{\max} низькі: 1,11 та 1,02, відповідно. Коефіцієнт кумуляції був вище для C_{\min} (1,96). Рівноважного стану було досягнуто після першого введення і через 16 тижнів для C_{\max} , AUC і C_{\min} , відповідно.

Розподіл. Після внутрішньовенного введення тоцилізумаб піддається виведенню із системного кровотоку у два етапи. У пацієнтів з РА центральний об'єм розподілу складає 3,5 л, периферичний - 2,91 л, а об'єм розподілу у рівноважному стані складає 6,41 л.

Виведення. Загальний кліренс тоцилізумабу залежить від концентрації та являє собою суму лінійного та нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс складає 12,5 мл/год. Нелінійний кліренс, що залежить від концентрації, має найбільше значення при низьких концентраціях тоцилізумабу. При більш високих концентраціях тоцилізумабу переважає лінійний кліренс у зв'язку з насиченням шляху нелінійного кліренсу. Період напівелімінації ($T_{1/2}$) залежить від концентрації. Залежний від концентрації $T_{1/2}$ складає 11 днів для дози 4 мг/кг і 13 днів для дози 8 мг/кг 1 раз на 4 тижні у рівноважному стані.

Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів

Пацієнти з ураженням печінки: фармакокінетика тоцилізумабу у пацієнтів з ураженнями печінки не вивчалась. Пацієнти з ураженням нирок: фармакокінетика тоцилізумабу у пацієнтів з ураженнями нирок не вивчалась.

У більшості пацієнтів, що враховувались при популяційному фармакокінетичному аналізі, була нормальна функція нирок або порушення функції нирок легкого ступеню тяжкості (кліренс креатиніну за формулою Кокрофта-Голта < 80 мл/хв. та ≥ 50 мл/хв), що не впливало на фармакокінетику тоцилізумабу. Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого ступеню тяжкості корекція дози препарату не потрібна. Вік, стать і раса не впливають на фармакокінетику тоцилізумабу. Корегування дози тоцилізумабу не потрібно.

Показання для застосування.

Тоцилізумаб використовують для лікування ревматоїдного артриту із середнім чи високим ступенем активності у дорослих як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з метотрексатом (МТ) та/або з іншими захворювання-модифікуючими протизапальними препаратами (ЗМПП). Тоцилізумаб гальмує прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну функцію.

Спосіб застосування та дози.

Тоцилізумаб вводять 8 мг/кг, 1 раз на 4 тижні внутрішньовенно крапельно протягом щонайменше 1 год. Актемра розводиться спеціалістом до 100 мл стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду в асептичних умовах. Приготування розчину

- Розрахувати кількість препарату, необхідну для введення пацієнту (з розрахунку 0,4 мл
- на 1 кг маси тіла (0,4 мл/кг)) 2. З інфузійного флакону (пакету), який містить 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду (розчин повинен бути стерильним і апірогенним), в асептичних умовах відібрати одноразовим стерильним шприцом кількість 0,9% розчину натрію хлориду, рівну розрахунковій для введення кількості препарату Актемра.
- другим одноразовим стерильним шприцом в асептичних умовах з

флакону з препаратом Актемра відібрати розраховану кількість препарату і ввести його в інфузійний флакон (пакет) з 0,9% розчином натрію хлориду; в результаті об'єм приготовленого розчину повинен бути рівним 100 мл.

- Для перемішування обережно перевертають флакон (пакет) для запобігання піноутворення.
- Перед введенням необхідно оглянути отриманий розчин на предмет відсутності сторонніх частин чи зміни забарвлення.

Необхідно вводити лише прозорі чи опалесцентні безбарвні чи світло-жовті розчини без видимих сторонніх домішок.

У осіб з масою тіла більше 100 кг, доза на одну інфузію не повинна перевищувати 800 мг.

Правила зберігання розчину

Приготовлений інфузійний розчин Актемри фізично та хімічно стабільний в 0,9% розчині натрію хлориду протягом 24 год при температурі 30°C. З мікробіологічної точки зору приготовлений розчин потрібно використати негайно. Якщо препарат не використовується відразу, то час та умови зберігання приготовленого розчину є під відповідальністю споживача та не повинні перевищувати 24 год при температурі від 2°C до 8°C і лише у тому випадку, якщо приготування розчину проводилось в контрольованих та валідованих асептичних умовах. Рекомендації щодо корекції дози при зміні лабораторних показників (див. розділ «Побічна дія»)

Дозування в особливих випадках.

Діти: ефективність та безпечність застосування тоцилізумабу не встановлені.

Пацієнти похилого віку: корегування дози не потребується у пацієнтів похилого віку (≥ 65 років).

Пацієнти з ураженням нирок: корегування дози не потребується у

пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеню. Застосування тоцилізумабу у пацієнтів з нирковою недостатністю середнього та важкого ступеню тяжкості не вивчалось.

Пацієнти з ураженням печінки: ефективність та безпечність застосування тоцилізумабу не встановлені.

Побічна дія.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), рідко ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$).

Інфекції: дуже часто - інфекції верхніх дихальних шляхів; часто - флегмони, інфекції викликані Herpes simplex 1 та Herpes zoster; рідко - дивертикуліт.

-Порушення шлунково-кишкового тракту: часто - виразки ротової порожнини, гастрит біль в животі; рідко - стоматит, виразка шлунку.

-Зміни шкіри та її похідних: часто - висип, свербіж, кропив'янка.

-Порушення центральної та периферичної нервової системи: часто - головний біль, запаморочення.

-Серцево-судинні порушення: часто - гіпертензія.

-Порушення дихальної системи: часто - кашель, задишка.

-Порушення зору: кон'юнктивіт.

-Порушення сечової системи: рідко - нефролітіаз.

-Ендокринні порушення: рідко - гіпотиреоз.

-Організм в цілому та реакції в місці введення: часто - периферичні набряки; рідко - реакції гіперчутливості.

Зміна лабораторних показників: часто - лейкопенія, нейтропенія, гіперхолестеринемія, підвищення печінкових трансаміназ, збільшення маси тіла; рідко - гіпертригліцеридемія, підвищення загального білірубіну.

Нижче представлена додаткова інформація щодо окремих небажаних реакціям.

Інфекції: за даними контрольованих досліджень частота інфекцій

при введенні тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПП становила 127 випадків на 100 пацієнто-років у порівнянні з 112 випадками на 100 пацієнто-років в групі пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з ЗМПП. Серед всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, загальна частота інфекцій становила 108 на 100 пацієнто-років.

За даними контрольованих клінічних досліджень тривалістю 6 місяців частота серйозних інфекцій (бактеріальних, вірусних та грибкових) в групі пацієнтів, які отримували Актемру в дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПП, становила 5,3 випадки на 100 пацієнто-років у порівнянні з 3,9 випадка на 100 пацієнто-років в групі пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з ЗМПП. При монотерапії Актемрою частота серйозних інфекцій становила 3,6 випадків на 100 пацієнто-років у порівнянні з монотерапією метотрексатом

(1,5 випадків на 100 пацієнто-років). Серед всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, загальна частота серйозних інфекцій становила 4,7 на 100 пацієнто-років. Реєструвались наступні серйозні інфекційні захворювання, деякі з фатальним наслідком: пневмонія, флегмона, інфекції, викликані Herpes zoster, гастроентерит, дивертикуліт, сепсис, бактеріальний артрит. Повідомлялись випадки виникнення опортуністичних інфекцій.

Перфорації шлунково-кишкового тракту (ШКТ): під час проведення контрольованих досліджень тривалістю 6 місяців в групі пацієнтів, які отримували Актемру, загальна частота перфорації ШКТ становила 0,26 подій на 100 пацієнто-років. Серед всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, загальна частота перфорації ШКТ становила 0,28 подій на 100 пацієнто-років. В основному випадки перфорації ШКТ повідомлялись як ускладнення дивертикуліту, і включали розлитий гнійний перитоніт, перфорацію нижніх відділів ШКТ, фістулу і абсцес.

Небажані реакції, пов'язані з введенням препарату (окремі реакції, які виникають під час введення препарату чи протягом 24 годин після введення), були виявлені у 6,9% пацієнтів, які отримували 8 мг/кг

Актемри в комбінації з ЗМПП та 5,1% пацієнтів отримували плацебо+ЗМПП. Небажаними реакціями, які відмічались під час введення препарату, в основному були епізоди підвищення артеріального тиску.

Небажаними реакціями, які спостерігались протягом 24 годин після закінчення введення препарату були головний біль і реакції з боку шкіри (висип, кропив'янка). Ці реакції не призводили до обмеження терапії.

Частота анафілаксії (у 6 з 3778 пацієнтів) була в декілька разів вищою у пацієнтів, які отримували препарат в дозі 4 мг/кг, ніж у пацієнтів, які отримували препарат в дозі 8 мг/кг. В контрольованих і відкритих клінічних дослідженнях клінічно значимі реакції гіперчутливості, зумовлені введенням Актемри, та які вимагали припинення лікування, спостерігались у 13 з 3778 пацієнтів (0,3%). В основному, вказані реакції спостерігались в період між другою та п'ятою інфузією Актемри.

Імуногенність: у 46 пацієнтів (1,6%) визначались антитіла до тоцилізумабу, 5 із яких асоціювались з клінічно значимими реакціями гіперчутливості, які призвели до передчасного припинення лікування. У 30 пацієнтів (1,1%), у яких з'являлись нейтралізуючі антитіла.

Гематологічні порушення: зменшення числа нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ було відмічене у 3,4% пацієнтів, яким Актемру вводили в дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПП, у порівнянні з менше ніж 0,1% пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з ЗМПП. Приблизно в половині випадків зниження АЧН нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ виникало в межах 8 тижнів після початку лікування. Зменшення числа нейтрофілів нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$ повідомлялось у 0,3% пацієнтів, які отримували Актемру в дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПП. Чіткого зв'язку між зменшенням числа нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ і розвитком серйозних інфекційних захворювань не спостерігалось. Зниження числа тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$ спостерігалось у 1,7% пацієнтів, які отримували Актемру в дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПП, у порівнянні з менше ніж 1% пацієнтів, які

отримували плацебо в комбінації з ЗМПП. Ці зміни не супроводжувались розвитком епізодів кровотеч. У всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, та у всіх пацієнтів контрольної групи характер та частота зменшення числа нейтрофілів/числа тромбоцитів були такими ж, як контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю 6 місяців.

Підвищення активності печінкових трансаміназ: транзиторне підвищення активності АлТ/АсТ (перевищення ВГН більше ніж в 3 рази) спостерігалось у 2,1% пацієнтів, які отримували Актемру в дозі 8 мг/кг, і у 4,9% пацієнтів, які отримували метотрексат. Ці зміни виникли у 6,5% пацієнтів, які отримували Актемру в дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПП, і у 1,5% пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з ЗМПП.

Додавання до монотерапії тоцилізумабом препаратів, які мають потенційно гепатотоксичну дію (наприклад, МТ), приводило до збільшення частоти випадків підвищення активності трансаміназ. Підвищення активності АлТ/АсТ, яке перевищує ВГН більше ніж в 5 разів, спостерігалось у 0,7% пацієнтів, які отримували монотерапію Актемою, і у 1,4% пацієнтів, які отримували Актемру в комбінації з ЗМПП. При цьому більшість пацієнтів припинили терапію Актемою. Підвищення активності печінкових трансаміназ не супроводжувалось клінічно значимим підвищенням рівня прямого білірубіну, а також клінічними проявами гепатиту чи печінкової недостатності.

У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг, частота підвищення рівня непрямого білірубіну вище верхньої границі норми становила 6,2%.

У всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, та у всіх пацієнтів контрольної групи характер та частота підвищення рівня АлТ/АсТ були такими ж, як контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю 6 місяців. Зміна показників ліпідного обміну: під час проведення контрольованих досліджень тривалістю 6 місяців при терапії Актемою спостерігалось підвищення показників ліпідного обміну (загального холестерину,

тригліцеридів, ЛПНЩ). Стійке підвищення показника загального холестерину $>6,2$ ммоль/л (240 мг/дл) спостерігалось у 24% пацієнтів, а стійке підвищення показника ЛПНЩ $\geq 4,1$ ммоль/л - у 15% пацієнтів. У більшості пацієнтів індекс атерогенності не збільшувався, а підвищення рівня загального холестерину ефективно коригувалося гіполіпідемічними препаратами.

У всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, та у всіх пацієнтів контрольної групи характер та частота підвищення рівня ліпідів були такими ж, як контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю 6 місяців.

Протипоказання до застосування.

У разі гіперчутливість до тоцилізумабу або будь-якого іншого компонента препарату.

Передозування. Дані про передозування Актемри обмежені. Одного разу при випадковому передозуванні препарату в дозі 40 мг/кг у пацієнта з множинною мієломою не було відмічено небажаних реакцій. Не відмічалось також серйозних небажаних реакцій у здорових добровольців, які отримували одноразово Актемру в дозі до 28 мг/кг, хоча спостерігалась нейтропенія, що мала вплив на зниження дози. Особливості застосування.

Інфекції: не слід починати лікування Актемрою пацієнтам з активними інфекційними захворюваннями. При розвитку серйозних інфекцій терапію Актемрою слід припинити до усунення інфекції. Слід дотримуватись обережності при використанні Актемри у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями в анамнезі, а також при супутніх захворюваннях, що сприяють розвитку інфекцій (дивертикуліт, цукровий діабет та ін.). При лікуванні Актемрою існує ризик розвитку серйозних інфекційних захворювань (пневмонія, флегмона, Herpes zoster, гастроентерит, дивертикуліт, сепсис, бактеріальний артрит). Рідко серйозні інфекції призводили до летального наслідку. Зареєстровані одиничні випадки розвитку умовно патогенних інфекцій, чутливих до терапії

(пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* і *Mycobacterium avium*). Слід бути особливо обережним з метою раннього виявлення серйозних інфекційних захворювань у пацієнтів з РА, що отримують біологічні препарати, так як ознаки чи симптоми гострого запалення можуть бути стертими через пригнічення реакції гострої фази. Пацієнтів необхідно проінформувати про негайне звернення до лікаря при будь-яких симптомах, які свідчать про прояв інфекції, з метою своєчасної діагностики та призначення необхідного лікування. Ускладнення дивертикуліту: були повідомлені випадки перфорації дивертикулу як ускладнення дивертикуліту. Тоцилізумаб слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з виразковим ураженням органів ШКТ чи дивертикулітом в анамнезі. Пацієнти з ознаками, які потенційно вказують на ускладнений дивертикуліт (біль в животі) повинні бути негайно обстежені з метою раннього виявлення перфорації ШКТ. Туберкульоз: перед призначенням Актемри, як і при призначенні інших біологічних препаратів для лікування РА, необхідно провести попереднє обстеження пацієнтів на наявність латентного туберкульозу. При виявленні латентного туберкульозу необхідно провести стандартний курс антимікобактеріальної терапії перед початком лікування Актемою. Імунізація: не слід проводити імунізацію живими та живими ослабленими вакцинами одночасно з лікуванням Актемою, так як безпечність подібного поєднання не встановлена. Відсутні дані про вторинну передачу інфекції від пацієнтів, що отримують живі вакцини, до пацієнтів, що отримують тоцилізумаб.

Реактивація вірусних інфекцій: при застосуванні біологічних препаратів було повідомлено про реактивацію вірусних інфекцій (наприклад, вірусу гепатиту В). В клінічні дослідження тоцилізумабу пацієнти з позитивними результатами скринінгу на вірусний гепатит не були включені.

Інфузійні реакції: при введенні препарату в деяких випадках спостерігалися інфузійні реакції (окремі явища, що виникали під час

інфузії або протягом 24 год після). Під час інфузії спостерігались головним чином епізоди підвищення артеріального тиску, а протягом 24 год - шкіряні реакції (висип, кропив'янка). Ці ефекти не призводили до обмеження лікування. Частота анафілаксії була в кілька разів вищою при застосуванні тоцилізумабу в дозі 4 мг/кг у порівнянні з дозою 8 мг/кг. Клінічно значимі реакції гіперчутливості, асоційовані із тоцилізумабом, і які вимагали припинення лікування, спостерігались у 0,3%. Такі реакції спостерігались, як правило, під час другої - п'ятої інфузії Актемри. Під час застосування Актемри повинні бути доступні препарати для негайного використання для лікування анафілактичних реакцій.

Активні захворювання та ураження печінки: терапія Актемою, особливо одночасно з метотрексатом, може бути асоційована з підвищенням рівня печінкових трансаміназ, тому слід бути обережним з пацієнтами з активними захворюваннями печінки або з печінковою недостатністю.

Демієлінізуючі захворювання: лікарям необхідно бути уважним на предмет симптомів, які потенційно свідчать про виникнення демієлінізуючого захворювання. Роль тоцилізумабу у виникненні демієлінізації центральних відділів нервової системи на сьогодні невідома.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 2 - 8⁰С в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Неможна заморожувати!

Термін придатності. 2,5 роки. Умови відпуску. За рецептом.

Форма випуску. По 80 мг/4 мл, 200 мг/10 мл або 400 мг/20 мл у флаконі №1 або 4 флакона в картонній коробці.

РОЗДІЛ 2. БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Близько 90% захворювань супроводжуються болем. За даними різних досліджень до 64 % населення періодично відчувають біль, а від 7,6 до 45% страждають рецидивуючим або хронічним болем. Серед больових синдромів лідируюче положення займають біль в попереку і суглобово-м'язові больові синдроми. Виділяють транзиторний біль, який в більшості випадків не вимагає активного медичного втручання, гострий біль, який за часом співпадає з ним, і хронічний біль, що продовжується після зникнення локальних патологічних змін. До хронічних болів можна віднести і больові синдроми, які повторюються. Справа, проте, полягає не стільки в тимчасових відмінностях, скільки в нейрофізіологічних, психологічних і клінічних особливостях болю, що якісно розрізняються. Головне у тому, що гострий біль – завжди симптом, а хронічний біль іноді стає самостійною хворобою, у формуванні якої можуть брати участь як суб'єктивні психологічні особливості пацієнта, так і неадекватна тактика лікування гострого болю.

Механізми хронічного болю залежно від переважної ролі в її генезі різних відділів нервової системи розділяють на периферичні, центральні, об'єднані (периферичні і центральні) і психологічні. Під периферичними механізмами розуміють постійне подразнення ноцирецепторів внутрішніх органів, судин, кістково-м'язової системи, самих нервів (ноцицептори *perve nervorum*) і ін. В цих випадках усунення причини – ефективна терапія ішемічного запального процесу, артропатичного синдрому та ін., а також місцева анестезія, - призводить до позбавлення від болю. Поєднаний механізм разом з периферичним компонентом припускає пов'язану з ним (та/або ним обумовлену) дисфункцію центральних ноцицептивних і антиноцицептивних систем спинального і церебрального рівня. Тривалий біль периферичного походження може бути причиною дисфункції центральних механізмів, що обумовлює необхідність в максимально ефективному усуненні периферичного болю.

Ноцицептивна аферентація може виходити з пошкодженого фіброзного

кільця, м'язів, суглобів, зв'язок і нервових корінців, внаслідок чого відбувається викид альгогенних сполук (іони водню і калію, серотонін, гістамін, простагландини, брадикінін, субстанція Р) в міжклітинну рідину, що оточує ноцицептори. Ці речовини виконують ключову роль у формуванні болю, обумовленого пошкодженням, ішемією і запаленням. Підвищення чутливості первинного ноцицептора в ураженій периферичній тканині приводить до зміни активності нейронів, що посиляють імпульс в спинний мозок і ЦНС, проте необхідно підкреслити, що в осередку запалення може генералізуватися спонтанна електрична активність, що обумовлює стійкий больовий синдром. Сильним індуктором больової чутливості є прозапальні медіатори: брадикініни, гістамін, нейрокініни, простагландини, які зазвичай знаходяться у вогнищі запалення. Простагландини самі по собі не є модераторами болю, вони лише підвищують чутливість ноцицепторів до різних стимулів, а їх накопичення корелює з інтенсивністю запалення і гіпералгезією. Простагландини ніби опосередкують залучення «сплячих» ноцицепторів в процес формування вторинної запальної гіпералгезії і периферичної сенситизації. Особливе значення в цьому процесі відводиться циклооксигеназі-2 (ЦОГ-2), що бере участь в перетворенні арахідонової кислоти в прозапальні простагландини. ЦОГ-2 може індукуватися і в спинному мозку після розвитку периферичного запалення.

У клінічній практиці найчастіше зустрічаються рефлекторні больові синдроми, обумовлені активним залученням м'язового компоненту як відповідь на больову імпульсацію у формі м'язово-тонічного або міофасціального больового синдрому, який вважається одним з найпоширеніших патологічних станів, що проявляються болем. За даними різних авторів, від 30 до 85 % населення страждають міофасціальним больовим синдромом різного ступеня вираженості. Епізоди міофасціальних болів іноді тривають до 12 місяців.

Міофасціальний больовий синдром - хронічний больовий синдром, при якому в різних частинах тіла виникає локальний або сегментарний біль.

Патогномонічною ознакою його є наявність міофасціальних точок-тригерів, які є локальною зоною виключно високої чутливості, розташованих зазвичай в межах «тугого» тяжа м'яза. Стимуляція точок тригерів викликає біль у віддаленому від тиску, але в певному місці. Крім локального і відображеного болю при такому натисканні пацієнт мимовільно намагається усунути подразнювач - симптом стрибку, що викликав біль і який є характерною ознакою міофасциального больового синдрому. Вважається, що точки тригерів формуються внаслідок мікротравматизації задіяних м'язів у вигляді їх тривалого ексцентричного скорочення. Крім болю міофасціальний больовий синдром часто супроводжують напруженість м'язів, що обумовлюється м'язовою стомлюваністю і підсилює функціональні порушення, які виникають при цьому захворюванні та ускладнює його лікування. Зміни функціонального стану м'язів часто супроводжуються психологічними і поведінковими порушеннями (частіше депресією).

Пошкодження м'язової тканини ініціює декілька процесів, які закінчуються збільшенням концентрації в тканині біологічно активних запальних субстанцій. По-перше, калій з пошкоджених волокон м'язів потрапляє в інтерстиційну рідину і деполяризує нервові закінчення і волокна. По-друге, екстравазація крові з пошкоджених судин веде до вивільнення серотоніну з тромбоцитів та брадикініну з плазмових білків.

Значно рідше біль має біомеханічний або неврогенний характер.

Характеристики болю і їх зв'язок з ревматичними захворюваннями

Характеристика болю	Тривалість	Прогноз	Захворювання-прототип
Гострий біль	Години/дні	Часто добрий	Гострий подагричний артрит
Хронічний незлоякісний біль	Місяці/роки	Часто поганий	Хронічні запальні захворювання суглобів
Хронічний злоякісний біль	Непередбачуваний	Поганий	Метастази

Таким чином, болі при ревматичних захворюваннях не піддаються однозначному патофізіологічному підрозділу і пов'язані з багатьма

причинами і механізмами.

Інтенсивність болю - центральний компонент практично всіх сучасних індексів, що використовуються для оцінки стану пацієнтів і ефективності лікування.

Відмінності між «запальними» і «механічними» болями представлені в таблиці 15.

Таблиця 15

Відмінності між «запальними» і «механічними» болями в суглобах

Ознака	Запальна (РА, спондилоартропатії)	Механічна (остеоартроз)
Вранішня скутість	> 1 години	<30 хвилин
Вплив руху на інтенсивність болю	↓	↑
Впливи спокою на інтенсивність болю	↑	↓
Симетричність	+	-
Ознаки локального запалення	+	+/-
Зовнішньо-суглобні прояви	+	-

Найчастіші причини болю при ревматичних захворюваннях представлені нижче:

Причина	Локалізація болю		
	Верхні кінцівки	Нижні кінцівки	Спина
Остеоартроз	+	+	+
Тендиніт	+		
Бурсит	+	+	
Ревматоїдний артрит	+	+	
Інші артрити	+	+	
Тунельні синдроми	+		
Шийна радикулопатія	+		+
Периферична нейропатія	+	+	
Альгодистрофія	+		
Фіброміалгія	+	+	+
Міофасціальні болі	+		+
Ревматична поліміалгія	+		+
Капсуліт	+ (плечовий пояс)		
Пухлина Пенкоста	±		
Аваскулярний некроз		+	
Варикозне розширення вен		+	
Захворювання хребта		+	+
Остеопоретичні переломи			+
Оперізувальний лишай			+
Іррадіюючі болі			
Шийна радикулопатія, НИМ, аневризма аорти, захворювання стравоходу, плеврит/перикардит,	+		+
	(плечовий пояс)		(верхня частина)

холецистит			
Простатит, уретрит, панкреатит, пієлонефрит			+ (нижня частина)

Причини болі при остеоартрозі

Тканина	Механізм болю
Субхондральна кістка	Медулярна гіпертензія, мікропереломи, запалення
Остеофіти	Розтягнення нервових закінчень в периостіумі
Зв'язки	Розтягнення
Ентезити	Запалення
Суглобова капсула	Запалення, розтягнення
Навколосуглобові м'язи	Спазм
Синовіальна оболонка	Запалення

Лікування болі включає в себе застосування чотирьох основних класів препаратів: опіатів, нестероїдних протизапальних засобів, простих і комбінованих анальгетиків (табл. 16).

Таблиця 16

Групи лікарських засобів, що пригнічують розвиток болю при ревматичних захворюваннях

Групи ЛЗ	Найчастіші патології
Основні	
НПЗП	Остеоартроз, РА, спондилоартропатії, подагричний артрит і інші захворювання опорно-рухового апарату
Інгібітори ЦОГ-2	Те ж
НПЗП+ мізопростол	Остеоартроз
«Прості» анальгетики (ацетаминофен)	Остеоартроз
Синтетичні анальгетики центральної дії (трамадол)	Остеоартроз, фіброміалгія «судинні» болі
Допоміжні	
Синтетичний кальцитонін лосося (мікальцин)	Остеопоротичні переломи
Антидепресанти	Фіброміалгія, Остеоартроз, можливе РА
Глюкокортикоїди локально	Запальні захворювання суглобів, остеоартроз, подагричний артрит
Глюкокортикоїди системно	Ревматична поліміалгія, запальні міопатії, подагричний артрит
Колхіцин	Подагричний артрит
Міорелаксанти центральної дії (толперизон, тизанідин)	Остеохондроз, спондильоз, спондилоартроз і інші захворювання опорно-рухового апарату
«Хворобо-модифікуючі» ЛЗ (хондроїтини і глюкозаміни)	Остеоартроз

Проте, враховуючи, що біль є біологічно корисним сигналом і наслідком пошкодження тканин з розвитком в них запального процесу,

доцільно в першу чергу діяти на локальний патологічний процес.

Хронічний характер болю змушує приймати засоби, що пригнічують їх розвиток, безперервно, практично впродовж всього життя. Крім того, серед пацієнтів з ревматичними захворюваннями багато немолодих, і це вимагає ретельної оцінки не тільки ефективності, але і безпеки медикаментозного лікування больових синдромів.

ЛЗ вибору в переважній більшості випадків є НПЗП. Лікування завжди слід починати з призначення найбезпечніших препаратів (ібупрофен, кетопрофен, диклофенак) в мінімально ефективній дозі (ПЕ мають дозозалежний характер). У немолодих хворих і у пацієнтів з факторами ризику ПЕ доцільно починати лікування з мелоксикаму і особливо з целекоксибу або диклофенаку/мізопростолу. Альтернативні шляхи введення НПЗП парентеральний, ректальний) не запобігають гастроентерологічним і іншим ПЕ. Певною ефективністю за відсутності токсичності володіє місцева терапія НПЗП (мазі, креми, гелі).

Вибір НПЗП переважно залежить від їх токсичності, особливо відносно ШКТ.

«Шкала безпеки» НПЗП

ЛЗ	Ефекти
Найбезпечніші	
Мелоксикам	Зберігають достатню анальгетичну активність
Німесулід	
Целекоксиб	
Відносно безпечні	
Диклофенак	Короткий період напіввиведення (швидке всмоктування і швидке виділення).
Ібупрофен	Не піддаються кумуляції при порушенні процесів метаболізму у немолодих пацієнтів
Кетопрофен	
Напроксен	
Менш безпечні (обмежити застосування)	
Індометацин	Високий ризик ПЕ і лікарських взаємодій. Застосування обмежити купіруванням гострого нападу подагри і лікуванням хронічних болів в спині спондилоартропатіях у осіб молодого віку без факторів ризику ПЕ
Піроксикам	
Небажано застосовувати	

Кеторолак	
Повністю виключити	
Фенілбутазон	Важкі ПЕ (затримка рідини, агранулоцитоз)

Остеоартроз і інші захворювання опорно-рухового апарату.

При остеоартрозі дозу НПЗП можна зменшити шляхом призначення парацетамолу, трамадолу або хондроїтин сульфату і глюкозамін сульфату. У перші декілька днів трамадол слід застосовувати в низькій дозі (50 мг/добу), що покращує його переносимість. Проте, приймаючи до уваги сучасну ситуацію на фармацевтичному ринку, слід зауважити, що призначення трамадолу в практиці лікаря є дуже обмеженим внаслідок частого зловживання цим препаратом. Хондроїтин сульфат і глюкозамін сульфат володіють анальгетичною активністю при остеоартрозі, порівняно з ефектом "анальгетичних" доз НПЗП і можливо, володіють хондропротективним ефектом. Анальгетичний ефект таких препаратів зберігається протягом декількох місяців після припинення лікування. Дуже добре переносяться, не викликають ПЕ, характерних для НПЗП. Слід зауважити, що дуже невеликий перелік препаратів має доказову базу ефективності (як анальгетичної, так і в якості «хондропротектору»), тому лікарю, призначаючи той чи інший препарат, слід опиратися лише на офіційні рекомендації (клінічні протоколи надання медичної допомоги).

Пацієнтам з остеопорозом, хронічними болями в хребті і при поєднанні остеопорозу і остеоартрозу показана патогенетична терапія (див. главу «Остеопороз»). В якості допоміжних лікарських речовин можна використовувати весь арсенал НПЗП.

Монотерапію парацетамолом раніше рекомендували при остеоартрозі з мінімальними або помірними непостійними болями в суглобах. Проте сучасні дослідження встановили той факт, що ефективність парацетамолу значно перебільшена. Тому в перспективі цей препарат поступиться іншим, більш ефективним та безпечним лікам.

Для контролю болю при остеоартрозі (особливо за наявності депресії) як

допоміжна терапія можливе призначення антидепресантів. Флюоксетин володіють певною анальгетичною активністю, яка може бути обумовлена пригніченням синтезу медіаторів болю і запалення – ПгЕ₂ і оксиду азоту.

Для усунення болів, пов'язаних з підвищенням м'язового тону, при остеоартрозі, спондилоартрозі, грижі міжхребетного диска і інших захворюваннях опорно-рухового апарату в комплексну терапію доцільно включати центральні міорелаксанти:

Тізанидин всередину по 2-4 мг 3-4 р/добу.

Толперизон всередину 50-150 мг 3 р/добу.

Толперизон в/м 100 мг 2 р/добу.

Толперизон володіє комплексним механізмом дії, що обумовлює його ефективність як при гострих, так і хронічних болях. Клінічно це виявляється прискоренням регресу болю і м'язової напруги і поліпшенням рухливості хребта, зокрема при больових м'язово-тонічних синдромах, резистентних до іншої терапії. Препарат добре переноситься, рідко викликає ПЕ.

При РА дозу НПЗП можна зменшити шляхом призначення низьких доз ГК. Для контролю болю при РА як допоміжна терапія можливе призначення антидепресантів.

Основними засобами для лікування фіброміалгії є антидепресанти і трамадол.

При гострих болях, викликаних подагричним артритом, використовують колхіцин, який швидко зменшує інтенсивність болів, якщо призначається в перший годинник від початку нападу подагри.

РОЗДІЛ 3. ФАРМАКОТЕРАПІЯ ОКРЕМИХ НОЗОЛОГІЙ

3.1. Гостра ревматична лихоманка та ревматична хвороба серця

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) – системне запальне захворювання сполучної тканини, з переважним ураженням серця, спричинене β -гемолітичним стрептококом групи А (БГСА), пов'язане з розвитком аутоімунної відповіді на епітопи стрептококу та перехресної реактивності зі схожими епітопами тканин людини (в шкірі, серці, суглобах, мозку).

Ревматична хвороба серця – захворювання, що характеризується ураженням серцевих клапанів у вигляді запального крайового фіброзу клапанних стулок або пороку серця (недостатність та/або стеноз), що сформувалися після перенесеної ГРЛ.

Епідеміологія. У переважній більшості випадків ГРЛ розвивається у дітей і підлітків (7-15 років), рідше - у молодих людей (до 23 років). Частота «сімейного» ревматизму в 6 разів більше, ніж в популяції. ГРЛ асоціюється з носіями HLA-A2, - B2, - D35, - DRS, - DR7.

Етіологія та патогенез.

ГРЛ розвивається після перенесеної ангіни або фарингіту, викликаних "ревматогенами" штамами БГСА (M1, M3, M5, M18, M24), для яких характерна висока контагіозність. Фактори, що збільшують ризик захворювання: молекулярна мімікрія, порушення кліткового та гуморального імунітету, генетична схильність, носій В-лімфоцитарного антигену D8/17.

В основі патогенезу ГРЛ лежать аутоімунні реакції в організмі у відповідь на антигени β -гемолітичного стрептококу, а також перехресна реакція зі схожим аутоантигенами різноманітних тканин людини (цей феномен має назву молекулярна мімікрія). Стрептококи типу M 3, M 5, M 18 мають епітопи, що створюють імунізуючий ефект та спричинюють розвиток патологічних реакцій. Різноманітні речовини, які синтезуються стрептококами, зчиняють ту чи іншу патологічну дію на організм. (див. табл.17).

Речовини, які синтезуються стрептококами та види уражень тканин

Речовина	Вид ураження
Гіалуронідаза	Спричинює деполімерізацію гіалуронової кислоти
Гіалуронова кислота капсули	Інгібує фагоцитарну активність нейтрофілів
Стрептолізін O	Вражає мембрани лізосом, провокує запальну реакцію, має кардіотоксичний ефект
Стрептолізін S	Вражає мембрани лізосом, в експерименті провокує артрит
Стрептокіназа	Активує кінінову систему
М-протеїн	Фактор вірулентності, індукує аутоімунітет

Токсини стрептококу спричинюють запалення сполучної тканини. Вивільняються антитіла до антигенних компонентів сполучної тканини - структурним глікопротеїнам, протеогліканам, антифосфоліпідні антитіла. З'являються імунні комплекси. Порушується функція тканинних базофілів, після їх підсиленої дегрануляції в сполучну тканину та кров виділяються медіатори запалення: гістамін, серотонін, брадікініни. В патогенезі ГРЛ активну роль відіграють моноцити/макрофаги, лімфоцити. Загалом запальний процес в сполучній тканині при ГРЛ має 4 стадії: мукоїдний набряк (зворотній процес), фібриноїдний некроз, формування специфічних ревматичних гранульом, стадія некрозу. Всі стадії, окрім першої, незворотні. Це мають враховувати лікарі, намагаючись найбільш ефективно та швидко встановити діагноз та розпочати терапію.

Розвиток ГРЛ визначається: прямим токсичним ушкодженням міокарда "кардіотропними" БГСА-ферментами, а також імунною відповіддю на БГСА-антигени, що приводить до синтезу протистрептококових антитіл, що перехресно реагують із антигенами тканин людини ("феномен молекулярної мімікрії").

Клінічні ознаки й симптоми.

Клініка ГРЛ головним чином формується з уражень, що лягли в основу п'яти великих діагностичних критеріїв: артрит, кардит, хорея, кільцевидна еритема, ревматоїдні вузлики. Не обов'язково мають бути всі приведені симптоми, але вони є основою для діагностики ГРЛ. Крім того, існують додаткові клінічні симптоми: лихоманка, артралгія, абдомінальний синдром, серозіти.

Ураження суглобів проявляється ревматичним поліартритом. Дуже часто він є провідним симптомом першої атаки ГРЛ. Найбільше часто уражуються колінні, гомілковоступневі, ліктьові суглоби, при цьому: болі в суглобах нерідко настільки виражені, що приводять до істотного порушення рухливості або навіть повної нерухомості; болю, який супроводжується припухлістю суглобів за рахунок синовіту та ураження періартикулярних тканин, а іноді почервонінням шкірних покривів над суглобами; в 10-15% випадків виявляються поліартралгії, які на відміну від артриту не супроводжуються обмеженням рухів, хворобливістю при пальпації й інших симптомах запалення. Ревматичному поліартриту властива доброякісність, летучість запальних поразок зі змінним, часто симетричним, залученням суглобів і повною регресією запальних змін у них протягом 2-3 тижнів. Сучасна протизапальна терапія здатна скоротити цей строк до декількох днів або навіть годин. Переважною формою поразки в сучасних умовах вважається швидкоминучий олігоартрит і рідше – моноартрит. Ревматичний артрит, як правило, сполучається з ревмокардитом і рідше (приблизно в 15% хворих) протікає ізольовано.

Ураження серця проявляється ревмокардитом - головний синдром ГРЛ (90-95% випадків), що визначає перебіг захворювання і його результат. Прояву ревмокардиту: вальвуліт (основне), міокардит та/або перикардит. Одним з важливих критеріїв ревмокардиту, особливо вперше виявленого, є позитивна динаміка клінічних симптомів під впливом протиревматичної

терапії.

Клінічні симптоми ревматичного міо- і перикардиту зустрічаються з різною частотою й ступенем виразності та включають: задишку; тахікардію; глухість серцевих тонів; нестійкий шум тертя перикарда; порушення ритму та провідності на ЕКГ. При відсутності вальвуліту ревматичну природу міокардиту та/або перикардиту варто трактувати з великою обережністю.

Ревматична вада серця (РВС) формується як результат ревмокардиту. Переважають ізольовані РВС такі як мітральна недостатність (найчастіше); недостатність аортального клапана; мітральний стеноз; мітрально-аортальна вада. Максимальна частота формування РВС (75%) спостерігається протягом 3 років від початку хвороби.

Ураження ЦНС характеризується малою хореєю – типовий прояв ГРЛ (6-30% випадків), пов'язане із залученням у патологічний процес різних структур мозку (смугасте тіло, субталамічні ядра та мозочок). Частіше уражаються дівчата. Основні клінічні прояви - пентада синдромів, що спостерігаються в різних сполученнях зі ступенем виразності: хореїчні гіперкінези; м'язова гіпотонія (іноді - аж до дряблості м'язів з імітацією паралічів); статокордипаційні порушення; судинна дистонія; психопатологічні явища. Як правило, хорея сполучається з іншими клінічними синдромами ГРЛ (кардит, поліартрит), але в 5-7% хворих вона може бути єдиною ознакою захворювання.

Ураження шкіри проявляється у вигляді кільцеподібної (анулярної) еритеми і зустрічається в 4-17% випадків. Являє собою блідо-рожеві кільцеподібні висипання з переважною локалізацією на тулубі й проксимальних відділах кінцівок (але не на обличчі!). Висипання не супроводжуються сверблячкою, не піднімаються над рівнем шкіри, бліднуть при натисненні, не залишають після себе пігментації, лущення, атрофічних змін.

Підшкірні ревматичні вузлики уявляють собою дрібні утворення, розташовані в периартикулярних тканинах у місць прикріплення сухожиль,

над кістковими виступами в області колінних і ліктьових суглобів, потиличної кістки. Ревматичні вузлики зустрічаються тільки в дітей (1-3%), звичайно під час першої атаки ГРЛ і зникають через 2-4 тижні від початку хвороби, без наслідків.

Ураження серозних оболонок у вигляді плевриту зустрічається вкрай рідко, а у дітей має місце абдомінальний синдром, пов'язаний із залученням очеревини.

Гострота початкової стадії ГРЛ залежить від віку хворих. В **дитячому віці** більш ніж у половині випадків через 2-3 тижні після ангіни раптово температура підвищується до фебрильної, з'являються симетричні мігруючі болі у великих суглобах (найчастіше колінних) і ознаки кардиту (перикардіальні болі, задишка, серцебиття та ін.). Також гостро, по типу "спалаху", ГРЛ розвивається у **школярів середнього віку**, які перенесли епідемічну БГСА - ангіну. В інших дітей спостерігається моносиндромний плин з перевагою ознак артриту або кардиту або (рідко) хореї. **Для підлітків і молодих людей** характерно поступовий початок: після стихання клінічних проявів ангіни з'являються субфебрильна температура, артралгії у великих суглобах або помірні ознаки кардиту. Виключення становлять солдати-новобранці, які перенесли епідемічну БГСА-ангіну, у них спостерігається гострий розвиток захворювання.

Повторна атака (рецидив) ГРЛ провокується БГСА-інфекцією і проявляється переважно розвитком кардиту.

Лабораторні зміни.

При гострому початку хвороби вже в перші дні спостерігаються збільшення ШОЕ і позитивний СРБ, які часто зберігаються протягом тривалого часу після зникнення клінічних ознак ГРЛ. Інколи визначають серомукоїд, а також виявляється диспротеїнемія (знижується кількість альбумінів, підвищується рівень глобулінів, переважно, за рахунок гама-глобулінів). Крім того, патогномонічними є серологічні ознаки: підвищений

титр АСЛ-О, а також рівень анти-ДНК-ази, антистрептогіалорунідази, що пов'язано з циркуляцією збудника в крові. Також спостерігається збільшення Ig A, M, G, циркулюючих імунних комплексів.

При бактеріологічному дослідженні мазка із зіву виявляють БГСА. Позитивні результати мікробіологічних досліджень не дозволяють диференціювати активну інфекцію від стрептококового носія. Різноманітні комерційні набори для швидкого визначення БГСА-антигену, хоча й високоспецифічні, але мають досить низький ступінь чутливості.

Загальний аналіз сечі звичайно не змінений. Іноді виявляють мінімальну протеїнурію або мікрогематурію.

Інструментальні дослідження

Ехокардіографія необхідна для виявлення клапанної патології серця й перикардиту, можливості ЕХО-КС також допомагають встановити варіант дисфункції (систолична, діастолічна, змішана), сформулювати прогноз для хворого. ЕКГ важлива для уточнення характеру порушень серцевого ритму й провідності. На ЕКГ виявляють екстрасистоли, можливі АВ-блокади.

Діагноз і клінічні дослідження. Діагностика ГРЛ нерідко ускладнена, оскільки основні клінічні прояви захворювання (за винятком кільцеподібної еритеми і ревматичних вузликів, що розвиваються вкрай рідко) неспецифічні. Відповідно до рекомендацій ВОЗ, для діагностики ГРЛ застосовуються критерії Джонса, модифіковані Американською кардіологічною асоціацією в 1992 р.

Великі критерії: кардит, поліартрит, хорея, кільцеподібна еритема, підшкірні ревматичні вузлики.

Малі критерії: артралгія, лихоманка.

Лабораторні: підвищені гострофазові реактанти ШОЕ, С-реактивний білок, подовження інтервалу PR на ЕКГ

Дані, що підтверджують попередню БГСА-інфекцію. Позитивна А стрептококова культура, виділена із глотки або позитивний тест швидкого

визначення А стрептококового антигену. Підвищені або титри, що підвищуються протистрептококовими антитілами.

Наявність двох великих критеріїв або одного великого та двох малих у сполученні з даними, документовано підтверджуючими попередню БГСА-інфекцію, свідчать про високу ймовірність ГРЛ.

Диференційний діагноз. У класичних випадках діагноз ГРЛ не представляє складності. Однак наявність тільки одного з основних критеріїв (кардит, поліартрит або хорея) часто приводить до гіпердіагностики ГРЛ і диктує необхідність виключати інші захворювання.

Загальні рекомендації з лікування.

Лікування ГРЛ - комплексне, складається з етіотропної, патогенетичної і симптоматичної терапії, а також реабілітаційних заходів.

Всім пацієнтам з ГРЛ показана госпіталізація з дотриманням постільного режиму протягом перших 2-3 тижнів хвороби. Призначають дієту, багату вітамінами і білком, з обмеженням солі й вуглеводів.

Етіотропна (антимікробна) терапія спрямована на ерадикацію БГСА. Із цією метою призначають препарати пеніциліну. **Дорослим і підліткам** (схеми лікування): бензилпеніцилін, 1,5-4 млн. ОД на добу в/м в 4 введеннях протягом 10 днів. Дітям (схеми лікування): бензилпеніцилін, 400000-600000 ОД на добу в/м в 4 введеннях протягом 10 днів.

Надалі переходять на застосування ЛЗ пролонгованої дії – бензатин бензилпеніциліну. При непереносності препаратів пеніциліну застосовують макроліди.

Основною метою патогенетичної (протизапальної) терапії є: придушення активності ревматичного процесу; попередження у хворих первинним ревмокардитом формування пороку серця.

У пацієнтів з повторною атакою ГРЛ проведення такої терапії передбачає відновлення загального стану й попередження прогресування вже наявних пороків серця.

Гострий перебіг захворювання з наявністю яскраво й помірно вираженого кардиту (панкардиту), полісерозитів, максимальної й помірної активності запального процесу (ШОЕ ≥ 30 мм/г) передбачає необхідність призначення ГКС-терапії. Використовується преднізолон, метілпреднізолон. Дорослим та підліткам призначають преднізолон 20 мг/доб., per os, на один прийом, вранці, після їжі. Дітям призначають ГКС в перерахунку на преднізолон в дозі 0,7-0,8 мг/кг на добу. Загальна тривалість курсу лікування - 1,5-2 міс.

Слабко виражений ревмокардит, ревматичний артрит без кардиту, мінімальна активність процесу (ШОЕ < 30 мм/ч), необхідність у тривалому лікуванні після стихання високої активності і скасування ГК, повторна ГРЛ на тлі РПС. Дорослим і дітям: диклофенак. При необхідності тривалість курсу лікування диклофенаком подовжують до повної нормалізації показників запальної активності (3-5 міс.).

Симптоматична терапія. Беручи до уваги специфічні особливості впливу ліків на білковий і мінеральний обмін, а також досить високий рівень дистрофічних процесів у міокарді, особливо у хворих з повторної ГРЛ на тлі РПС, додатково призначають метаболічні препарати (мілдронат).

Терапія серцевої недостатності містить у собі застосування: петльових діуретиків (фуросемид), тіазидних і тіазидоподібних (гідрохлортіазид, індапамід), калійзберігаючих (спіронолактон, тріамтерен); блокатори кальцієвих каналів із групи дігідропіридинів тривалої дії (амлодіпін); бета-адреноблокаторів (карведілол, метопролол, бісопролол); серцевих глікозидів (дігосин).

Дози й схеми застосування вищевказаних ЛЗ аналогічні тим, що застосовуються при лікуванні СН іншої етіології. У пацієнтів з мало прогресуючим кардитом на тлі РПС при виборі ЛЗ, застосовуваних у терапії СН, варто враховувати їхню можливу взаємодію із протизапальними препаратами.

Первинна профілактика. Основу первинної профілактики становить антимікробна терапія гострої та хронічної рецидивуючої БГСА-інфекції верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт).

Антимікробна терапія гострого БГСА-тонзиліт ЛЗ першого вибору (схеми лікування): дорослим в/м однократно: бензатин бензилпеніцилін 2,4 млн. ОД/доб. Дорослим в/м 10 діб: амоксицилін 1,5 г/доб в 3 прийоми до 10 днів; феноксиметілпеніцилін 1,5 г/доб в 3 прийоми; Дітям в/м 1 доб: бензатин бензилпеніцилін 0,375 г/доб в 2 прийоми (<25 кг) або 750 мг/доб в 2 прийоми (>25 кг).

Дітям в/м 10 діб: амоксицилін 0,375 г/доб в 3 прийоми (<25 кг); еноксиметилпеніцилін 750 мг/доб в 3 прийоми (>25 кг).

Бензатин бензилпеніцилін доцільно призначати при:

- можливої не ретельності пацієнта відносно внутрішнього прийому антибіотиків;
- наявності ГРЛ в анамнезі у хворого або найближчих родичів;
- несприятливих соціально-побутових умовах;
- спалахах БСГА-інфекції в дитячих дошкільних установах, школах, інтернатах, училищах, військових частинах і т.п.

При непереносимості бета-лактамних антибіотиків: азитроміцин, мидекаміцин; рокситроміцин; еритроміцин, кларітроміцин, спіраміцин.

Для еритроміцину характерно найбільш часте, у порівнянні з іншими макролідами, розвиток побічних реакцій, особливо з боку ШКТ.

Вторинна профілактика спрямована на попередження повторних атак і прогресування захворювання у осіб, які перенесли ГРЛ, і передбачає регулярне введення пеніциліну пролонгованої дії (бензатин бензилпеніцилін).

Тривалість вторинної профілактики (яку варто починати ще в стаціонарі) для кожного пацієнта встановлюється індивідуально. Як правило, вона становить: не менш 5 років – для хворих, які перенесли ГРЛ без кардиту (артрит, хорія); більше 5 років (або довічно) – для хворих, які перенесли

первинну або повторну атаку ГРЛ із ураженням серця (особливо при наявності ознак, що формується або сформувалася вада).

Найбільш ефективною лікарською формою бензатин бензилпеніциліну є екстенцілін. Цей препарат має явні фармакокінетичні переваги в порівнянні з біциліном-5 за основним параметром - тривалістю підтримки адекватної протистрептококкової концентрації бензилпеніциліну в сироватці крові пацієнтів. Із вітчизняних препаратів рекомендується біцилін-1, що призначається у вищевказаних дозах 1 раз в 7 днів.

Відповідно до даних експертів Американської кардіологічної асоціації, всі хворі із РПС входять у категорію помірному ризику розвитку інфекційного ендокардиту. Цим пацієнтам при виконанні різних медичних маніпуляцій, що супроводжуються бактеріємією (екстракція зуба, тонзилектомія, аденотомія, операції на жовчних шляхах або кишечнику, втручання на передміхуровій залозі й т.д.) необхідно профілактичне призначення антибіотиків (див. табл.18)

Таблиця 18

Профілактика інфекційного ендокардиту у хворих ревматичними вадами серця.

Умови призначення	Контингент	Дози	Уточнення
Маніпуляції в верхніх дихальних шляхах та стравоході			
Стандартна схема	дорослі	Амоксицилін 2 г	Внутрішньо, за 1 годину до маніпуляції
	Діти до 12 років	Ампіцилін 50 мг/кг	
При неможливості прийому внутрішньо	дорослі	Амоксицилін 2 г в/в або в/м	За 30 хвилин до маніпуляції
	Діти до 12 років	Ампіцилін 50 мг/кг в/в або в/м	
При алергії на пеніцилін	дорослі	Кліндаміцин 600мг або цефалексин 2г, або цефадроксил 2г, або кларитроміцин 500 мг	Внутрішньо, за одну годину до маніпуляції.
	Діти до 12 років	Кліндаміцин 20мг/кг або цефалексин 50мг/г, або цефадроксил 50мг/кг, або кларитроміцин 15мг/кг.	
При маніпуляціях на шлунково-кишковому або уrogenітальному тракті			
Стандартна схема	Дорослі	Амоксицилін 2г або	Внутрішньо, за 1год. до маніпуляції.
		Ампініцилін 2 г	

			хвилин до маніпуляції.
	Діти до 12 років	Амоксицилін 50 мг/кг або	Внутрішньо за 1 год. до маніпуляції
		Ампініцилін 50 мг/кг	В\м або в\в за 30 хв. до маніпуляції.
При алергії на пеніцилін	Дорослі	Ванкоміцин 1 г	В\в, протягом 1-2 годин, введення закінчити за 30 хвилин до маніпуляції.
	Діти до 12 років	Ванкоміцин 20 мг/кг	В\в, протягом 1-2 годин, введення закінчити за 30 хвилин до маніпуляції.

Оцінка результатів лікування. На тлі адекватної антиревматичної терапії у хворих на ГРЛ відзначається швидке регресування суглобового синдрому без яких-небудь залишкових явищ, нормалізація частоти серцевих скорочень, відновлення звучності тонів, зменшення інтенсивності систолічного та діастолічного шумів, скорочення границь серця, зникнення або значне зменшення виразності симптомів недостатності кровообігу. Хворі, що страждають на малу хорею, стають спокійніше. Виразність гіперкінезів поступово зменшується, вони з'являються рідше й згодом повністю зникають.

Прогноз. Безпосередня загроза життю у зв'язку з ГРЛ практично відсутній (за винятком надзвичайно рідких випадків панкардита в дитячому віці). В основному прогноз визначається станом серця (наявність і вага пороку, ступінь СН). Досить важливі строки початку терапії, тому що при пізно початому лікуванні (як і відсутності такого) імовірність утворення РПС різко збільшується.

3.2. Ревматоїдний артрит

Ревматоїдний артрит (РА) - хронічне системне аутоімунне захворювання сполучної тканини невідомої етіології, що супроводжується переважним ураженням периферичних суглобів і розвитком в них ерозійно-деструктивних змін, а також широким спектром зовнішньо суглобових проявів.

Розповсюдженість РА в популяції дорівнює в середньому 1%. У віці до 50 років захворювання зустрічається у жінок в 2-3 рази частіше, ніж у чоловіків.

Клінічні прояви.

Зовнішньосуглобові прояви зустрічаються часто, а в окремих випадках можуть і переважати в клінічній картині. До них відносять конституційні симптоми (генералізована слабкість, нездужання, схуднення, субфебрильна лихоманка); ураження серця у вигляді перикардиту, васкуліту, гранулематозного ураження клапанів, ранній розвиток атеросклерозу; легенів - у вигляді плевриту, шкіри у вигляді васкуліту, ревматоїдних вузликів, нирок - у вигляді амілоїдозу, васкуліту, нефриту; кров у вигляді анемії, нейтропенії, тромбоцитозу; нервової системи - у вигляді компресійної нейропатії, мієліту, око - у вигляді сухого кератокон'юнктивіту, кератопатії.

Робоча класифікація РА заснована, перш за все, на суглобовому синдромі як найбільш значущому в клініці цього захворювання.

Клініко-імунологічна характеристика	Ступінь активності	Морфологічна стадія	Рентгенологічна стадія по Штейнброчеру	Функціональна активність
Серопозитивний РА:	0 - ремісія	I. Синовит (гострий, підгострий, хронічний)	I - навколосуглобовий остеопороз	1. Життєво важливі маніпуляції виконуються без ускладнень...
Поліартрит	II - середня	II. Продуктивно-дистрофічний	II - остеопороз + звуження суглобової щілини (можуть мати місце одиничні узур)	2...3 ускладненнями
Ревматоїдний васкуліт (дигітальний артеріїт, хронічні ураження шкіри, синдром Рейно)	III - висока	III. Анкілозування	III - те ж саме + множинні узур	3...із сторонньою допомогою
Ревматоїдні вузлики			IV - те ж саме +	

Ревматоїдна хвороба легень			кісткові анкілози	
З ураженням інших органів (кардит, полінейропатія)				
Синдром Фелті				
Серонегативний РА				
Поліартрит				
Синдром Стілла у дорослих				

Показниками активності процесу є інтенсивність болю, тривалість вранішньої скутості, ШОЕ, СРП.

Морфологічна стадія ставиться тільки за наявності ультразвукового дослідження суглобів і морфологічного дослідження синовіальної рідини.

Велике прогностичне значення має рівень РФ та анти-ЦЦП. РФ - це антитіло переважно класу IgM, яке продукують В-лімфоцити та плазмоцити у відповідь на Fc-фрагмент Ig G (котрий сприймається, як антиген).

Не втратили своєї актуальності діагностичні критерії ревматоїдного артрити (Критерії Американської ревматологічної асоціації, 1987 р.)

1. Вранішня скутість не менше 1 години.
2. Артрит 3-х і більш суглобових зон. набряк м'яких тканин і випіт, виявлені в трьох і більш суглобових зонах: праві і ліві проксимальні міжфалангові, п'ястно-фалангові, променевоzap'ястні, ліктьові, колінні, гомілковоступеневі, плюснефалангові суглоби.
3. Артрит суглобів кисті. Припухлість променевоzap'ястних, п'ястно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів.
4. Симетричний артрит. Одночасно задіяні в патологічний процес тих же суглобових зон з обох боків тіла (білатеральне враження проксимальних міжфалангових, п'ястно-фалангових або плюснефалангових суглобів допустима без абсолютної симетрії).
5. Ревматоїдні вузлики. Підшкірні вузлики на виступаючих областях кісток, розгинальних поверхнях або біля суглобів, виявлені лікарем.

6. Ревматоїдний чинник в сироватці крові. Виявлення підвищеної концентрації РФ в сироватці крові методом, при якому нормальний результат у здорових людей < 5%.

7. Рентгенологічні зміни. Типові для РА зміни на рентгенограмі кисті та зап'ястка в передньо-задній проекції: ерозії, чіткий остеопороз кісток ураженого суглоба і безпосередньо прилеглих до нього кісток (зміни характерні для остеоартрозу не враховуються).

Критерії з 1-4 повинні мати місце не менше 6 тижнів. За наявності 4 або більш з 7 вище перерахованих критеріїв можна поставити діагноз РА.

Чутливість складає 91,2%, специфічність - 89,3%.

NB! ACR/EULAR 2010 затвердили класифікаційні критерії ревматоїдного артриту. Це, безумовно, погляд в майбутнє, проте до затвердження нових клінічних протоколів, лікарі України юридично не мають права користуватися цими критеріями. Тому ці критерії представлені в наступній таблиці з ознайомчою ціллю.

Таблиця 19

Класифікаційні критерії ревматоїдного артриту. ACR/EULAR 2010 р

Кількість уражених суглобів	Бали
1 великий суглоб	0
2-10 великих суглобів	1
1-3 дрібних суглобів (великі суглоби не рахуються)	2
4-10 дрібних суглобів (великі суглоби не враховуються)	3
Більше 10 суглобів (щонайменше один дрібний)	5
Серологія	
Негативний РФ та/або негативний анти-ЦЦП	0
Слабо позитивний РФ або слабо позитивний анти-ЦЦП	2
Різко позитивний РФ або різко позитивний анти-ЦЦП	3
Тривалість симптомів	
Менше 6 тижнів	0
Більше 6 тижнів	1
Гострофазові показники	

Нормальний рівень СРП та нормальна ШОЕ	0
Позитивний СРП та підвищена ШОЕ	1

Примітка: якщо в сумі більше/дорівнює 6 балів, діагноз «ревматоїдний артрит» верифікований.

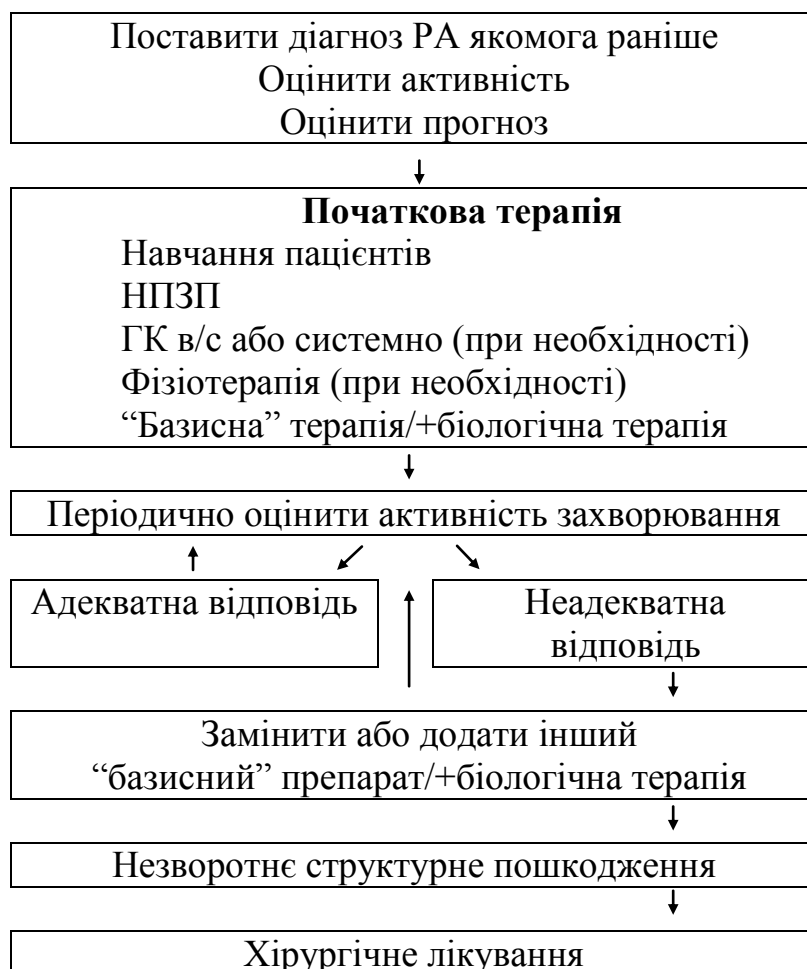
Окрім того, в сучасній клінічній практиці перспективним вважається оцінка ризику рентгенологічного прогресування патологічного процесу. Для цього рекомендовано використовувати шкалу «MATRIX», в основі якої лежить активність РА (ШОЕ).

Принципи лікування.

Мета лікування:

- зменшення симптомів артриту та поза суглобових проявів,
- попередження деструкції, порушення функції та деформації суглобів,
- зберігання (покращення) якості життя,
- досягнення ремісії захворювання,
- збільшення тривалості життя.

Загальний план ведення пацієнтів РА представлений на.



Мал. 3. Тактика ведення пацієнтів з ревматоїдним артритом

Нефармакологічні методи лікування. Для профілактики прогресування деформації суглобів слід змінити стереотип рухової активності. Наприклад, для запобігання ульнарної девіації кисті повинна виконувати не ліктьове, а променеве згинання (відкривати кран і повертати ключ в замку слід не правою, а лівою рукою і ін.).

Важливий компонент лікування РА - лікувальна фізкультура. При невеликій або помірній активності показані різні методи фізіотерапії, особливо лазерне опромінювання уражених суглобів. Санаторно-курортне лікування показане тільки хворим з мінімальною активністю РА або у стадії ремісії.

Як ортопедична допомога застосовують ортези - особливі пристосування з термопластику, надягаючи на час сну і утримуючі суглоб в правильному положенні. Широко застосовують протезування тазостегнових і колінних суглобів і хірургічне лікування деформацій кистей і стоп.

Для лікування РА використовують наступні групи лікарських засобів:

- Синтетичні «базисні» препарати.
- Біологічні препарати.
- Глюкокортикоїди.
- НПЗП: неселективні, селективні.
- Препарати інших груп.

Базисна протизапальна терапія.

Раніше вважалося, що лікування РА повинне починатися з “монотерапії” НПЗП, а призначення “базисних” протиревматичних препаратів слід зарезервувати за пацієнтами, що не “відповідають” на ці препарати. Це положення ґрунтувалося головним чином на уявленні про те, що РА - “доброякісне” захворювання, а лікування НПЗП більш безпечне, ніж “базисними” протиревматичними препаратами, токсичність яких перевершує “користь” від їх призначення.

В даний час такий підхід повністю переглянуто, оскільки доведено, що по частоті та вираженості ПЕ яких-небудь відмінностей між НПЗП і “базисними” протизапальними препаратами не має різниці. Пацієнти, які тривалий час страждали РА, значно гірше “відповідають” на “базисні” протизапальні препарати, ніж пацієнти, що одержували цю терапію, починаючи з ранньої стадії хвороби. У пацієнтів, які одержували адекватну “базисну” терапію впродовж всього періоду хвороби, тривалість життя вища, ніж у пацієнтів, які через різні причини не приймали “базисні” препарати або приймали їх епізодично.

Грунтуючись на цих даних, рекомендується починати лікування “базисними” протиревматичними препаратами якомога раніше.

Це дозволяє зменшити вираженість клінічних проявів і поліпшити функціональний стан пацієнтів. Ефективне лікування метотрексатом істотно знижує кардіоваскулярну летальність у пацієнтів РА, яка є однією з основних причин зниження тривалості життя.

Вибір того або іншого “базисного” протизапального ЛЗ (табл. 20) повинен по можливості індивідуалізуватися. Загальноприйняті рекомендації, що стосуються вибору базисного протиревматичного ЛЗ, засновані на критеріях “доказової медицини”, поки не сформульовані.

Таблиця 20

Базисні протизапальні ЛЗ, які використовують для лікування РА

ЛЗ, доза і очікуваний ефект	Токсичність
Метотрексат всередину дробово або в/м 7,5-15 мг/тиж + фолієва к-та 1 мг/доб. Максимальна доза метотрексата - 17,5-25 мг/тиж. Фолієва кислота виключається в день прийому метотрексату. Очікуваний ефект - 1-2 міс	Ураження ШКТ, стоматит, висип, алопеція, головні болі, ураження печінки, рідко - міелосупресія, гіперчутливий пневмоніт
Гідроксихлорохін всередину 400 мг/доб (6 мг/кг/доб) в 2 прийоми після їжі. Очікуваний ефект - 2-6 міс	Рідко: висип, шкірне свербіння, діарея, ретинопатія, нейроміопатія
Сульфасалазін всередину 0,5 г/доб в 2 прийоми після їжі. Дозу поступово збільшують до 2-3 г/доб Очікуваний ефект - 1-2 міс	Висип, міелосупресія, ураження ШКТ, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, збільшення активності печінкових ферментів, олігоспермія
Солі золота в/м пробна доза 10 мг, потім 25 мг	Висип, стоматит, міелосупресія,

Підтримуюча доза - 50 мг/тиж, сумарна доза 1000 міліграм, потім 50 мг в 2-4 тиж Очікуваний ефект - 3-6 міс	тромбоцитопенія, протеїнурія, гіперчутливий пневмоніт
Азатиопрін всередину 50-100 мг/доб Максимально допустима доза 2,5 мг/кг/доб Очікуваний ефект - 2-3 міс	Мієлосупресія, ураження печінки, лихоманка, ураження ШКТ, інфекції (герпес та ін.), ризик розвитку пухлин
Циклофосфамід всередину 50-100 мг/доб Максимально допустима доза 2,5 мг/кг/доб Очікуваний ефект - 2-3 міс	Нудота, аменорея, мієлосупресія, геморагічний цистит, ризик розвитку інфекцій і пухлин

Метотрексат.

Впровадження в клінічну практику терапії низькими дозами метотрексату є одним з найважливіших досягнень в терапії РА. В даний час метотрексат розглядається як препарат вибору (“золотий стандарт”) при РА.

Позитивні риси призначення:

+ в порівнянні з іншими “базисними” протиревматичними ЛЗ володіє найсприятливішим співвідношенням “ефективність-токсичність”;

+ у 90% хворих активним РА, що не відповідає на інші “базисні” препарати, клінічна ефективність на рівні 50%;

+ 46-75% хворих приймають препарат впродовж 5-10 років. Це значно більше, ніж при лікуванні іншими “базисними” протиревматичними засобами. Підставою для переривання лікування частіше є токсичні реакції, а не відсутність ефекту;

+ у разі, коли не вдається контролювати захворювання за допомогою монотерапії, його можна комбінувати практично зі всіма базисними протиревматичними засобами.

Рекомендації для призначення метотрексату: метотрексат призначають 1 раз на тиждень (пероральний або парентеральний), оскільки частіший прийом викликає розвиток гострих і хронічних токсичних реакцій. Початкова доза метотрексату в більшості випадків складає 7,5 мг/тиж, а у осіб літнього віку 5 мг/тиж.

При непереносимості одномоментного прийому великих доз метотрексату призначають, з 12-годинним інтервалом, у вранішні і вечірні години. Проте, на думку деяких авторів, одномоментний прийом всієї дози

більш ефективний.

Ефект оцінюється через 4-8 тижнів, і при його відсутності при нормальній переносимості дози метотрексата поступово збільшують по 2,5 мг на тиждень, оскільки клінічна ефективність метотрексата має чітку залежність від дози. Сумарна тижнева доза при пероральному прийомі не повинна перевищувати 25 мг. Це пов'язано як з можливістю розвитку токсичних реакцій, так і з погіршенням всмоктування вищих доз препарату в ШКТ. При підвищенні дози метотрексату оцінка токсичності проводиться через 6 днів після прийому препарату.

Парентеральне введення використовується у разі відсутності ефекту від перорального прийому або при розвитку токсичних реакцій з боку ШКТ. При цьому необхідно мати на увазі, що відсутність ефекту при пероральному прийомі може бути пов'язано з низькою абсорбцією в ШКТ.

Для зменшення інтенсивності ПЕ рекомендується:

- уникати призначення ацетилсаліцилової кислоти (і, при можливості, диклофенаку) і використовувати НПЗП короткої дії; в день прийому метотрексату замінювати НПЗП на ГК в низьких дозах; приймати метотрексат в вечірню пору; зменшити дозу НПЗП до та/або після прийому метотрексату; перейти на парентеральне введення препарату; призначити протиблювотні препарати; приймати фолієву кислоту не менше 1 мг/доб через 24 години після прийому метотрексату аж до наступного прийому; виключити прийом алкоголю і харчових продуктів, що містять кофеїн.

З урахуванням головної ролі метотрексату в лікуванні РА була розроблена тактика лікування пацієнтів, у яких терапія метотрексатом з тих або інших причин була недостатньо успішною (табл. 21).

Таблиця 21

Тактика лікування пацієнтів, у яких терапія метотрексатом була недостатньо ефективною

Рекомендації	Коментарі
Часткова відповідь на терапію метотрексатом	
Додатково до метотрексату призначити інший	Відміна метотрексату і

“базисний” препарат: лефлюномід, сульфасалазін.	призначення іншого “базисного” препарату не рекомендується
Пацієнта турбують ПД метотрексату	
Понизити дозу метотрексата і призначити інший “базисний” препарат: лефлюномід, сульфасалазін.	
Відмінити метотрексат і призначити інший “базисний” препарат: лефлюномід, сульфасалазін.	
Відсутність ефекту від терапії метотрексатом	
Відмінити метотрексат і призначити інший “базисний” препарат: лефлюномід, сульфасалазін.	Комбінувати метотрексат з іншими “базисними” препаратами не рекомендується

Оскільки монотерапія “базисними” ЛЗ у багатьох випадках не дозволяє контролювати прогресування РА, широко вивчається питання про можливість їх поєданого використання (табл. 22).

Таблиця 22

Ефективність “базисних” лікарських засобів при ревматоїдному артриті

ЛЗ	Симптоми	Функція	Рентгенологічне прогресування
Монотерапія в порівнянні з плацебо			
Азатиопрін	+	+	-
Гідроксихлорохін	+	+	-
Пеніцилламін	+	+	+
Лефлюномід	+	+	+
Метотрексат	+	+	+
Солі золота	+	+	+
Сульфасалазін	+	+	+
ЦиклоспоринА	+	+	-
Одномоментна комбінована терапія			
Метотрексат + гідроксихлорохін	+	+	-
Метотрексат + лефлюномід	+	+	+
Метотрексат + сульфасалазін	+	+	-
Метотрексат + сульфасалазін + гідроксихлорохін	+	+	-
Послідовна комбінована терапія			
Метотрексат + гідроксихлорохін	+	+	-
Метотрексат + інфліксимаб	+	+	+
Метотрексат + сульфасалазін	+	+	-
Метотрексат + сульфасалазін + гідроксихлорохін	+	+	+
Метотрексат + циклоспорин А	+	+	+

Позитивні елементи застосування:

+ клінічна ефективність і уповільнення рентгенологічного прогресування поразки суглобів на фоні лікування “базисними”

протизапальними ЛЗ доведена в плацебо-контролюємих дослідженнях;

- + зниження потреби в НПЗП і ГК;
- + поліпшення якості життя;
- + збільшення тривалості життя (метотрексат);
- + зниження загальної вартості медичного обслуговування.

Недоліки терапії:

- необхідність ретельного спостереження за можливими ПЕ;
- жінкам дітородного віку, приймаючим більшість “базисних” препаратів, необхідна контрацепція. У разі настання вагітності або при годуванні грудьми режим прийому “базисних” препаратів повинен бути модифікований.

Сульфасалазін.

Позитивні елементи застосування:

- + уповільнює рентгенологічне прогресування деструкції суглобів;
- + володіє швидким протизапальним ефектом;
- + може використовуватися в комбінації з іншими базисними ЛЗ (в першу чергу, метотрексатом);
- + відносно безпечний, ПЕ піддаються контролю при правильному моніторингу;
- + ефективний у пацієнтів всіх вікових груп, незалежно від тривалості хвороби і наявності РФ;
- + може призначатися пацієнтам, яким протипоказане лікування метотрексатом.

Лефлюномід.

Лефлюномід - “базисний” протиревматичний препарат другої лінії, який був спеціально розроблений для лікування РА. Особливо він показаний пацієнтам, що не “відповідають” на лікування метотрексатом або погано його переносять.

Гідроксихлорохін.

Монотерапія гідроксихлорохіном не уповільнює рентгенологічне прогресування ураження суглобів, але позитивно впливає на клінічні прояви захворювання, особливе при “ранньому” РА. Ймовірно, цей препарат можна використовувати для лікування пацієнтів з РА на ранній стадії хвороби, у яких спостерігається низька активність запалення і відсутні чинники ризику несприятливого прогнозу. В клінічних протоколах та офіційних сучасних рекомендаціях цього препарату немає.

Переносимість плаквенілу краща, ніж хлорохіна. Відносними протипоказаннями до призначення даних препаратів є враження сітчастої оболонки ока, ураження печінки (гепатити) і зміни клітинного складу периферичної крові (цитопенії). Проте ці препарати не вважаються основними базисними препаратами для лікування РА і розглядаються як можливі, але не рекомендовані.

Солі золота.

Препарати золота не зареєстровані в Україні на теперішній час. За відсутності явних протипоказань крізотерапія потенційно показана пацієнтам з РА. Але це не є препарат першої лінії.

Позитивні моменти призначення:

+ лікування препаратами парентерального золота (крізотерапія) таке ж ефективне, як і метотрексатом, хоча асоціюється з частішим розвитком ПЕ;

+ значне поліпшення спостерігається у 70-80% хворих, що добре переносять лікування, у 15% хворих може розвиватися ремісія. У деяких пацієнтів з “раннім” РА, що припинили крізотерапію у зв'язку з ПЕ, надалі зберігається стійке поліпшення без призначення інших “базисних” препаратів;

+ ефективність крізотерапії не залежить від статі і віку хворих, наявності і характеру зовнішньо суглобних проявів, ступеня збільшення ШОЕ і титрів РФ. Не відмічено погіршення переносимості препаратів золота у хворих РА із синдромом Шегрена;

+ фактично крізотерапія була методом “вибору” у пацієнтів, що мають протипоказання для призначення метотрексату (захворювання печінки, легенів, зловживанням алкоголем) та/або лефлюноміда.

Є дані про високу ефективність комбінованого лікування солями золота з гідроксихлорохіном, метотрексатом і циклоспорином А або пульс-терапією метилпреднізолоном.

Недоліки терапії:

- лікування солями золота (як і іншими “базисними” протизапальними препаратами) менш ефективне в пізній стадії захворювання за відсутності ознак активного синовіту;

- дуже висока частота ПЕ, що вимагають відміни ЛЗ;

- необхідність ретельного моніторингу для того, щоб уникнути потенційно важких токсичних реакцій;

- необхідність парентерального введення ЛЗ.

Рідкісне застосування крізотерапії останніми роками, обумовлено розвитком ПЕ, які в середньому спостерігаються у третини хворих. Перервати лікування через токсичні ефекти

Інші “базисні” протизапальні ЛЗ.

Азатиопрін, пеніциламін, циклоспорин А, циклофосфамід, хлорамбуцил в даний час застосовуються рідко в першу чергу через ПЕ і відсутність достовірних даних про вплив на рентгенологічне прогресування поразки суглобів. Їх застосовують головним чином у пацієнтів РА, рефрактерних до метотрексату і лефлюноміду. Азатиопрін іноді застосовують у пацієнтів літнього віку з варіантом початку РА, що нагадує ревматичну поліміалгію, з метою зниження дози ГК.

Недоліки терапії:

- у переважну більшість пацієнтів не можуть приймати пеніциламін більше 2-х років;

- на фоні пеніциламіну описаний розвиток аутоімунних синдромів (міастенія гравіс, синдром Гудпасчера, поліміозит);

- тривале застосування циклоспорина А лімітується розвитком АГ і залежного від дози порушення функції нирок, яке іноді зберігається після відміни препарату;

- багато ЛЗ може викликати збільшення рівня циклоспорину А в сироватці крові і таким чином сприяти нефротоксичності останнього.

У комплексному лікуванні важкого, резистентного до стандартної “базисної” протизапальної терапії РА доцільне використання різних екстракорпоральних процедур, включаючи плазмаферез.

Найперспективнішим напрямом лікування РА представляється комбінована терапія “базисними” (метотрексат, лефлюномід) та імунобіологічними ЛЗ (див. гл. «Імунобіологічна терапія»).

Терапія глюкокортикоїдами. при РА використовуються різноманітні схеми призначення ГК. проте застосування ГК не рекомендується для звичайного використання і повинне проводитися тільки при пильному нагляді.

Основними показаннями для призначення ГК є високоактивний ра, протікаючий з вісцеритами, псевдосептичним синдромом, а також недостатня клінічна ефективність НПЗП.

Для довготривалого, відносно безпечного лікування клінічних симптомів використовують низькі дози ГК (<10 мг/доб по преднізолону).

Позитивні моменти призначення:

+ пригнічує прогресування деструкції суглобів (особливо при ранньому РА);

+ зниження активності РА, поки не почнуть діяти базисні протиревматичні препарати;

+ зниження активності РА на короткий проміжок часу (загострення або ускладнення базисної терапії);

+ показані при неефективності НПЗП і базисній протизапальній терапії;

+ показані при протипоказаннях до НПЗП або при ПЕ на фоні

лікування НПЗП (наприклад, у осіб літнього віку з нирковою недостатністю);
+ дозволяють досягти ремісії при деяких варіантах РА (наприклад, при “серонегативному” РА у осіб літнього віку, схожому з ревматичною поліміалгією).

При призначенні ГК необхідне проведення базового обстеження (АТ, кісткова денситометрія) і спостереження в динаміці: АТ (кожен візит), наявності поліурії і полідипсії, набряків, задишки, порушення зору, ожиріння, зміни цукру сечі і денситометрії (раз на рік).

Недоліки терапії:

- можливість прогресування хвороби, не дивлячись на клінічне поліпшення, або після відміни ГК; - розвиток ПЕ; - токсичні реакції, що вимагають моніторингу - АГ, гіперглікемія, остеопороз і ін.

Середні дози (7,5-30 мг/добу) використовуються при низькій ефективності меншої дози ГК, проте при РА вважається доцільним звернути увагу на ефективність призначеної базисної терапії (збільшення дози або заміна основного препарату).

Високі дози (30-100 мг/добу) переважно застосовуються короткочасно, через те, що «ризик» в такому випадку переважає над «користю» (це і ульцерогенний ефект, і виснаження симпато-адреналової системи організму, а також порушення формування кісткової тканини та інші).

Пульс-терапія глюкокортекоїдами.

Пульс-терапія дозволяє досягти швидкого (протягом 24 годин), але короткочасного (на 3-12 тижнів) придушення активності запалення навіть у хворих, резистентних до попередньої терапії. Вплив пульс-терапії на рентгенологічне прогресування уражених суглобів не доведено. Таким чином, місце пульс-терапії в лікуванні РА не встановлене і цей метод лікування не рекомендується широко використовувати в клінічній практиці. Фактично єдиним потенційним показанням для пульс терапії є розвиток

ревматоїдного васкуліту.

Локальна (внутрішньосуглобна) терапія ГК.

Має допоміжне значення. Застосовується для придушення артриту на початку хвороби або загострень синовіту в одному або декількох суглобах, поліпшення функції суглобів. Проте локальне введення ГК робить вплив тільки на місцеве запалення і викликає лише тимчасове поліпшення, тоді як РА є системним захворюванням. Слід мати на увазі, що загострення моноартриту при РА може бути пов'язане не тільки з активністю самого захворювання, але і з розвитком інфекційного або мікрокристалічного артриту. Не рекомендується проведення повторних ін'єкцій ГК в один і той же суглоб частіше, ніж один раз в три місяці. Потреба в частіших ін'єкціях відображає неадекватність “базисної” терапії.

Використання препаратів імунобіологічної терапії в сучасному лікуванні РА має найбільш перспективне значення. Сучасні дослідження направлені як на вивчення ефективності цих препаратів, так і на можливість індивідуального використання конкретного біологічного препарату для конкретної патології та конкретного хворого.

Терапія НПЗП. Основними засобами симптоматичного лікування РА є НПЗП, які призначають з метою зменшення болю і запалення в суглобах.

При призначенні НПЗП необхідно прагнути використовувати як можна меншу дозу НПЗП, яку слід максимально понизити (або відмінити) після отримання ефекту від лікування базисними протиревматичними препаратами.

Терапія **НПЗП** має наступні **недоліки**:

- рідко повністю пригнічують клінічні прояви артриту;
- не впливають на прогресування пошкоджень суглобів;
- викликають ПЕ, особливо у осіб літнього віку.

В даний час в клінічну практику широко впроваджуються селективні інгібітори ЦОГ-2, представниками яких є мелоксикам, німесулід, целекоксиб.

Вибір НПЗП для кожного хворого відбувається емпірично, шляхом

поступового підбору препарату при неефективності попереднього. Протягом 1,5-2 тижнів оцінюється анальгетичний і протизапальний ефект використововуваного лікарського засобу, і при неефективності його виробляється заміна на інший, який може бути представником тієї ж хімічної групи.

Порівняльна оцінка ульцерогенної активності різних НПЗП показала, що найагресивнішими є ацетилсаліцилова кислота і піроксикам, а якнайменше агресивними - неацетильованні саліцилати, препарати кислоти (ібупрофен, флурбіпрофен, напроксен) пропіона, деякі похідні індолуксусної кислоти (суліндак, етодолак), а також похідні енолієвої кислоти - мелоксикам. Середнє положення в цьому ряді займають диклофенак натрію, індометацин і кетопрофен.

Підсумовуючи вищеописані рекомендації, слід зауважити, що:

- діагностика РА на сучасному рівні повинна бути ранньою (бажано до 3-х місяців від початку захворювання);
- пацієнт повинен мати повну інформацію про своє захворювання на доступному для нього рівні (це допоможе сприяти комплаєнсу між лікарем та пацієнтом, запобігти самотійній відміні лікарських засобів пацієнтом та попередити швидку інвалідізацію останнього); слід ознайомлювати пацієнта з новітніми розробками в галузі лікування РА (зокрема, з препаратами біологічної терапії);
- лікування має включати «базисний» препарат, що повинен призначатися якомога раніше від початку захворювання;
- необхідне динамічне спостереження за станом пацієнта (анкетування пацієнта з метою встановлення рівня активності РА, якості життя хворого; контроль основних лабораторних показників - для визначення активності РА, безпеки та доцільності прийому призначених лікарських засобів);
- і пацієнту, і лікарю слід усвідомлювати, що РА - захворювання на

теперішній час невиліковне, інвалідизуюче та потребує постійного, безперервного лікування.

Проте, з досягненнями науки, з можливостями сучасної терапії, захворювання цілком можливо контролювати та забезпечувати нормальну якість життя пацієнта.

3.3. Хвороба Бехтерева (анкілозуючий спонділіт, спонділоартрит)

Хвороба Бехтерева (ХБ) - хронічне системне запалення переважно хребта (спондиліт) та клубово-крижових суглобів (сакроілеїт), нерідко з ураженням периферичних суглобів (артрит) та ентезісов (ентезит), а в деяких випадках очей (увеїт) та аорти (аортит).

В 1982 році В.М. Бехтерев описував основні клінічні симптоми хвороби та запропонував виділити її, як нозологічну форму. Термін «анкілозуючий спонділоартрит» (АС) з'явився в 1904 році. На початку 70-х рр. виникла концепція про серонегативні артрити, при яких в тій чи іншій мірі уражаються суглоби і в'язи хребта. До цієї групи в той час віднесли в числі ряду захворювань первинний ідіопатичний спонділоартрит (хвороба Бехтерева). Деякі автори вважають, що варто поділяти спондиліт на ідіопатичний та вторинний АС, який є одним з проявів інших захворювань групи серонегативних спонділоартритів (псоріатичний артрит, реактивний артрит).

Епідеміологія. Поширеність складає від 0,5 до 2% населення. Хвороба Бехтерева вражає в першу чергу молодих людей, у віці від 15 до 30 років, хоча зустрічається і в ранньому віці. Співвідношення між хворими чоловіками і жінками - з явним переважанням чоловічої статі - від 5:1 до 9:1. Крім того, перебіг хвороби у жінок м'якший, нерідко з переважною поразкою периферичних суглобів.

Етіологія. Причини захворювання на даний момент залишаються нез'ясованими. Існує певний зв'язок із спадковістю. Ні при одній з ревматичних хвороб немає такого чіткого поєднання з антигеном гістосумістності, як при хворобі Бехтерева - у 90-95% хворих, а то і частіше, зустрічається HLA-антиген В₂₇. Наявність на клітинній поверхні даного антигену вважають важливим етіологічним моментом виникнення захворювання.

NB! Останнім часом лікарі-практики недооцінюють роль HLA-антигену В₂₇, переважно тому, що аналіз цього показнику є недоступним як технічно,

так і матеріально для основної маси населення. Проте доповідачі з'їзду Американської асоціації ревматологів в 2010 році наголошували, що для ранньої діагностики АС важливим є наявність двох показників: позитивний показник HLA-антигену В₂₇ та сакроілеїт (2-4 ст.) за даними МРТ. Ці данні не є діагностичними критеріями в Україні, проте і рання діагностика АС в нашій країні малорозвинена, тому лікарям слід застосовувати всі наявні методи для найбільш ранньої діагностики та адекватного лікування цієї патології.

Є певний зв'язок початку розвитку хвороби з інфекцією, зокрема, з сечостатевою (як і при синдромі Рейтера) або кишковою інфекцією, викликаною клебсієлою. Проте, прямих доказів інфекційного походження анкілозуючого спондилоартриту немає, антибіотики на перебіг хвороби не впливають.

Патогенез. Рецепторна теорія розглядає антиген HLA-B₂₇ як рецептор пошкоджуючого чинника (наприклад, бактерійний антиген, вірус), що викликає розвиток хвороби. Варіацією даної теорії є теорія артритогенного пептиду, згідно якої посилена імунна відповідь на бактерійний пептид розвивається внаслідок представлення пептиду імунокомпетентним клітинам в поєднанні з антигеном HLA-B₂₇. Ще одна теорія - теорія молекулярної мімікрії. Бактерійний або будь-який інший пошкоджуючий агент в комплексі з іншою молекулою HLA може мати схожі з антигеном HLA-B₂₇ властивості. Його розпізнавання цитотоксичними Т-лімфоцитами як HLA-B₂₇ індукує аутоімунну відповідь на HLA-B₂₇ і зниження імунної реакції на пептид, що викликає хворобу (феномен імунної толерантності). Будь-який з подібних сценаріїв може призвести до розвитку захворювання.

В процес перш за все залучаються крижово-клубове сполучення, суглоби хребта і периферичні суглоби, міжхребетні диски, тіла хребців, зв'язки хребта в місцях їх прикріплення до тіла хребця. Враження синовіальної оболонки і вище перелічених суглобів схожий з РА, оскільки є прогресуюча деструкція суглобового хряща з розвитком панусу,

анкілозуванням ілеосакрального сполучення і дрібних суглобів хребта і ерозією субхондральної кістки.

Завдяки генетичним дослідженням це захворювання виділене в окрему групу. Важливою обставиною, що характеризує картину хвороби Бехтерева, є ураження хребта, причому воно торкається як самих хребців, так і міжхребетних дисків і зв'язок. У суглобах відбувається процес синовіта, що нагадує ревматоїд, а в міжхребетних дисках розвивається дегенеративний процес, який носить назву хондроїдальної метаплазії, і окостеніння фіброзного кільця, що починається від краю тіла хребця.

Утворюються містки між хребцями, відбувається зміна самого хребця: вирівнюється передня стінка (хребець в нормі має увігнуту передню стінку), хребець нагадує квадрат, відбувається зрощення хребців, і хребет набуває вигляд бамбукової палиці. Дуже істотним є склерозування зв'язок хребта, причому воно йде без їх запалення. Оскільки є склерозування, деструкція диску, то при окостенінні основної передньої зв'язки відбувається деформація хребта, нахил вперед. Важливо, що, окрім ураження хребта, можуть бути і зміни периферичних суглобів, які нагадують РА.

Клінічні прояви. Початок хвороби частіше спостерігають на 2-м або 3-м десятиріччі життя. Іноді перебіг захворювання може бути мало вираженим, в інших випадках патологічний процес носить важкий характер і приводить до деформації скелета. У 75% хворих болі локалізуються в різних відділах хребетного стовпа і крижів, у 20% - в периферичних суглобах. Нерідко больові відчуття супроводжуються ранковою скутістю. Спочатку враження суглобів нестійкі і після фізичних вправ і біль і скутість можуть зменшуватися аж до повного зникнення. У 5% хвороба починається з іриту або іридоцикліту. Дуже рідко в дебюті захворювання мають місце лихоманка і мінімальні зміни крові.

Найчастішим проявом захворювання вважають симетричне запалення крижово-клубових суглобів (сакроїлеїт). Запалення з подальшою кальцифікацією зв'язок хребта і міжхребцевих суглобів викликає порушення

рухливості хребта, а враження міжреберних зв'язок - утруднення екскурсії грудної клітки. Окостеніння передньої зв'язки і зміна хребта міняє будову тіла: коли хворий стоїть, він зігнутий вперед і у нього нахилена голова - визначається так звана «поза прохача», Коли ці зміни не виражені, є ряд клінічних симптомів, які допомагають виявити окостеніння передньої зв'язки і зрощення хребців.

Поразка периферичних суглобів звичайно свідчить про серйозніший перебіг хвороби. Ерозії тазостегнових і плечових суглобів протікають дуже важко. Рідше зустрічаються синовіти дистальних суглобів, проте у 35% хворих є ті або інші ознаки їх поразки.

Спектр залучення в патологічний процес внутрішніх органів при хворобі Бехтерева менш широкий, ніж при інших системних захворюваннях. Конституціональні скарги, слабкість і схуднення відзначають рідше, ніж при РА. У 25% хворих знаходять увеїт (частіше - в анамнезі). Аортит частіше зустрічають при тривалому перебігу захворювання, він може привести до розвитку аортальної недостатності, а при залученні в процес провідної системи серця - до повної АВ-блокади. Можливі фіброзування верхніх часток легенів і хронічний простатит.

Діагностика заснована на аналізі даних анамнезу, фізикального і рентгенологічного досліджень, а також на виключенні різних механічних причин болей в нижній частині спини, інших спонділоартропатій і артритів. Характерний двусторонній сакроілеїт (при хворобі Рейтера і інших реактивних артритах він односторонній). Сакроілеїт краще всього видно на оглядових рентгенограмах органів тазу. Нечіткі межі суглоба, періартикулярні фіброзовані, ерозії і звуження суглобової щілини - типові рентгенологічні характеристики сакроілеїту. Облітерація суглобової щілини відбувається при тривалому перебігу хвороби Бехтерева. Тоді ж розвивається висхідне ураження хребта з формуванням рентгенологічної картини синдрому «бамбукової палиці».

NB! На ранньому етапі діагностики в сучасних умовах використовують

можливості МРТ. Характеристики сакроілеїту виявляються значно раніше на МРТ, ніж на рентгенограмах, що дуже важливо для ранньої діагностики хвороби Бехтерева. Цікаво, що технічні можливості КТ не задовольняють діагностувати сакроілеїт, тому цим методом в практичній діяльності не користуються.

Типові симптоми:

- Симптом Шобера: визначають V поперековий хребець, відзначають відстань на 10 см вище і примушують людину максимально зігнутися вперед, після чого вимірюють відстань між цими крапками. У здорової людини дана відстань збільшується на 4 см.

- Симптом Отта визначає рухливість грудного відділу: знаходять I грудний хребець, потім відзначають крапку на 30 см нижче. При максимальному згинанні у здорової людини ця відстань збільшується на 5 см.

- Симптом Форестье: пацієнта ставлять спиною до стіни, щоб він щільно притиснувся до неї потилицею. Хворому зі спонділоартритом притиснути голову до стіни не можливо. Вимірюється відстань від стінки до потилиці в сантиметрах, і визначається виразність симптому. У хворих на АС не буде повного доторкання в одній з цих точок.

- Проба Томаєра - проводиться оцінка відстані від 3-го пальця витягнутих долоней до підлоги при нахилі вперед.

Лабораторні зміни, які можуть бути виявлені при хворобі Бехтерева, абсолютно неспецифічні і мало виразні, у 50% хворих можна виявити тільки відповідні запальні реакції.

Для діагностики хвороби Бехтерева розроблені наступні **критерії**:

- 1) болі і скутість в крижово-клубовій області, що продовжуються не менше 3-х міс;
- 2) болі і скутість в грудному відділі хребта;
- 3) обмеження рухливості в поперековому відділі (симптом Шобера і ін.);

- 4) обмеження дихальних екскурсій грудної клітки;
- 5) банальний ірит або іридоцикліт;
- 6) рентгенологічні ознаки двостороннього сакроілеїту. Якщо є чотири або п'ять перших критеріїв, то діагноз підтверджується; якщо є шостий критерій, то достатньо одного з п'яти попередніх.

Лікування при ХБ повинне бути комплексним, тривалим, систематичним.

Провідне місце в терапії ХБ займає кінезіотерапія - терапія рухом, направлена на збереження рухливості хребта, його розвантаженню, активації діафрагмального дихання.

Лікувальна фізкультура повинна проводитися обережно, починаючи з малих об'ємів руху, бажано 2-3 рази на день. Необхідно уникати підйому тяжкості, стрибків, бігу. Хворим показані прогулянки на лижах, плавання в басейні. Необхідно навчати хворих методиці релаксації.

Враховуючи сучасні уявлення про етіологію і патогенез АС, слід проводити ретельний пошук осередків інфекції і їх санацію.

Актуальна терапія ББ направлена на зменшення больового синдрому і запальних змін в суглобах і хребті. При тривалому застосуванні НПЗП хороший протизапальний і знеболюючий ефект досягається при призначенні вольтарена (100 мг/доб), моваліса - 15 мг/доб, целебрекса (200 мг/доб), німесилу (200 мг/доб), найза (200 мг/доб).

Базисна терапія направлена на зменшення проявів імунокомплексного механізму запалення. Препаратами вибору при ХБ без системних проявів є салазопохідні - салазопірин або сульфосалазин. Лікувальна доза цих препаратів складає 2-3 г/доб і для досягнення ефекту призначається не менше 4-6 міс. Потім переходять на підтримуючу дозу. Підтримуюча доза для цих препаратів складає 0,5-1 г/доб, яка приймається практично постійно при хорошій ефективності.

Дані по застосуванню D-пеніцигаміну при лікуванні АС суперечливі. Є

дані про його ефективність в I-II стадіях хвороби. Лікувальна доза складає 600 мг/доб протягом 3-4 міс. Якщо клінічний ефект досягнуто, то дозу D-пеніцилламіну зменшують до 150-300 мг/доб. У зв'язку з можливими ускладненнями (синдром Лаєла, нефротичний синдром, агранулоцитоз) необхідний ретельний контроль за аналізами крові і сечі 1 разів на 10 днів перші 3 міс, а в подальшому 1 раз на 1 місяць.

При важкій прогресуючій ХБ з лихоманкою, системними проявами показана терапія цитостатиками: метотрексат - 7,5-10 мг/тиж; азатиоприн - 100-150 мг/доб, хлорбутин - 4-6 мг/доб.

При септичному варіанті течії ХБ, вісцеральних проявах з високою запальною активністю показано призначення преднізолону в дозі 20-30 мг/доб. При отриманні клінічного ефекту дозу преднізолону поступово зменшують до повної відміни, і хворий продовжує приймати один базисний препарат.

У випадках стійкої, торпідної течії ХБ з високою імунологічною активністю швидкий і виражений ефект може надати пульс-терапія метілпреднізолоном (солумедрол, метипред), що вводиться внутрішньовенно краплинно в дозі 1000 мг щоденно на ізотонічному розчині натрію хлориду або 5% глюкозі протягом 3 днів підряд.

При артриті периферичних суглобів хороший ефект досягається внутрішньосуглобовим введенням глюкокортикоїдів (діпроспан, депо-метипред).

Для зняття м'язового спазму призначають міорелаксанти: мідокалм - 100-150 мг/доб, сирдалуд - 4-6 мг/доб.

Хороший протизапальний ефект може надати ензімотерапія: вобензим - по 7 драже 3 рази на день за 40 хвилин до їжі, запивати стаканом води.

З метою поліпшення мікроциркуляції уражених суглобів, зв'язкового апарату, м'язів призначають судинні препарати: трентал, агапурін, пентоксифілін, нікотинову кислоту курсами на 1 міс 2-3 разів на рік.

Для підвищення чутливості до базисної терапії при високій

імунологічній активності при ББ виробляють плазмаферез, плазмосорбцію від 4 до 6 сеансів.

При активності захворювання I-II хороший ефект надає фізіотерапевтичне лікування. Призначають ультразвук з гідрокортизоном, індуктотермію, електрофорез з лідазою, димексідом на уражені суглоби, хребет, магнітотерапію, іглорефлексотерапію. При анкілозах тазостегнових суглобів з ФНС III здійснюють протезування уражених суглобів. Хворим із ХБ в період стихання загострення показане санаторно-курортне лікування з використанням сірководородних, радонових ванн, грязелікування.

Критерії якості лікування:

1. Нормалізація або зниження клініко-лабораторних параметрів активності захворювання.

2. Зменшення (уповільнення) рентгенологічного прогресування ураження опорно-рухового апарату.

Прогноз. Для життя сприятливий, за винятком випадків розвитку амілоїдозу нирок. Враження тазостегнових суглобів і повний анкілоз всіх відділів хребта можуть привести до повної втрати працездатності і інвалідизації пацієнтів.

3.4. Остеоартроз

Остеоартроз (ОА) - хронічне прогресуюче захворювання суглобів недостатньо з'ясованої етіології, що характеризується поразкою всіх компонентів суглоба, у першу чергу хряща, субхондральної кістки, зв'язок, капсули та периартикулярних тканин, у тім або іншому ступені вираженим синовітом.

Клінічна класифікація:

I. Первинний (ідіопатичний).

A. Локалізований (ураження <3-х суглобів)

1. Суглоби кистей.
2. Суглоби стоп.
3. Колінні суглоби.
4. Тазостегнові суглоби.
5. Хребет.
6. Інші суглоби.

Б. Генералізований (ураження 3-х і більше суглобів)

1. Ураження дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів верхніх та/або нижніх кінцівок.
2. Ураження великих суглобів.
3. Ерозивний.

II. Вторинний.

A. Посттравматичний

Б. Уроджені, придбані або ендемічні захворювання (хвороба Пертеса, синдром гіпермобільності та ін.).

В. Метаболічні хвороби

1. Охроноз.
2. Гемохроматоз.
3. Хвороба Вильсона.
4. Хвороба Гоше.

С. Ендокринопатії

1. Акромегалія.

2. Гиперпаратиреоз.

3. Цукровий діабет.

4. Гіпотиреоз.

Д. Хвороба відкладення кальцію (фосфат кальцію, гідроапатит).

Е. Нейропатії (хвороба Шарко).

Ж. Інші захворювання (аваскулярний некроз, РА, хвороба Педжета та ін.).

III. Рентгенологічна стадія (по J.H.Kellgren й J.S.Lawrens):

0 - змін немає;

I - сумнівні рентгенологічні ознаки;

II - мінімальні зміни (невелике звуження суглобової щілини, одиничні остеофіти);

III - помірні прояви (помірне звуження суглобової щілини, множинні остеофіти),

IV - значні зміни (суглобова щілина майже не визначається, множинні грубі остеофіти).

IV. Синовіт

Із синовітом

Без синовіту

V. Функціональна недостатність суглобів:

ФН 0 (збережена)

ФН I (працездатність тимчасово обмежена)

ФН II (працездатність втрачена)

ФН III (вимагає сторонньої допомоги)

Епідеміологія. Остеоартроз - найпоширеніше захворювання суглобів, яким страждають не менш 20% населення земної кулі. Захворювання звичайно починається у віці старше 40 років. Велике епідеміологічне дослідження в США дозволило виявити рентгенологічні ознаки остеоартроза

в 1/3 людей в віці 25-74 р. З віком поширеність цього захворювання росла: 50% людей у віці 55 років та в 80% - старше 75 років були хворі на остеоартроз. Цей діагноз раніше виставлявся виключно за даними рентгенографічного дослідження. Біль, як клінічний симптом, враховувався в меншій мірі. Проте за даними різноманітних досліджень, частота болі в колінних суглобах при наявності рентгенологічного остеоартроза дорівнювала 40-80%.

Етіологія та патогенез. Серед відомих у цей час факторів ризику можна виділити наступні основні групи:

Ендогенні фактори:

- генетичні - жіноча стать, дефекти гена колагену типу II, уроджені захворювання кісток і суглобів;
- придбані - літній вік, дефіцит естрогенів у постменопаузі у жінок, придбані захворювання кісток і суглобів;

Екзогенні: зовнішнього середовища - надлишкова вага, надлишкове навантаження на суглоби, травми суглобів й операції на суглобах (наприклад, менискектомія).

В основі патогенезу основних форм остеоартроза лежить порушення обміну в хрящовій тканині за рахунок переваги катаболічних процесів над анаболічними. Порушення вироблення медіаторів і ферментів при патології хондроцитів включає:

- синтез "прозапальних" цитокинів, особливо ІЛ-1, під дією яких хондроцити синтезують матриксні протеїнази, що викликають дегратацію колагену й протеоглікану хряща;
- гіперекспресію ЦОГ-2, індукуючого синтез простагландинів, що приймають участь у розвитку запалення;
- гіперекспресію індукуючої форми синтетази оксиду азоту, що регулює утворення оксиду азоту, яка є токсичною для хряща;
- порушення синтезу інсуліноподібного фактора росту-1 (анаболічний

медіатор);

- порушення синтезу трансформуючого фактора росту (анаболічний медіатор).

Клінічні ознаки та симптоми.

Остеоартроз проявляється вираженими болями та деформацією суглобів, що приводять до порушення їхніх функцій. Найчастіше в процес втягуються навантажувальні суглоби (колінні, тазостегнові), дрібні суглоби кістей (дистальні та проксимальні міжфалангові суглоби кістей, перший п'ястно-зап'ястний суглоб кисті) і хребет. Найбільш важливе клінічне значення має ураження тазостегнових і колінних суглобів, що є основною причиною зниження якості життя, працездатності й інвалідності.

Провідною клінічною ознакою остеоартроза, що змушує звертатися пацієнта до лікаря, є біль **в області ураженого суглоба (або суглобів)**. Біль не пов'язаний з ураженням хряща (він позбавлений нервових закінчень), а визначається ураженням кісток (остеофіти, мікроінфаркти, збільшення тиску в субхондральній кістці та костномозговому каналі), суглобів (запалення синовіальної оболонки й розтягання капсули суглоба), околосуглобових тканин (поразка зв'язок, м'язовий спазм, бурсит), психоемоційними й іншими факторами. Біль звичайно має "механічний" характер, тобто підсилюється при фізичній активності й слабшає в спокої.

Раптове, без видимих причин посилення болю, поява нічних болів, ранкової скутості (почуття "в'язкості гелю" в ураженому суглобі), припухлості суглоба є ознаками вторинного синовіїта (присутність «запального» компонента).

Характерним симптомом остеоартрозу є також - **крепітація** (хрускіт, тріск або скрип) у суглобах при русі, що виникає внаслідок порушення конгруентності суглобних поверхонь, обмеження рухливості в суглобі або блокади "суглобною мишею" (фрагментом суглобного хряща, що вільно лежить у суглобній порожнині).

Спостерігається збільшення об'єму суглобів частіше відбувається за рахунок проліферативних змін (остеофіти), але може бути й наслідком набряку білясуглобових тканин. Особливо характерне утворення вузликів в області дистальних (вузлики Гебердена) і проксимальних (вузлики Бушара) міжфалангових суглобів (табл. 23).

Таблиця 23

Діагностичні критерії остеоартроза:

Клінічні критерії	Клінічні та лабораторні та рентгенологічні критерії
Колінні суглоби	
1. Біль +	1. Біль та
2а- крепітація,	2. Остеофіти або
2б- вранішня скутість менше 30 хв.,	3а- вік більше 40 років/ синовіальна рідина, характерна для остеоартрозу
2в- вік більше 38 років або	3б - вранішня скутість менше 30 хв.,
3а- крепітація,	3в- крепітація,
3б- вранішня скутість менше 30 хв.,	
3в- остеофіти або	
4а- відсутність крепітації,	
4б - остеофіти	
Кульшові суглоби	
1. Біль та	1. Біль та не менше двох критеріїв з трьох:
2а - внутрішня ротація менше 15 ⁰	2а- ШОЕ менше 20 мм/год
2б - ШОЕ менше 15 мм/год або	2б- остеофіти
3а - внутрішня ротація менше 15 ⁰	2в-звуження суглобової щілини
3б- вранішня скутість менше 60 хв.,	
3в- вік більше 50 років	
3г - біль при внутрішній ротації	
Суглоби кістей	
1. Біль або скутість	
2. Остеофіти двох та більше суглобів з 10, що оцінюються*	
3. Менше двох припухлих п'яно-фалангових суглобів	
4а - остеофіти, включаючи 2 та більше дистальних між фалангових суглоба (2-й та 3-й дистальні між фалангові суглоби можуть прийматися до уваги в двох критеріях: 2 та 4 а)	

або
4б - деформація одного та більше суглобів з 10, що оцінюються*

* - 2-й та 3-й дистальні міжфалангові суглоби; - 2-й та 3-й проксимальні межфалангові суглоби; 1-й зап'яско-пясний суглоби обох кистей.

Для первинного (ідіопатичного) остеоартрозу зміни стандартних лабораторних показників не характерні. У пацієнтів літнього віку, що становлять більшість хворих з остеоартрозом, невелике збільшення ШОЕ й титрів РФ може бути пов'язане з віковими факторами й не виключає діагнозу остеоартроза.

При дослідженні синовіальної рідини виявляють незначне помутіння, підвищення в'язкості; кількість лейкоцитів - менш 2000/мм³, нейтрофілів - менш 25%.

Найбільш важливим для діагностики остеоартрозу є рентгенологічне дослідження. В сучасній медицині використовують рентгенологічну класифікацію за Келгрена-Лоуренсом, яка вміщує в собі 4 стадії розвитку хвороби.

Диференціальний діагноз.

Діагностика остеоартрозу в переважній більшості випадків не викликає великих труднощів. Виключення становлять пацієнти з атиповими проявами (наприклад, поразкою плечового суглоба) і ознаками запалення суглобів (наприклад, при генералізованому остеоартрозі, що вражає дрібні суглоби кистей). Іноді виникають проблеми при диференціальній діагностиці первинного та вторинного остеоартрозу, пов'язаного з метаболічними та іншими захворюваннями.

Рентгенологічні ознаки остеоартрозу виявляються з дуже високою частотою, особливо у осіб літнього віку під час відсутності клінічних ознак остеоартрозу. Для постановки остаточного діагнозу не можна обмежуватися даними рентгенологічних і лабораторних досліджень. Потрібна всебічна оцінка клінічних проявів і при необхідності - проведення додаткових

досліджень для виявлення причин патологічних змін у суглобах.

Загальні принципи лікування.

Лікування остеоартроза залишається в основному симптоматичним, з використанням пероральних, внутрішньосуглобових і локальних ЛЗ і спрямовано на досягнення наступних цілей:

- уповільнення прогресування захворювання, регрес симптомів;
- зменшення болю й запалення;
- зниження ризику загострень і ураження нових суглобів;
- поліпшення якості життя;
- запобігання інвалідизації.

Для зменшення болю використовують широкий комплекс нефармакологічних (лікувальна фізкультура, фізіотерапія, навчання пацієнтів) і фармакологічних методів. Варто не забувати, що жоден із зазначених методів не є універсальним. При виборі методу лікування для конкретного пацієнта варто враховувати:

- особливості плину захворювання - виразність симптомів, швидкість прогресування захворювання, наявність запального компонента;
- індивідуальні особливості пацієнта - вік, наявність супутніх захворювань, їхній характер і фармакотерапію;
- властивості ЛЗ.

Нефармакологічні методи лікування.

Оскільки тучність і порушення м'язового тону - важливі фактори ризику розвитку й прогресування остеоартроза, зниження надлишкової ваги й зміцнення м'язів є найважливішими напрямками лікування. Зниження ваги вже саме по собі веде до зменшення болю не тільки в навантажувальних, але й у дрібних суглобах кистей. У зв'язку із цим рекомендуються спеціальні дієти й комплекси фізичних вправ (аеробні, рухові, силові).

Певним анальгетичним ефектом володіють фізіотерапевтичні методи, такі, як холододі процедури, та ін.

Фармакотерапія.

Відповідно до сучасної класифікації противоартрознi ЛЗ підрозділяють на 3 групи:

- Симптоматичні ЛЗ швидкої дії (прості анальгетики й НПЗП).
- Симптоматичні ЛЗ повільної дії або препарати, що модифікують симптоми (хондроїтін сульфат, глікозамін сульфат, препарати гіалуронової кіслоти).
- ЛЗ, що модифікують структуру хряща (можливо, такою дією володіють хондроїтін сульфат, глюкозамін сульфат).

Симптоматичні ЛЗ швидкої дії. До цієї групи лікарських засобів відносять лікарські засоби, які зменшують больовий синдром та ознаки реактивного синовіту. До них відносяться:

Анальгетики:

- а) ненаркотичні: парацетамол до 2 г на добу при необхідності;
- б) наркотичні (лише у випадку нестерпності або неефективності інших препаратів, не тривало): трамадола гідрохлорид 50 мг 3 рази на день;

Нестероїдні протизапальні препарати:

- а) ЦОГ-2 селективні: мелоксикам (моваліс) 7,5-15 мг у добу; нимесулід (месулід) 100 мг два рази в день; целекоксиб (целебрекс) 200 мг 1-2 рази в день;
- б) Неселективні: диклофенак натрію 100-150 мг у добу; диклофенак калію 100-150 мг у добу; інші: зінаксин 1 капсула в день; діацерин 50 мг 2 рази в день.

У хворих з помірними непостійними болями без ознак запалення можна обмежитися періодичним прийомом простих анальгетиків (парацетамола не більш 4 г/доб). Їхньою перевагою перед НПЗП є низька токсичність для ШКТ.

У той же час в останніх дослідженнях доведено, що парацетамол у дозі більш 2 г/доб так само, як НПЗП, може призводити до поразки ШКТ, а також може сприяти збільшенню артеріального тиску.

"Анальгетична" доза НПЗП при остеоартрозі звичайно нижче, ніж при РА та інших запальних захворюваннях суглобів. НПЗП варто приймати не постійно, а тільки в період посилення захворювання. Оптимальними препаратами є похідні пропіонової кислоти (ібупрофен 1200-1800 мг/доб або **кетопрофен** 100 мг) і арилуксусна кислота (диклофенак 50-100 мг/доб).

При виражених постійних болях, часто зв'язаних не тільки з механічними факторами, але й із запаленням, НПЗП більше ефективні, чим парацетамол.

Певної анальгетичною активністю володіє **локальна терапія НПЗП** (мазі, креми, гелі.). Протизапальні мазі: індометацинова, бутадіонова та ін., відволікаючи та зігріваючи мазі, а також аплікації диметилсульфоксид з анальгетиками або НПЗП.

Вибір того або іншого ЛЗ залежить від декількох факторів: безпеки, сполучуваності з іншими ЛЗ і відсутності негативного впливу на хрящ.

Застосування індометацину та піроксикаму не рекомендується, тому що ці препарати викликають важкі побічні ефекти (особливо у літніх пацієнтів) і погано взаємодіють із іншими лікарськими засобами (гіпотензивними, сечогінними препаратами, β -блокаторами та ін). Індометацин може сприяти прогресуванню дегенерації хряща.

Пацієнтам літнього віку з факторами ризику НПЗП-гастропатії (виразковий анамнез, що супроводжують захворювання й ін.) показані найбільш безпечні ЛЗ: інгібітори ЦОГ-2 - мелоксикам (7,5 мг/доб), німесулід (200 мг/доб), целекоксиб (100-200 мг/доб).

Альтернативний підхід до анальгетичної терапії остеоартроза пов'язаний із застосуванням **трамадола гідрохлориду** - синтетичного анальгетика центральної дії, що не викликає при правильному прийомі фізичної й психічної залежності. Трамадол призначають у перші дні 50 мг/доб з поступовим збільшенням до 200-300 мг/доб. Трамадол може застосовуватись спільно із НПЗП. Його застосування особливо виправдане при наявності протипоказань для призначення оптимальних доз НПЗП.

Больовий синдром нерідко зв'язаний зі спазмом м'язів і тут більшою підмогою є використання *міорелаксантів*, таких як мідокалм, сірдалуд, а також *системної ензимотерапії*.

Найбільш розповсюджене значення серед в/суглобових ін'єкцій в останній час має застосування препаратів гіалуронової кислоти (наприклад, сингіал). Існує тенденція застосовувати ці препарати при 1-3 рентгенологічних стадіях захворювання, адже на четвертій стадії використання препаратів гіалуронової кислоти вже не є доцільним. У разі необхідності гіалуронова кислота призначається в дозі 20 мг внутрішньосуглобово 1 раз у тиждень протягом 2 тижнів, 3 цикли кожні 3 тижні. Препарати зменшують біль в ураженому суглобі, дозволяють відстрочити оперативне лікування, добре переносяться. Дуже рідко при їхньому введенні спостерігається загострення болів у суглобах по типу псевдоподагричних атак. Найбільш розповсюдженим ускладненням в/суглобових ін'єкцій препаратів гіалуронової кислоти є некроз навколосуглобових тканин у разі попадання у них препарату.

У пацієнтів з місцевими ознаками запалення ефективно внутрішньосуглобове введення пролонгованих ГК, наприклад, метілпреднізолон (у дозі 20-40 мг залежно від розміру суглоба) Пролонговані форми ГК звичайно застосовуються при неефективності інших протизапальних засобів і не більше 3 ін'єкцій на рік. У разі неповного попадання ГКС у суглобову щілину, протизапальний ефект реалізується так само, проте з меншою інтенсивністю, таким чином має місце лікувальний ефект локальної ін'єкції параартикулярних тканин. При гонартрозі використовують внутрішньосуглобове введення похідних гіалуронату, які являють собою полісахарид, що складається з довгого ланцюга дисахаридів.

Для усунення больового синдрому, контрактури м'язів й інших рефлекторних проявів і реактивних змін периферичних нервів, при остеохондрозі хребта застосовують ту ж терапію, що й при остеоартрозі. Ефект НПЗП і анальгетиків підсилюється при їхньому сполученні з

десенсибілізуючими й нейроплегічними засобами, такими як димедрол, що сприяють зменшенню набряку нервового корінця. Для зменшення набряку нервового корінця також застосовують сечогінні засоби. Крім того, для зменшення больового синдрому використовуються новокаїнові, спирт-новокаїнові блокади (переднього сходового м'яза, паравертебральні та др.) і більше ефективні перідуральні блокади. Певним знеболюючим ефектом володіють обколювання найбільш хворобливої області хребта розчином новокаїну, внутрішньовенне введення новокаїну в наростаючій дозі від 1,0 до 10,0 мл.

Симптоматичні лікарські засоби повільної дії.

Ефективними засобами для симптоматичної та патогенетичної терапії остеоартроза є наступні природні компоненти суглобового хряща: хондроїтин сульфат, глюкозамін сульфат. Препарати, що входять до складу цієї групи, можна умовно назвати хондропротекторами. Ці препарати захищають суглобові поверхні кісток, насичуючи хрящ необхідними речовинами. Проте назва «хондропротектор» є умовною, оскільки доказова база лікувального ефекту цих препаратів є дуже слабкою. Докладніше кажучи, неможливо достеменно вивчити і довести, що хондропротектори зупиняють процес знищення хрящової тканини або ще й нарощують цю тканину знову. Біопсію хрящової тканини виконати неможливо у живій людини, адже хрящ не відновлюється, тому цей метод вивчення товщини та структури хрящової тканини не є методом вибору. УЗІ-діагностика, КТ чи МРТ - є суб'єктивними і не можуть точно відобразити товщину хрящової тканини. Вивчати хондропротекторний ефект за допомогою анкетування (вивчення інтенсивності болю, можливості людини до самообслуговування, активного способу життя) намагаються і досі, однак елемент суб'єктивізму в цьому методі присутній і на нього теж не можна опиратися, створюючи доказову базу дії хондропротекторів. Проте нині ця група лікарських засобів широко розповсюджена і включена до клінічного протоколу лікування хворих на остеоартроз.

Лікування *хондроїтін сульфатом* (1000-15000 мг/доб 2-3 р/доб) приводить до зменшення болю у суглобах, дозволяє знизити дозу НПЗП і дуже добре переноситься. Анальгетичний ефект зберігається протягом декількох місяців після завершення лікування.

Подібною ефективністю й переносимістю володіє *глюкозамін сульфат*, що призначають 1500 мг/доб однократно протягом не менш 6 міс, повторними курсами. Однак, тактика лікування цими препаратами (тривалість і періодичність курсів) вимагає подальшого вивчення.

Отримано дані про можливий структурно-модифікуючий ефект (уповільнення звуження суглобної щілини, утворення остеофітів) цих препаратів при остеоартрозі колінного суглоба (глюкозамін сульфат, хондроїтін сульфат) і дрібних суглобів кистей (хондроїтін сульфат).

Хондроїтін сульфат призначається по 500 мг 2 разів у день протягом не менш 6 місяців; глюкозаміносульфат 500-1500 мг 1 раз у добу протягом 2-3 місяців. Вони мають протизапальну дію за рахунок придушення ІЛ-1 і інших провизапальних цитокінів, а також позитивної дії на стан періартикулярних тканин.

Для хондроїтін сульфату і глюкозаміна показаннями для застосування є остеоартроз колінного та/або тазостегнового суглобів і остеохондроз хребта.

Вивченню ефективності і безпеки перорального хондроїтіна сульфату і глюкозаміна при остеоартрозі за кордоном було присвячено близько 40 клінічних досліджень, серед них 15 досліджень (хондроїтіна сульфат – 9, глюкозамін – 6) були подвійними сліпими і плацебоконтролюємими, продовжувалися не менше 4 тижнів.

У більшості досліджень симптоматичні ЛЗ повільної дії приводили до зниження інтенсивності болю, поліпшення функціональної здатності уражених суглобів, зменшення потреби в НПЗП. Для оцінки результатів досліджень була застосована наступна шкала ефектів: 0,2 – слабкий; 0,5 – помірний і 0,8 – сильний. За узагальненими даними подвійних сліпих досліджень, ефективність глюкозаміна склала 0,44, хондроїтіна сульфату –

0,78. ЛЗ відрізнялися відмінною переносимістю: профіль і частота ПД у пацієнтів основної групи практично не відрізнялися від таких в контрольній групі, що одержувала плацебо. Ефективність обох була підтверджена і результатами мета-аналізів клінічних досліджень.

У невеликих клінічних дослідженнях була показана здатність симптоматичних ЛЗ повільної дії не тільки стабілізувати процеси деструкції хряща, але і, можливо, викликати їх зворотний розвиток. Але ці дані вимагають подальшого підтвердження в крупних багатоцентрових рандомізованих випробуваннях. Не виключено, що хондропротектори стануть першою фармакологічною групою, здатною надавати структурно-модифікуючу дію, що дозволяє уповільнити прогресування дегенерації хряща і максимально зберегти функцію суглоба. Проте вже зараз можна рекомендувати включення хондроїтін сульфату і глюкозаміна в комплексну терапію ОА з метою підвищення її ефективності і безпеки, зокрема для пацієнтів з чинниками ризику (люди літнього віку, хворі на хворобу язви і ін.).

Хондропротективний ефект зберігається протягом 8 тижнів після відміни препарату. Регенерація хрящів вимагає повторних курсів.

Алфлутоп являє собою екстракт 4 видів морських риб (1,0 мол препарату містить 10 мг екстракту). Лікування алфлутопом проводять по двох схемах. Перша схема: починають введення препарату в/суглобово по 2,0 мл через 3-4 дні (2 рази в тиждень) 5 ін'єкцій з подальшим переходом на внутрім'язове введення по 1,0 мл у день щодня протягом 3 тиж. Друга схема полягає у введенні препарату по 1,0 мл в/м протягом 3 тиж. Повторні курси рекомендують проводити через 3 місяці.

Крім того, для поліпшення внутрікісткового кровообігу використовують препарати, поліпшуючі мікро циркуляцію: пентоксіфілін (трентал, агапурін) 100 мг 3 рази на добу; діпірідамол (курантіл) 75 мг у добу.

Хірургічне лікування. Надзвичайно ефективно хірургічне лікування

(артроскопічні операції й особливо ендопротезування суглобів), яке, проте, варто проводити тільки при важкому ураженні колінних і тазостегнових суглобів, що супроводжується сильними болями.

Схема лікування хворих остеоартрозом

Активність	Завдання терапії		
	Запобігання прогресування дегенерації в суглобному хрящі	Зменшення больового синдрому і ознак реактивного синовіту	Поліпшення функції суглобів
Виражене загострення, реактивний синовіт	Розвантаження уражених суглобів	НПЗП у терапевтичних дозах Протизапальні мазі; аплікації ДМСО з анальгетиками або НПЗП; в/суглобово ГК; судинні препарати; міорелаксанти; препарати, поліпшуючі мікроциркуляцію	магнітотерапія, УФО ерітемними дозами
Помірне незначне загострення	Розвантаження уражених суглобів. Хондропротективні препарати	НПЗП у менших дозах, протизапальні мазі, аплікації ДМСО з анальгетиками або НПЗП, судинні препарати, міорелаксанти, препарати, що поліпшують мікроциркуляцію.	ДМВ-терапія, ДДТ, СМТ, фонофорез НПЗП, анальгетики, ДМСО
Ремісія	Розвантаження уражених суглобів. Хондропротективні препарати	НПЗП у мінімальних дозах, протизапальні мазі, судинні препарати, міорелаксанти, препарати, що поліпшують мікроциркуляцію.	Індуктотермія, СМВ, лазеротерапія, масаж, бальнеотерапія, грязелікування, теплолікування, електрофорез цинку, літію, сірки, санаторно-курортне лікування

Профілактика. Методи лікарської профілактики остеоартрозу практично не розроблені. З огляду на роль дефіциту естрогенів і вітаміну D у розвитку остеоартрозу, не виключено, що замісна терапія естрогенами та вітаміном D, а також застосування антиоксидантів дозволять знизити ризик розвитку первинного остеоартрозу в деяких пацієнтів.

3.5. ПОДАГРА

Подагра - гетерогенний за походженням клінічний синдром гіперурикемії, який називають захворюванням. Подагричний артрит характеризується запаленням суглобів, пов'язаним з утворенням та депонуванням кристалів сечової кислоти (уратів) на фоні гіперурикемії. Про гіперурикемію можна говорити в тих випадках, коли концентрація сечової кислоти в сироватці більше 7 мг/% (0,420 ммоль/л) у чоловіків, і більше 6 мг/% (0,36 ммоль/л) у жінок.

Епідеміологія. Частота подагричного артриту в популяції на одну тисячу складає: 5-28 - у чоловіків і 1-6 - у жінок. На концентрацію сечової кислоти певний вплив мають стать і вік. Пік захворюваності припадає на вік: 40-50 років у чоловіків і старше 60 років у жінок. Співвідношення серед пацієнтів чоловіків і жінок складає 2-7: 1. Таким чином, подагра - одне з найчастіших захворювань суглобів у осіб старше 40 років. Цікаво, що підвищення рівня сечової кислоти має місце у чоловіків в 40-50 років (і найчастіше має певні клінічні прояви), а у жінок рівень сечової кислоти підвищується в період менопаузи та може клінічно не проявлятися досить тривалий час.

Етіологія та патогенез.

Розвиток гострого подагричного артриту часто провокують:

- невелика травма суглоба, що приводить до внутрішньо суглобового набряку. В стані спокою відбувається інтенсивний відтік рідини з суглоба, що призводить до швидкого локального збільшення концентрації сечової кислоти;
- прийом алкоголю, особливо пиво (воно містить багато гуанозину - попередника сечової кислоти), погрішності в дієті;
- лікування деякими ЛЗ (тіазидні діуретики, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, алопуринол).

Причини розвитку гіперурикемії:

- збільшення утворення уратів (через надмірне споживання їжі, багатой на пурини: алкоголю, фруктози; гематологічні причини: мієлопроліферативні і лімфопроліферативні синдроми, поліцитемія; ЛЗ: етанол, цитотоксичні, вітамін В12 (лікування перніційної анемії; інші причини: ожиріння, псоріаз, гіпертригліцеридемія)
- зниження ниркової екскреції уратів (ЛЗ: циклоспорин, інсулін, тіазидні діуретики, фуросемід і інші петлеві діуретики, етамбутол, аспірин (у низьких дозах), леводопа, нікотинова кислота; алкоголь; ниркові причини: гіпертензія, полікістоз нирок, хронічна ниркова недостатність будь-якої етіології; метаболічні/ендокринні причини: дегідратація, ацидоз, кетоз, гіпотиреоз, гипер-паратиреоз; інші: ожиріння, саркоїдоз, токсикоз вагітних).
- Поєднання обох причин в єдиний механізм (змішаний тип гіперурикемії).

Основні етапи патогенезу:

Сечова кислота являє собою кінцевий продукт метаболізму пуринів. В організмі людини відсутній фермент уриказа, що перетворює сечову кислоту на водорозчинний аллантаїн. Тому погано розчинна в воді сечова кислота накопичується в організмі людини у вигляді кристалів в тканинах з розвитком проліферативного гранульоматозного запалення.

- Стимуляція кристалами сечової кислоти продукції медіаторів запалення (ІЛ-1, -6, -8, ФНП- α , фосфоліпаза, кініни та інші) фагоцитами, сіновіоцитами.
- Адгезія нейтрофілів до ендотелію і надходження нейтрофілів в порожнину суглобів.
- Надходження прозапальних медіаторів в кров'яне русло.
- Розвиток системних проявів, характерних для гострого подагричного артрити.

Хоча збільшення рівня сечової кислоти є чинником ризику подагри, у

багатьох хворих (до 50%) з вираженою гіперурикемією подагра не розвивається. Отже, в розвитку подагри разом з гіперурикемією важливе значення мають інші чинники.

Причини, що обмежують перебіг гострого подагричного артрити, до кінця не з'ясовані, але, найімовірніше, пов'язані з синтезом "антизапальних" медіаторів.

Клінічна класифікація.

1. Клінічні стадії

- а) гострий подагричний артрит
- б) міжприступна (інтервальна) подагра
- в) хронічний подагричний артрит
 - загострення
 - ремісія
- г) хронічний тофусний артрит

2. Рентгенологічні стадії ураження суглобів:

I - великі кістки (тофуси) у субхондральній кістці та в більш глибоких шарах, іноді ущільнення м'яких тканин;

II - великі кістки поблизу суглоба та дрібні ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами;

III - великі ерозії не менше ніж на 1/3 суглобової поверхні, остеоліз епіфізу, значне ущільнення м'яких тканин з кальцієвими депозитами .

3. Ступінь функціональної недостатності:

- 0 - збережена;
- I - збережена професійна здатність;
- II - втрачена професійна здатність;
- III - втрачена здатність до самообслуговування.

4. Нефролітіаз;

- Подагрична нефропатія.

Епідеміологічні критерії діагностики подагричного артриту (Нью-Йорк, 1966). Діагноз подагричного артриту може бути встановлений:

1. При хімічному або мікроскопічному виявленні кристалів сечової кислоти в синовіальній рідині або відкладенні уратів у тканинах.

2. При наявності двох або більше наступних критеріїв:

- чіткий анамнез та/або спостереження хоча б двох атак болючого припухання суглобів кінцівок (атаки, щонайменше, на ранніх стадіях, повинні починатися раптово з сильних болів; протягом 1-2 тижнів повинна наставати повна клінічна ремісія);

- чіткий анамнез і/або спостереження однієї атаки з ураженням великого пальця ноги;

- клінічно доведені тофуси;

- чіткий анамнез і/або спостереження швидкої реакції на колхіцин, тобто зменшення об'єктивних ознак запалення протягом 48 годин після початку терапії.

Клінічні ознаки і симптоми.

Основні клінічні прояви подагри:

- рецидивуючі атаки гострого артриту,
- накопичення кристалів уратів в тканинах з утворенням тофусів,
- нефролітіаз,
- подагрична нефропатія.

Гострий подагричний артрит.

Зазвичай розвивається через декілька років безсимптомної гіперурикемії в нічний час або в ранній ранковий час, раптово, відразу після підйому з ліжка. Може бути спровокований травмою, прийманням алкоголю, погрішностями в дієті, хірургічними процедурами, загостренням супутніх захворювань, локальним запаленням, наприклад, при остеоартрозі.

Тривалість атаки варіює від 1-2 (у легких випадках) до 7-10 днів.

Характеризується швидким наростанням надзвичайно інтенсивних

болів, як правило, в одному суглобі (найчастіше великого пальця однієї чи іншої стопи), що поєднуються зі значною припухлістю суглоба і почервонінням шкіри над ним. Інтенсивні болі роблять неможливими рухи в запаленому суглобі, посиленню болів сприяє навіть легкий дотик (симптом «простирадла»).

У осіб літнього віку напади протікають менш гостро, ніж у молодих, нерідко по типу оліго-моноартриту. У чоловіків переважно уражаються суглоби ступні, особливо великого пальця (артрит великого пальця в 50% випадків є першим проявом подагри; в цілому розвивається більш ніж у 80% пацієнтів). У жінок на початку захворювання частіше розвивається оліго-поліартрит (можливо, пов'язано з віковими особливостями, оскільки у жінок подагра розвивається в більш літньому віці), частіше уражаються суглоби кистей. Біль часто має пекучий характер, супроводжується парестезією.

Характерна особливість гострого подагричного артрити - повне спонтанне одужання і відсутність симптомів між нападами до розвитку хронічного подагричного артрити. Наявність болів в суглобах в цей період зазвичай пов'язана з супутніми захворюваннями суглобів, найчастіше - остеоартрозом. За відсутністю лікування спостерігається почастищення атак, більш затяжний перебіг, залучення в процес нових суглобів.

"Інтервальна" (міжнападна) подагра і рецидивуючий подагричний артрит. Хоча тимчасові інтервали між атаками гострого подагричного артрити варіюють в широких межах, у відсутність лікування повторний напад звичайно розвивається протягом першого року у 60%, двох років - у 78% пацієнтів.

Характерне скорочення тривалості безсимптомного періоду. Напади стають важчими, зачіпають "нові" суглоби, іноді мають поліартикулярний мігруючий характер, часто поєднуються з більш вираженими системними проявами. Відмічається запалення периартикулярних тканин (зв'язки, суглобові сумки). Нерідко спостерігається утворення одиничних тофусів в тканинах, зазвичай безболісних.

Іноді, головним чином у жінок літнього віку з нирковою недостатністю, приймаючих діуретики, тофуси утворюються до розвитку артриту. Тільки у 7% пацієнтів не спостерігається рецидивів артриту протягом 10 років.

Хронічна тофусна подагра. Характеризується розвитком тофусів (часто множинних), хронічного артриту, ураження нирок, сечокам'яної хвороби.

За відсутності специфічного лікування тофуси розвиваються у 50% хворих. Частіше вони локалізуються підшкірно або внутрішньошкірно в області пальців кистей і стоп, колінних суглобів, на ліктях і у вушних раковинах, але можуть утворюватися практично на будь-яких ділянках тіла і у внутрішніх органах. У жінок в постменопаузі тофуси нерідко розташовуються у області вузликів Гебердена. Іноді спостерігається виразка шкіри над тофусами із спонтанним виділенням вмісту у вигляді пастоподібної білої маси.

Рання поява тофусів спостерігається:

- при деяких формах ювенільної подагри,
- у жінок літнього віку, які приймають діуретики,
- при мієлопроліферативних захворюваннях,
- при деяких захворюваннях нирок, що приводять до яскраво вираженої гіперурикемії.

Ниркові ускладнення хронічної гіперурикемії. Сечокам'яна хвороба і хронічна уратна (подагрична) нефропатія є частими проявами хронічної подагри. У 20-40% пацієнтів спостерігаються протеїнурія і "м'яка" АГ, рідкий нефросклероз, важка артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок.

Частота сечокам'яної хвороби корелює з концентрацією сечової кислоти в сироватці крові і сечі. Каміння звичне рентгеноконтрастне і складається не тільки з уратів, але і оксалату і фосфату кальцію.

У хворих на лімфопроліферативні захворювання виражене збільшення рівня уратів на фоні протипухлинної терапії може призводити до преципітації сечової кислоти в ниркових каналцях і розвитку гострої ниркової недостатності.

У хворих на подагру збільшується частота супутніх захворювань: АГ, цукрового діабету, атеросклерозного ураження судин, гіпертригліцеридемії, спостерігаються також ожиріння, псоріаз, мієлопроліферативні захворювання.

Діагноз і рекомендовані клінічні дослідження.

Діагноз «подагра» - клініко-рентгенологічний. Особливості перебігу подагричного артриту мають здебільшого чітке відображення в скаргах хворого. Характерні клінічні прояви мають скерувати лікаря виконати рентгенологічне дослідження, або (на ранніх етапах діагностики) ультрасонографічне суглобів-мішеней.

Визначення сироваткового рівня уратів в період гострої подагричної атаки має обмежене діагностичне значення. У різні періоди цей рівень підвищений у переважної більшості хворих, проте нормальний рівень уратів не виключає діагноз подагри.

У синовіальній рідині в період гострого нападу подагричного артриту виявляється збільшення кількості лейкоцитів до 10000-20000 клітин/мм³, переважно нейтрофілів.

Найважливіший метод діагностики подагри -поляризаційна мікроскопія синовіальної рідини і інших тканин (наприклад, тофусів), що дозволяє знайти кристали уратів (розміри 3-30 мкм, характерна голкоподібна форма і оптичні властивості -негативне подвійне заломлення променя).

Диференціальний діагноз слід проводити з:

- псевдоподагрою,
- реактивним артритом,
- поліндромним ревматизмом,
- ревматоїдним артритом (особливо у жінок літнього віку),
- гострою ревматичною лихоманкою,
- загостренням остеоартрозу (ці захворювання часто поєднуються).

Загальні принципи фармакотерапії. Ефективність лікування багато в чому залежить від інформованості пацієнтів про те, що для усунення гострого нападу і лікування хронічної подагри використовуються різні по механізму дії ЛЗ. Мета лікування:

- швидке і безпечне усунення гострого подагричного артриту,
- попередження його рецидивів,
- запобігання або редукування переходу хвороби в хронічну стадію, що супроводжується утворенням тофусів, ураженням нирок і деструкцією суглобів.

Одним з важливих на перший погляд чинників є дотримання молочно-рослинної дієти, обмеження м'ясних та рибних продуктів, бобових, міцної кави та сподіваюся, припинення вживання алкогольних напоїв, збільшення обсягу рідини, що випивається (до 2-3 л на день).

Для вирішення першої мети - усунення гострого нападу подагри використовуються ЛЗ трьох класів: НПЗП, ГК (локально і системно) і колхіцин. Ефективність лікування підвищується при його ранньому початку.

Колхіцин - препарат є могутнім інгібітором фосфатази і гальмує процеси поділу клітин. Препарат вводять кожні 2 год по 1мг до усунення нападу (максимально 4-5 г/добу).

Все ж таки достатньо виражений токсичний вплив колхіцину на печінку, нирки, центральну нервову систему, кістковий мозок, а також побічні дії препарату для лікування подагричних атак не виключається. Тому колхіцин в даний час застосовують рідше, ніж інші ЛЗ, через повільний розвиток ефекту і високої частоти ускладнень (діарея). Його призначають, головним чином, при неефективності НПЗП або за наявності протипоказань для їх призначення. Він більш ефективний при ранньому призначенні (протягом 24 год від початку артриту).

В деяких випадках (особливо при загостренні подагри в післяопераційному періоді) застосовується внутрішньовенне введення колхіцину, що дозволяє досягти дуже швидкого ефекту і уникнути

шлунково-кишкових ускладнень:

Проте іноді внутрішньовенне введення колхіцину може призводити до важких токсичних реакцій (міелосупресія, ниркова недостатність, внутрішньосудинна гіперкоагуляція, гіпокальціємія, судоми, серцева недостатність). Тому не слід призначати колхіцин всередину протягом, принаймні, семи днів після внутрішньовенного введення цього ЛЗ.

У пацієнтів з нирковою і печінковою недостатністю, а також у немолодих хворих з нормальною функцією печінки і нирок лікування колхіцином слід проводити з особливою обережністю і в максимально можливій низькій дозі. Абсолютним протипоказанням для його призначення є поєднання ниркової і печінкової недостатності, виражене зниження клубочкової фільтрації і позапечінкова біліарна обструкція.

Звичайно для усунення гострого нападу подагри застосовують НПЗП в повних терапевтичних дозах. І не зважаючи на високі дози все ж таки вони переносяться краще, ніж колхіцин.

Внутрішньосуглобне введення глюкокортикоїдів з обов'язковим попереднім промиванням суглоба - надзвичайно ефективний метод усунення гострого подагричного артриту: у крупні суглоби 10-40 мг; у дрібні суглоби 5-20 мг.

Системне призначення ГК не поступається за ефективністю НПЗП і колхіцину, особливо виправдане за наявності протипоказань для призначення цих ЛЗ: преднізолон всередину 0,5 мг/кг на першу добу, з подальшим зниженням дози по 5 мг в кожні наступну добу; триамцінолон ацетонід в/м 60 мг, при необхідності введення повторити через 24 год; метилпреднізолон в/в 50-150 мг.

Хронічний подагричний артрит.

У пацієнтів з частими (3-4 рази на рік) нападами гострого подагричного артриту і особливо з хронічною подагрою і нефролітіазом абсолютно показане проведення протиподагричної терапії, направленої на нормалізацію рівня сечової кислоти.

Вона заснована на комбінації немедикаментозних (зниження ваги, дієта, відмова від прийому алкоголю, диуретичної терапії) і медикаментозних методів лікування (інгібітор ксантинооксидази - алопуринол і урикозуричні ЛЗ).

Терапію цими ЛЗ слід починати тільки після повного усунення нападу гострого артриту і для профілактики загострень протягом перших декількох місяців після закінчення нападу, поєднувати з прийомом невеликих доз колхіцину або НПЗП.

Алопуринол - основний антигіперурикемічний ЛЗ, який ефективний як при гіперпродукції, так і при гіпоекскреції сечової кислоти. Алопуринол краще всього пригнічує синтез сечової кислоти у пацієнтів з її гіперпродукцією (> 800 мг/24 ч або 4,76 ммоль на добу). На фоні лікування алопуринолом сироватковий рівень сечової кислоти починає знижуватися вже протягом перших 2 днів, стабільний максимальний ефект розвивається через 2 тижні. Абсолютними свідченнями для його призначення є:

- часті, інвалідизуючі атаки гострого подагричного артриту;
- клінічні і рентгенологічні ознаки хронічного подагричного артриту;
- утворення тофусів в м'яких тканинах і субхондральної кістки;
- поєднання подагри з нирковою недостатністю;
- нефролітіаз;
- стійке збільшення рівня сечової кислоти більше 13 мг/% у чоловіків і більше 10 мг/% у жінок;
- добова екскреція сечової кислоти більш 1100 мг;
- проведення цитотоксичної терапії або рентгенотерапії з приводу лімфо-проліферативних пухлин.

Для того, щоб уникнути різкого зниження рівня сечової кислоти, яке може спровокувати гострий напад подагри, лікування слід починати з невеликої дози.

Звичайна доза алопуринолу - 200-300 мг/добу, при необхідності - 600 мг/добу і більше. Немолодим пацієнтам з пониженою клубочковою

фільтрацією (менше 50 мл/мин), з дуже частими атаками артриту слід призначати алопуринол в дозі не більш 100 мг/добу.

Лікування алопуринолом асоціюється з розвитком побічних ефектів, іноді важких, які зустрічаються приблизно у 5% пацієнтів. До них відносяться диспепсія, головні болі, діарея, висип, лихоманка, кропив'янка, гостра ниркова недостатність, агранулоцитоз, синдром Стівена-Джонса. Тому лікування алопуринолом повинне проводитися під суворим контролем.

Клінічно значущі лікарські взаємодії алопуринолу з іншими ЛЗ включають:

- потенціювання імуносупресивного і цитолітичного ефектів азатиоприну (в його метаболізмі бере участь ксантиноксидаза). Слід уникати одномоментного призначення цих ЛЗ, а при необхідності сумісного прийому зменшувати дозу азатиоприну на 50% і дуже ретельно моніторувати концентрацію лейкоцитів;
- супресію кісткового мозку при поєднаному прийомі з циклофосфамідом;
- збільшення частоти шкірного висипу при поєднаному прийомі з ампіциліном.

У разі розвитку шкірної реакції гіперчутливості на алопуринол у пацієнтів, яким це лікування абсолютно показане, можна спробувати провести десенсибілізацію.

Урикозуричні ЛЗ (пробенецид і сульфінпіразон) можуть призначатися при нормальній клубочкової фільтрації, відсутності гіперекскреції сечової кислоти і нефролітазу. Під час лікування цими ЛЗ рекомендується випивати не менше двох літрів води в день і уникати прийому саліцилатів.

Пробенецид можна призначати пацієнтам з рецидивуючим подагричним артритом, з гіпоекскрецією сечової кислоти (< 800 мг/24 год уратів) і що мають кліренс креатиніну > 60 мл/хв. Максимально допустима пробенециду доза 3 г/добу; терапевтичний ефект нівелюється при прийомі ацетилсаліцилової кислоти (слід уникати її прийому); протипоказаний у

пацієнтів з нефролітіазом (може сприяти загостренню артриту і утворенню каміння в нирках).

Сульфінпіразон можна використовувати у пацієнтів з рецидивуючим подагричним артритом, потребуючих в проведенні антитромбоцитарної терапії з гіпоекскрецією уратів.

Бензобромарон (хіпурик, дезурик, нормурат) зазвичай використовують у дозі 0,08-0,1 г/добу одноразово.

Виражений нормалізуючий вплив на пуриновий обмін чинить **аломарон**, що володіє одночасно і урикозуричним і урикодепресивним ефектами. При цьому вже на другому тижні лікування баланс сечової кислоти наближається до норми, що забезпечує профілактику повторних атак подагричного поліартриту.

Певним урикозуричним ефектом володіє **лозартан** (антагоніст рецепторів ангіотензину II). Його застосування особливо доцільне при гіперурикемії, індукованої прийомом тіазидних диуретиків.

Не зважаючи на те, що ураження нирок виконує важливу роль в патогенезі і клінічній маніфестації захворювання, спеціальної терапії подагричної нефропатії в даний час не приділяється належної уваги, а приведені способи лікування на її розвиток практично не впливають.

Останні роки при лікуванні хворих на подагричну нефропатію і ниркову недостатність застосовують ентеросорбцію. Ефективнішими при подагрі є методи екстракорпоральної гемокорекції.

Критерії ефективності лікування:

1. Нормалізація або зниження клініко-лабораторних показників активності захворювання.
2. Нормалізація або зниження рівнів сечової кислоти в крові.

Прогноз. В цілому при подагричному артриті він сприятливий. Проте в 20-50% випадків розвивається уролітіаз, а причиною смерті 18-25% хворих на подагру є ниркова недостатність.

3.6. Системний червоний вовчок

Системний червоний вовчок (СЧВ) - це системне хронічне захворювання сполучної тканини, яке розвивається на основі генетично обумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів, які призводять до утворення величезного числа антитіл до власних клітин і їх компонентів і виникнення імунотоксичного запалення, наслідком якого є ураження багатьох органів і систем.

Епідеміологія. Поширеність СЧВ у популяції складає приблизно 1-2 випадків на тисячу населення. Захворювання найбільш часто розвивається у жінок (співвідношення 10-20: 1) репродуктивного віку (20-40 років).

Етіологія та патогенез. У етіології СЧВ обговорюється роль різноманітних інфекційних агентів, токсичних речовин, деяких ЛЗ і ін., проте прямих доказів участі якого-небудь певного чинника дотепер не одержано. Існують непрямі підтвердження етіологічної (або "тригера") ролі наступних чинників:

- вірусної та/або бактерійної інфекції;
- спадкової схильності;
- порушень гормональної регуляції.

Виявлена "молекулярна мімікрія" вірусних білків і "вовчакових" аутоантигенів (Sm і ін.). Непрямим підтвердженням етіологічної (або "тригера") ролі вірусної інфекції є частіше, ніж в популяції, виявлення у хворих СЧВ серологічних ознак інфікування вірусом Епштейна-Барра, "молекулярна мімікрія" вірусних білків і "вовчакових" аутоантигенів, здатність бактерійної ДНК стимулювати синтез антиядерних аутоантитіл. Ультрафіолетове опромінювання стимулює апоптоз (програмовану загибель) клітин шкіри. Це приводить до появи внутрішньоклітинних аутоантигенів на мембрані "апоптозних" клітин і індукції тим самим розвитку аутоімунного процесу у генетично схильних індивідуумів.

У жінок репродуктивного віку, що страждають СЧВ, спостерігається надмірний синтез естрогену і пролактину, який стимулює імунну відповідь, і

недолік андрогенів, що володіють іммуносупресивної активністю. У чоловіків, що страждають СЧВ, відмічена тенденція до гіпоандрогенемії і гіперпродукції пролактину.

Патогенез СЧВ визначається двома тісно взаємозв'язаними процесами.

Фундаментальним імунним порушенням, що лежить в основі СЧВ, є природжені або індуковані дефекти програмованої загибелі клітин (апоптоз).

Механізми, що визначають пошкодження внутрішніх органів, асоціюються в першу чергу з гуморальними (синтез антиядерних антитіл) імунними реакціями. Розвиток вовчакового нефриту пов'язаний не з відкладенням циркулюючих імунних комплексів (як при деяких формах системних васкулітів), а з локальним (*in situ*) формуванням імунних комплексів. Спочатку ядерні антигени зв'язуються з компонентами клубочків нирки, а потім взаємодіють з відповідними антитілами. Інший можливий механізм - перехресна взаємодія антитіл до ДНК з компонентами клубочка. Системне імунне запалення може бути пов'язане з цитокінзалежним пошкодженням ендотелію, активацією лейкоцитів і системи комплементу. Передбачається, що останній механізм має особливо велике значення в ураженні тих органів, які недоступні для імунних комплексів.

Нижче приводимо схему взаємодії генетичних і «тригерних» чинників в етіології СЧВ (по GC Cooper et al., 1998).

Клінічна класифікація

Характер перебігу хвороби	Гострий Підгострий Хронічний Рецидивуючий поліартрит Синдром дискоїдного вовчаку Синдром Рейно Синдром Верльгофа Синдром Шегрена Антифосфоліпідний синдром
Ступінь активності процесу	Відсутній (0) Мінімальна (I) Помірна (II) Висока (III)

Клініко-морфологічна характеристика уражень	Шкіри	Симптом «метелика» Капіляріти Ексудативна еритема, пурпура Дискоїдний вовчак Ретикулярне ліведо і ін.
	Суглобів	Артралгії Поліартрит (гострий, підгострий, хронічний)
	Серозних оболонок	Плеврит, перикардит (випітний, сухий, адгезивний), перігепатит, периспленіт, полісерозит
	Серця	Міокардит, ендокардит, недостатність клапана митри, міокардіодистрофія, міокардіофіброз
	Легенів	Гострий, хронічний пневмоніт Пневмосклероз
	Нирок	Люпус-нефрит нефротичного або змішаного типу Післонефротичний синдром, сечовий синдром
	Нервової системи	Менінгоенцефалополірадікулоневрит, поліневрит, інфаркт і інсульт мозку, Васкуліт судин головного мозку

Фармакотерапія. Для більшості хворих СЧВ сучасна терапія дозволяє зменшити загальні ознаки системного запалення, усунути більшість симптомів і синдромів, відновити функцію окремих органів і систем. Думка про те, що СЧВ є фатальним захворюванням, сьогодні переглянута. Досягнення в лікуванні СЧВ за останні 10 років призвели до того, що 80-90% хворих при своєчасно початій терапії і адекватній диспансеризації мають нагоду не тільки себе обслуговувати, але і зберігають працездатність.

Метою лікування повинне бути досягнення індукованої ремісії, яка припускає відсутність яких-небудь клінічних проявів СЧВ (при цьому можлива наявність ознак, що виникли унаслідок уражень того або іншого органу або системи під час попередніх загострень), відсутність цитопенічного синдрому, при імунологічному дослідженні не повинні виявлятися антинуклеарні і інші органоспецифічні антитіла.

Превентивні заходи, направлені на попередження загострень:

- виключити психоемоційне навантаження;
- зменшити перебування на сонці, використати сонцезахисні креми;
- активно лікувати (і по можливості не допускати) розвиток інфекції,

зокрема за допомогою вакцинації;

- споживати їжу з низьким вмістом жиру і високим вмістом поліненасичених жирних кислот, кальцію і вітаміну D;
- дотримувати ефективну контрацепцію в період загострення хвороби і при лікуванні цитотоксичними ЛЗ (не слід приймати оральні контрацептиви з високим вмістом естрогену, оскільки можливе загострення СЧВ);
- за відсутності важких, загрозливих для життя ускладнень призначати якнайменше токсичні ЛЗ в ефективних дозах;
- при залученні в патологічний процес життєво важливих органів і високому ризику безповоротності уражень негайно призначати агресивну терапію, що включає фармакологічні і нефармакологічні методи лікування.

Підбір оптимальної терапії залежно від клінічних проявів СЧВ представлений в табл. 24.

Таблиця 24

Вибір терапії залежно від клінічних проявів СЧВ

ЛЗ	Клінічні прояви СЧВ				
	Коституційні	М'язово-скелетні	Серозит	Шкірні	Важкі органи
НПЗП	+	+	+		
Глюкокортикоїди					
Локально				+	
Системно:					
< 0,5 мг/кг/добу	+	+	+	+	
< 0,5 мг/кг/добу або пульс-терапія					+
Антималірійні	+	+	+	+	
Азатіоприн	+	+	+	+	+
Метотрексат		+			
Циклофосфамід					+
Внутрішньовенний імуноглобулін					+ (особливо тромбоцитопенія)
Антикоагулянти і антиагреганти					АФС

Основним лікарським засобом «стримування» активності СЧВ є

глюкокортикоїди. Призначення адекватної дози ГК дозволяє усунути більшість симптомів захворювання через 2-3 тижні від початку лікування. Раніше вважалось, що початкова доза ГК повинна складати не менше 40-60-80 мг преднізолону в добу (від 0,75 до 2 мг/(кг/добу)). На сучасному етапі рекомендовано в умовах стаціонару проводити пульс-терапію ГК (10-15 мг/добу), а потім переводити хворого на підтримуючу дозу пероральних ГК. При активному перебігу вовчака можуть застосовуватися і вищі дози преднізолону (80-120 мг). Найефективнішим є застосування ГК всередину, причому дозу протягом дня розподіляють таким чином: перша половина дози приймається рано вранці (бажано навіть вночі, після другої години), друга доза - через дві години після першої. Це пов'язано з циркадним рівнем природних гормонів, які виробляються наднирниками. Як тільки спостерігається регрес основних симптомів захворювання, дозу ГК починають знижувати, але поступово, бо інакше існує ймовірність «синдрому відміни» та загострення захворювання. Тривалі прийом підтримуючих доз ГК (звичні 5-15 мг преднізолону в добу) забезпечує клініко-лабораторну ремісію захворювання протягом багатьох місяців і навіть років.

ГК короткої дії (преднізолон і метилпреднізолон) є найефективнішими ЛЗ для лікування СЧВ. Перед їх призначенням необхідно виключити інфекцію, яка може стимулювати загострення СЧВ (лихоманка, легеневі інфільтрати, гематурія з лейкоцитурією і ін.).

Доза ГК залежить від активності захворювання:

- невеликі дози (< 10 мг/добу) призначають при низькій активності (у разі неефективності НПЗП і антималярійних ЛЗ);
- середні дози ГК (< 40 мг/доб) рекомендують при помірній активності (загострення артриту, полісерозиту, гемолітична анемія, тромбоцитопенія і ін.) протягом 2-4 тижнів з поступовим зниженням до підтримуючої дози;
- високі дози (1 мг/кг/добу і більш) показані при високій активності СЧВ (ризик швидкого розвитку необоротних уражень життєво важливих

органів).

Монотерапія високими дозами ГК (всередину або пульс-терапія) ефективна у більшості хворих мезангіальним і у багатьох хворих на мембранозним і проліферативним волчаночним нефритом. Тривалість прийому високих доз ГК залежно від клінічного ефекту коливається від 4 до 12 тижнів. Зниження дози слід проводити поступово під ретельним клініко-лабораторним контролем, а підтримуючі дози (5-10 мг/добу) необхідно приймати протягом багатьох років. Пульс-терапія (1000 мг метилпреднізолону в/в краплинно протягом не менше 30 хвилин три дні підряд) є ефективним методом лікування, що дозволяє досягти швидкого контролю багатьох проявів СЧВ, а надалі вести пацієнтів на нижчих дозах ГК. При тривалому прийомі ГК особливе значення мають профілактика і ретельне відстежування побічних ефектів (остеопорозу, інфекції, АГ і ін.).

Добре відоме багато побічних дій ГК. Для запобігання симптомам, пов'язаним з ураженням ШКТ хворим рекомендується приймати ГК після їжі і запивати пігулки молоком або киселем. При дотриманні цих простих правил ризик розвитку виразок значно знижується.

При виникненні стероїдного діабету особливо, у осіб літнього віку, перехід на підтримуючі дози ГК сприяє нормалізації рівня цукру крові.

З метою профілактики остеопенії одночасно з призначенням ГК починати препарати групи вітаміну D, препаратів для лікування остеопорозу.

Цитотоксичні імунодепресанти.

Вибір цитотоксичних ЛЗ залежить від особливостей перебігу, тяжкості хвороби, характеру і ефективності попередньої терапії.

Циклофосфамід (ЦФ) є ЛЗ вибору при:

- проліферативному вовчаковому нефриті;
- мембранозному вовчаковому нефриті;
- важкому ураженні ЦНС, невіддатливій контролю високими дозами

ГК.

Циклофосфамід частіше застосовується для комбінованої з ГК пульс-

терапії. На фоні терапії цим препаратом наступає поліпшення більш ніж у половини хворих СЧВ. Лікування з використанням імунодепресантів дає кращі результати, якщо воно поєднується з ГК. Лікування циклофосфамідом (внутрішньовенне болісне введення в дозі 0,5-1 г/м² щомісяця протягом не менше шести місяців, а потім три кожного місяця протягом двох років) в поєднанні з пероральним прийомом ГК і пульс-терапією підвищує виживання хворих на проліферативний вовчаковий нефрит більшою мірою, ніж монотерапія ГК (зокрема пульс-терапія), або лікування комбінацією ГК і азатіоприну. Застосування циклофосфаміду часто дозволяє контролювати клінічні прояви, рефрактерні до монотерапії високими дозами ГК (тромбоцитопенію, поразки ЦНС, легеневі геморагії, інтерстиційний легеневий фіброз, системний васкуліт).

Азатіоприн (1-4 мг/кг/добу), метотрексат (15 мг/тиж) і циклоспорин А (< 5 мг/ кг/добу) показані:

- для терапії менш важких, але резистентних до ГК проявів СЧВ;
- як компонент підтримуючої терапії, що дозволяє вести пацієнтів на нижчих дозах ГК ("стероїд-зберігаючий" ефект). Тривале лікування азатіоприном використовують:
 - для підтримки індукованої циклофосфамідом ремісії вовчакового нефриту;
 - при резистентних до ГК формах аутоімунної гемолітичної анемії і тромбоцитопенії;
 - при ураженні шкіри і серозиті. Є дані про ефективність циклоспорину А (< 5 мг/кг/добу) при нефротичному синдромі, пов'язаному з мембранозним вовчаковим нефритом, і тромбоцитопенії.

Обнадійливі результати лікування СЧВ були одержані при використанні імуносупресанта нецитотоксичного ряду - циклоспорину А, який призначають в дозі 2,5-3 мг/кг/добу всередину протягом 6 місяців. Проте його застосування може бути обмежене при розвитку артеріальної гіпертензії, обумовленої нефропатією.

Слід пам'ятати, що при лікуванні цитостатиками можливі різного роду ускладнення - розвиток лейкопенії, агранулоцитозу, анемії, тромбоцитопенії. Всі ці прояви пов'язані з токсичним впливом цієї групи препаратів на органи кровотворення. Виникає необхідність в ретельному гематологічному контролі, зокрема, проведення аналізу крові 1 разів 3-4 на тиждень. Основним способом купірування даних побічних реакцій є тимчасова відміна лікарського засобу або зменшення дози.

Внутрішньовенний імуноглобулін застосовують більше 15 років для лікування СЧВ, але контрольовані рандомізовані дослідження дотепер не проводилися. У невеликих неконтрольованих дослідженнях і окремих клінічних спостереженнях продемонстрована ефективність ЛЗ відносно наступних клінічних проявів СЧВ: тромбоцитопенії, психозу, плевриту, кардиту, васкуліту, лихоманки, артрити.

У більшості пацієнтів спостерігалось зниження активності СЧВ. У окремих спостереженнях фіксувалася повна або часткова ефективність у пацієнтів з вовчаковим нефритом, перш за все при мембранозній нефропатії.

В даний час єдиним абсолютним свідченням для призначення внутрішньовенного імуноглобуліну при СЧВ є важка резистентна тромбоцитопенія, особливо за наявності ризику кровотеч.

Нестероїдні протизапальні препарати. Цю групу лікарських засобів використовують для купірування конституційних і м'язово-скелетних проявів СЧВ, а також помірно вираженого серозиту. У хворих СЧВ частіше, ніж у пацієнтів з іншими захворюваннями, при їх застосуванні розвивається порушення функції нирок і спостерігаються деякі незвичайні побічні ефекти (гепатит, асептичний менінгіт). Доцільність застосування селективних або специфічних ЦОГ-2 інгібіторів вимагає подальшого вивчення. У пацієнтів з СЧВ (з АФС) на фоні прийому ЦОГ-2 інгібіторів описано декілька випадків артеріальних тромбозів.

Антималарійні (амінохінолінові) ЛЗ.

- ефективні при ураженнях шкіри суглобів, конституціональних

порушеннях;

- запобігають загостренням у пацієнтів з помірно вираженою активністю хвороби;
- знижують рівень ліпідів і зменшують ризик тромботичних ускладнень.

У перші 3-4 місяці доза гідроксихлорохіну складає 400 мг/добу (6,5 мг/кг), потім 200 мг/добу. Позитивними властивостями антималярійних ЛЗ в рекомендованих дозах є дуже хороша переносимість і відсутність побічних ефектів, що вимагають переривання лікування. Найбільш небезпечний побічний ефект - ретинопатія, тому в процесі лікування необхідно періодично (один раз на рік).

Останніми роками в комплексному лікуванні СЧВ широко застосовують еферентні методи терапії: плазмаферез, лімфоцитоферез, гемосорбцію і інші. Сорбційні аферезні методи дозволяють виводити з організму продукти метаболізму клітин, антитіла, імунні комплекси, які здатні осідати на стінки судини і викликати запалення. Важливим чинником екстаркорпоральних методів очищення крові є підвищення чутливості організму до лікарських препаратів і в першу чергу.

Сучасні рекомендації все частіше звертають увагу на такий препарат, як плаквеніл. Ефективність його для лікування СЧВ досліджується. Він відносно безпечний, має менше ПЕ, та приймається перорально. Пацієнти, яким рекомендований плаквеніл, не мають незручностей з прийомом препарату (препарат використовується в таблетках, перорально), їм не потрібно знаходитись у стаціонарі. Схема прийому плаквенілу: 200 мг 1 т 2 р на добу (10 днів), потім - 1 т на добу (підтримуюча доза).

Екстаркорпоральні процедури ефективні при цитопенії, кріоглобулінемії, васкуліті, ураженні ЦНС та тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі.

При розвитку ХПН показані радикальніші заходи: гемодіаліз, трансплантація нирки.

Лікування кризів при СЧВ.

Лікування аутоімунного кризу:

1. Високі дози ГК, у тому числі і пульс-терапія.
2. а) комбінована пульс-терапія преднізолоном і циклофосфамідом (у 1-й день в/в 1000 мг метилпреднізолону і 1000 мг циклофосфаміду, в подальші 2 дні по 1000 мг метилпреднізолону).
б) комбінація високих доз ГК з циклоспорином А (5 мг/кг/добу протягом 6 тижнів).
3. Плазмаферез.

Лікування церебральних кризів:

1. Комбінована пульс-терапія метилпреднізолоном і циклофосфамідом (див. вище).
2. Циклофосфамід в/в 2г 1 раз на тиждень 4 тижні, потім 200 мг 1 раз на тиждень 2-2,5 роки.
3. Плазмаферез.

Лікування гематологічного кризу:

1. Високі дози ГК у тому числі і пульс-терапія.
2. Високі дози ГК з циклоспорином А (5 мг/кг/добу протягом 6 тижнів).
3. Імуноглобулін в/в 0,4 г/кг маси тіла протягом 5 днів.

Критерії якості лікування:

- Відсутність або зворотний розвиток клінічних ознак загострення.
- Нормалізація або зниження показників запалення і нормалізація імунного статусу.
 - Нормальна або незначно понижена функція нирок.
 - Поліпшення і стабілізація гематологічних порушень.

Прогноз. Смертність при СЧВ в три рази вище, чим в популяції. В даний час виживання хворих істотно підвищилось і досягає через 10 років після постановки діагнозу 80%, а через 20 років - 60%. На початку захворювання смертність пов'язана з важкою поразкою внутрішніх органів (нирок і ЦНС) і інтєркурентною інфекцією, а на пізніх стадіях хвороби часто обумовлена

атеросклеротичною поразкою судин.

До чинників, що асоціюються з несприятливим прогнозом, відносяться:

- ураження нирок (особливо дифузний проліферативний гломерулонефрит);
- артеріальна гіпертензія;
- чоловіча стать;
- початок захворювання в літньому віці;
- початок захворювання в дитячому віці;
- антифосфоліпідний синдром;
- висока активність захворювання;
- високі значення індексу пошкодження;
- приєднання інфекції;
- ускладнення лікарської терапії.

3.7. Системна склеродермія

Системна склеродермія (ССД) - системне захворювання сполучної тканини, для якого характерні прогресуючий фіброз і поширена судинна патологія по типу облітеруючої мікроангіопатії, що приводить до розвитку генералізованого синдрому Рейно, індуративних змін шкіри, уражень опорно-рухового апарату і внутрішніх органів (легень, серця, нирок, травного каналу).

Епідеміологія. По частоті ССД займає в групі дифузних хвороб сполучної тканини друге місце після системного червоного вовчаку. Первинна захворюваність коливається від 2,7 до 12 випадків на 1млн. населення. Летальність коливається від 1,4 до 5,3 випадків на 1 млн. населення. За останні десятиліття спостерігається збільшення поширеності ССД з 4 до 126 випадків на 1 млн. населення, що пов'язане як з поліпшенням діагностики, так і з істинним зростанням захворюваності.

Етіологія та патогенез. В етіології захворювання можуть мати значення:

- віруси;
- токсини;
- чинники навколишнього середовища (тривалий контакт з полівінілхлоридом, кремнієвим пилом);
- ЛЗ (блеоміцин, L-триптофан) і продукти харчування ("іспанське токсичне масло").

У основі патогенезу ССД лежить порушення процесу взаємодії різних клітин (ендотеліальні і гладком'язові клітини судинної стінки, фібробласти, Т і В лімфоцити, моноцити, макрофаги, тучні клітини, еозинофіли) один з одним і з компонентами сполучнотканинного матриксу.

Основні етапи патогенезу:

- Активація/пошкодження судинного ендотелію
- Інфільтрація ураженої шкіри активованими (експресуючий DR антиген) Т-лімфоцитами.

- Синтез цитокинів.
- Проліферація фібробластів і синтез колагену типу I і III.
- Вивільнення з тромбоцитів тромбоцитарного чинника зростання і трансформуючого чинника зростання.
- Селекція популяції фібробластів, стійких до апоптозу і функціонуючих в автономному режимі максимальної синтетичної активності.
- Активація тучних кліток, що синтезують триптазу (активує трансформуючий чинник зросту), виділення гістаміну (стимулює проліферацію фібробластів і синтез компонентів матриксу) і еозинофільного катіонного білка.

Не виключно, що в деяких випадках розвиток ССД є своєрідним проявом хронічної реакції трансплантата проти господаря, що підтверджується: розвитком "склеродермоподібних" проявів у деяких пацієнтів після пересадки кісткового мозку, а також тривалою персистенцією клітин плоду в організмі жінок, у яких після народження дитини в подальшому розвивалася ССД ("фетальний мікрохімеризм").

Розвиток феномена Рейно визначається складною імунологічно обумовленою взаємодією:

- ендотеліальних медіаторів (оксид азоту, ендотелін-1, простагландини),
- тромбоцитарних медіаторів (серотонін, бета-тромбоглобулін),
- нейропептидів (пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну; вазоактивний інтестинальний поліпептид).

Клінічні ознаки і симптоми:

Феномен Рейно - симетричний пароксизмальний вазоспазм, що характеризується послідовною зміною забарвлення шкіри пальців (побіління, цианоз, почервоніння), що супроводжується відчуттям напруги і хворобливості. Спостерігається у 90% випадків дифузної і 99% пацієнтів лімітованою формою ССД і поєднується з шкірним фіброзом і виразками

шкіри пальців. Тяжкість залежить від інтенсивності вазоспазму і вираженості структурних порушень в дистальних артеріях (запалення і гіперкоагуляція), а феномен Рейно асоціюється з ризиком ураження нирок.

Враження шкіри:

- щільний набряк шкіри дистальних відділів верхніх і нижніх кінцівок; маскоподібний вираз обличчя; шкірне свербіння; склеродактилії; згинальні контрактури; трофічні порушення (дистальних рубчики/виразки, гнійники, деформація нігтів і ін.); гіперпігментації і депігментації шкіри. Щільний набряк шкіри завжди починається з пальців кистей і може розповсюджуватися на проксимальні відділи кінцівок і тулуба. Спостерігаються у переважної більшості пацієнтів ССД, а "субклінічне" запалення спостерігається навіть в нормальній шкірі. Характерна стадійність уражень: гострий запальний набряк, індурація, атрофія;

- телеангіектазії - локальне розширення капілярів і дрібних судин, що звичайно нагадує формою зірочку, - спостерігаються у 30% пацієнтів дифузної і 80% лімітованої формами ССД, з'являються на пізній стадії хвороби;

- підшкірний кальциноз (синдром Тібьерже-Вайссенбаха) - спостерігається в 5% випадків дифузної і 45% випадків лімітованої форм ССД, виникає в місцях, що часто піддаються травматизації (кінчики пальців, лікті, коліна).

М'язово-скелетні порушення:

- ураження суглобів (артрит променевоzap'ястних, колінних і дрібних суглобів кистей) відноситься до числа найчастіших і раніших проявів ССД. Відрізняється від поліартриту при РА перевагою фіброзних, а не деструктивних змін;

- тендосиновіт - приводить до синдрому зап'ястного каналу і іноді виявляється "шумом тертя зв'язок" при русі;

- згинальні контрактури - виникають внаслідок ураження зв'язок і прогресуючого ущільнення шкіри (склеродактилія і акросклероз);

- укорочення і деформація пальців рук і ніг - виникають унаслідок остеолізу нігтьових фаланг;
- проксимальна м'язова слабкість, збільшення КФК, зміни при ЕМГ і м'язової біопсії - є проявами запальної міопатії;
- атрофія м'язів - може розвиватися при дифузній ССД внаслідок порушення рухливості і контрактур.

Ураження ШКТ: важкий прояв ССД, спостерігається у 80-90% пацієнтів і нерідко буває одним з перших симптомів захворювання.

- Ураження стравоходу (дифузне розширення, звуження в нижній третині; дисфагія; ослаблення перистальтики; симптоми рефлюкс-езофагіту, що посилюються після їжі внаслідок гіпотонії нижнього стравохідного сфінктера). Езофагіт часто приводить до ерозії і язв стравоходу, стриктур, метаплазії Барретта;

- Ураження шлунку і дванадцятипалої кишки (болі в животі; метеоризм; нудота і блювота; порушення всмоктування заліза унаслідок фіброзу). Уповільнення евакуації їжі з шлунку посилює явища рефлюкса;

- Ураження тонкого кишечника (здуття і болі в животі; синдром порушення всмоктування - проноси, схуднення) спостерігається приблизно у 20% пацієнтів;

- Ураження товстого кишечника поєднується з формуванням дивертикулів.

Ураження легень. Дослідження функції зовнішнього дихання виявляє рестриктивний тип порушень. Найчастіші початкові симптоми поразки легень - задишка, непродуктивний кашель.

- Інтерстиціальний фіброз легень;
- Дифузний фіброз легень (компактного або кістозного типу) частіше розвивається в перші 5 років захворювання при дифузній формі;
- Легенева гіпертензія первинна або вторинна (асоційована з фіброзом легень). Первинна легенева гіпертензія характеризується ізольованим зниженням дифузної здатності легень, зустрічається переважно на пізніх

стадіях при лімітованій формі;

- Розвиток плевриту (біль при диханні, шум тертя плеври).

Ураження серця:

- міокардіопатія з ЕКГ ознаками осередкового кардіосклерозу;
- аритмія і порушення провідності серця;
- адгезивний або ексудативний перикардит;
- порушення функції лівого шлуночку при спеціальному дослідженні виявляють у більшості пацієнтів;
- ендокардит з формуванням вад серця - дуже рідко;
- ЕКГ ознаки міокардиального фіброзу зустрічаються рідко (переважно у пацієнтів з дифузною формою);
- ознаки міокардиту спостерігаються майже виключно у пацієнтів з симптоматикою поліміозиту;
- застійна серцева недостатність - рідко, відрізняється рефрактерністю до здійснюючого лікування.

Ураження нирок при морфологічному дослідженні виявляється приблизно у 80% пацієнтів і характеризується переважною поразкою ниркових судин, а не розвитком фіброзу.

Склеродермічний нирковий криз розвивається в перші п'ять років хвороби і характеризується наступною клінічною картиною:

- зляквісна АГ (більше 170/130 мм рт. ст.), хоча приблизно у 10% пацієнтів АТ зберігається в межах норми:
- швидко прогресуюча олігоурічна ниркова недостатність,
- гіперреніємія, яка спостерігається у 90% пацієнтів,
- мікроангіопатична гемолітична анемія і тромбоцитопенія, які розвиваються у 50% пацієнтів,
- застійна серцева недостатність,
- перикардит,
- неспецифічні симптоми (задишка, головні болі, судоми).

Ураження нервової системи:

- поліневротичний синдром;
- тригімінальна сенсорна невропатія і інші краніальні невропатії спостерігаються при лімітованій формі ССД.

Інші прояви:

- синдром Шегрена розвивається у 20% пацієнтів,
- ураження щитовидної залози (тиреоїдит Хашимото або фіброзна атрофія, ведучі до розвитку гіпотиреозу),
- первинний біліарний цироз спостерігається у пацієнтів CREST-синдромом.
- Лімітована шкірна склеродермія - симетричне ураження шкіри з обмеженим залученням дистальних відділів кінцівок і (пізніше) вісцеральних органів.

Клінічна класифікація ССД.

Перебіг	Гострий Підгострий Хронічний	
Стадія розвитку	I (початкова) II (генералізована) III (термінальна)	
Ступінь активності	I (низька) II (помірна) III (висока)	
Клінічна форма	Дифузна склеродермія Лімітована склеродермія Перехресний синдром: ССД + дерматоміозит та ін.	
Клініко-морфологічна характеристика поразок	Шкіра і судини	Щільний набряк, індурація Атрофія Гіперпігментація Телеангіоектазія Синдром Рейно Ульцерація
	Опорно-руховий апарат	Поліартрит (ексудативний або фіброзно-індуративний) Контрактури Поліоміозит Кальциноз Остеоліз
	Серце	Інтерстиціальний міокардит Кардіосклероз Порок серця Перикардит

Легені	Інтерстиціальна пневмонія Фіброзируючий альвеоліт Двусторонній базальний пневмосклероз (компактний або кістозний) Плеврит
Система травлення	Езофагіт, дуоденіт, коліт, синдром порушення всмоктування, гастрит, панкреатопатія
Нирки	Гостра нефропатія (склеродерміний нирковий криз) Хронічна нефропатія
Нервова і ендокринна система	Тригемініт Полінейропатія Гіпотіреоз і ін.

Діагностичні критерії ССД.

1 критерій:

Проксимальна склеродермія: симетричне потовщення, натягнення і індурація шкіри пальців і шкіри проксимальних пястно-фалангових і плюснефалангових суглобів. Можлива поразка кінцівок, шиї, тулуба (грудної клітини і живота).

2 критерій:

1. Склеродактилія: вище описані зміни шкіри не виходять за межі пальців.

2. Остеоліз кінців пальців рук як результат ішемії.

3. Фіброз базальних відділів легень: ознаки компактного або кістозного фіброзу, переважно в базальних відділах обох легень, які виявляються при стандартній рентгенографії грудної клітини; можуть приймати вид дифузного стільникового малюнка або «стільникової легені». Ці зміни не повинні бути пов'язані з первинним захворюванням легенів.

За наявності одного з великих або малих критеріїв можна поставити діагноз ССД. Чутливість складає 97%, а специфічність - 98%.

Діагностичні критерії ССД (Leroу і соавт., 1988)

Дифузна склеродермія:

1. Прояви синдрому Рейно за рік до появ шкірних змін (набряк або атрофія);

2. Акросклероз і ураження шкіри тіла;

3. Відчуття крепітації у області сухожиль під час руху;
4. Раннє та виражене ураження:
 - а) проміжної тканини легень
 - б) нирок (ниркова недостатність)
 - в) системи травлення
 - г) міокарду
5. Наявність антицентромірних антитіл;
6. Дилатація капілярів у області нігтьового ложа і їх деструкція;

Лімітована склеродермія:

1. Синдром Рейно впродовж багатьох років (іноді десятиліть);
2. Ураження шкіри кистей рук, стоп і передпліччя;
3. Пізніше поява вираженої легеневої гіпретензії з або без поразки інтерстиція легень, невралгії трійчатого нерва, кальцифікації шкіри, телеангіоектазій;
4. Високий рівень антицентромірних антитіл;
5. Дилатація капілярних петель нігтьового ложа;
6. Слід зазначити, що за наявності основного симптому - кальциноза шкіри, виділяють CREST-синдром, який характеризується:

C - Calcinosis (кальциноз шкіри)

R - Reynaud phenomenon (феномен Рейно)

E - Esophageal dysmotility (порушення моторики стравоходу)

S - Sclerodactyly (склеродактілія)

T - Teleangiectasis (телеангіоектазія)

Лікування.

Лікування ССД дотепер представляє складну і невирішену повною мірою задачу сучасної медицини. Воно повинне проводитися з урахуванням стадії і характеру перебігу захворювання. При первинній діагностиці або при підозрі на ССД хворий повинен бути госпіталізований в спеціалізований стаціонар.

Основні напрями фармакотерапії при ССД:

- профілактика і лікування судинних ускладнень
- придушення прогресування фіброзу
- дія на імунозапальні механізми ССД,
- профілактика і лікування ураження внутрішніх органів.

Складний патогенез захворювання зумовлює необхідність комплексної терапії. Медикаментозна терапія включає три головні групи препаратів: 1) антифіброзні (D-пеніциламін, дауцифон, колхіцин, модекасол, ДМСО, лідаза), 2) протизапальні (ГК, НПВП), 3) судинні (антагоністи кальцію, вазодилататори, дезагреганти, препарати нікотинової кислоти).

Рекомендована терапія залежно від характеру течії і активності захворювання представлена в таблиці №25

Таблиця №25

Терапія ССД в залежності від характеру перебігу і активності.

Перебіг	Активність		
	III ступеня	II ступеня	I ступеня
Гострий	ГК - 20-30 мг/доб. При висцеропатії - ГК 20-30 мг/доб. Швидкопрогресуюча течія, фіброзуючий альвеоліт - пульс-терапія ГК, ЕГК. Антифіброзні препарати. Судинні препарати. Симптоматична терапія	Та ж терапія, що і при III ступені активності, але меншими дозами	ГК - підтримуюча доза (7,5-10 мг/доб.). Антифіброзні препарати в підтримуючій дозі. Судинні препарати. Симптоматична терапія.
Підгострий	Пульс-терапія ГК. ГК 30 мг/доб, при фіброзуючим альвеоліті - 40 мг/доб., при поліміозіте - 50-60 мг/доб. ІД - при фіброзуючому альвеоліті, виражених імунологічних порушеннях, при неефективності попередньої терапії. Судинні препарати. Симптоматична терапія	Та ж терапія, що і при III ступені активності, але меншими дозами	ГК - підтримуюча доза (7,5-10 мг/доб.) ІД - підтримуючі дози. Судинні препарати. Симптоматична терапія.
Хронічний	-	Судинні препарати, антифіброзні препарати - при шкірному синдромі	ГК знижують при зменшенні активності процесу. Підтримуюча доза - 7,5-10,0 мг/доб.

Глюкокортикоїди призначають залежно від стадії захворювання. Вони показані в початковій стадії і протипоказані в III стадії.

Вони зчинюють значний ефект при лихоманці, поліартриті, шкірному синдромі, особливо у вигляді щільного набряку, збільшенні ШОЕ, міозиті, деяких вісцелярних проявах (міокардоз, інтерстиціальна пневмонія), імунологічних зрушеннях, покращують апетит, сприяють надбавці у вазі. ГК сприяють також відносній трансформації підгострого перебігу захворювання в хронічне при тривалому застосуванні.

Одним з основних препаратів, використовуваних в даний час для лікування ССД, є **D-пеніциламін**. Препарат перешкоджає дозріванню колагену і тим самим прискорює його розпад. Розпад колагену також зростає у зв'язку з дією D-пеніциламіна на мідь (зв'язує і видаляє її з організму), що приводить до активації колагенази, а мідь є інгібітором колагенази. Препарат володіє і безпосередньою дією на синтез колагену, пригнічуючи його. Пеніциламін підвищує синтез фібрoneктину. Препарат володіє також латірогенною властивістю, що обумовлює інгібірування поперечного скріплення колагенових волокон і антифіброзний ефект. Таким чином, застосування D-пеніциламіна при ССД обґрунтовано, головним чином, у зв'язку з його активною дією на надмірне фіброзоутворення.

Клінічний ефект D-пеніциламіна виявляється переважно в поліпшенні шкірного синдрому - зменшенні щільного набряку, індурації і пігментації шкіри, зменшенні або зникненні артралгій і міалгій, збільшенні об'єму рухів в суглобах, а також в зменшенні синдрому Рейно і поліпшенні трофіки. Препарат менше впливає на вісцеральні прояви, особливо об'єктивні, але при поразці серця зменшується або зникає задишка, серцебиття, кардіалгії, при поразці травного тракту поліпшується апетит, ковтання, у деяких хворих зникає дисфагія. За даними різних авторів, лише у 1/3 хворих суб'єктивне поліпшення супроводжується позитивними об'єктивними змінами. Під впливом D-пеніциламіна може припинитися прогресування легеневої і іншої вісцеральної патології. У 2/3 хворих наголошується також поліпшення

загального самопочуття, у окремих хворих спостерігається надбавка у вазі.

Препарат застосовують при гострих формах, рідше - підгострих, рідкісно - при хронічних - при посиленні активності до II ступеня і прогресування шкірного синдрому.

Лікування починають з 250-300 мг/доб, поступово збільшують дозу до 600-900-1200 мг/доб. Терапевтична доза використовується протягом декількох місяців до появи клінічного ефекту, а потім дозу поступово знижують до підтримуючої - 300 мг, рідше - 450 мг/доб, яку хворі приймають протягом років.

Ефект препарату оцінюють не раніше ніж через 1,5-2 міс від початку терапії по зменшенню індурації шкіри, визначуваної по величині шкірної складки на передпліччі, зменшенню артралгій і згинальних контрактур дрібних суглобів кистей, збільшенню рухливості інших суглобів. Наголошується також зменшення проявів синдрому Рейно, серцебиття, кардіалгій, задишки, дисфагії. За віддобності ефекту протягом 3-4 міс препарат відміняють.

Ускладнення терапії D-пеніциламіном наголошуються у 20-30% хворих і виявляються алергічним висипом, сечовим синдромом, лихоманкою, диспепсичними явищами, лейко- і тромбоцитопенією, матковими і носовими кровотечами, міастенією, судомами, випаданням волосся, запамороченнями. Як правило, тимчасове припинення прийому препарату або зменшення добової дози дозволяє продовжити лікування. Повної відміни препарату вимагає поява нефропатії, пов'язаної з прийомом препарату. Протипоказанням до призначення пеніциламіна є початкове ураження нирок і функціональні порушення печінки, лейко- і тромбоцитопенія і алергія до препарату.

Можливе застосування **унітіола**, в хімічну формулу якого входять, як і у пеніциламіна, судьфгідрильні групи, що дозволяє припускати аналогію в механізмах дії. Унітіол може перешкоджати дозріванню колагену і фіброзоутворенню. Препарат здійснює певний клінічний ефект і може

використовуватися в комплексній терапії хворих ССД. Застосовується у вигляді 5% розчину по 5-10 мл внутрішньом'язовий через день або щодня - 20-25 ін'єкцій на курс, 2 рази на рік.

Помірним протизапальним, антипроліферативним і імунокоректуючим ефектом при ССД володіє **діуцифон**. Препарат призначають по 0,1-0,2 г 3 рази на день або по 4,0 мл 5% розчину внутрішньом'язово.

Помірною антифіброзною дією володіє новий препарат **мадекасол**, який може використовуватися при підгострому і хронічному перебігу захворювання по 10 мг 3 рази на добу per os, але препарат виявився ефективнішим у вигляді мазі за наявності ішемічних язв на пальцях рук.

Потенційною можливістю перешкоджати фіброзоутворенню володіє **колхіцин** (0,6 мг 2 рази на добу) і **рекомбінантний γ -інтерферон**.

При хронічному перебігу захворювання позитивний ефект на шкірно-суглобовий синдром надають ферментні препарати **лідаза** і **ронідаза**, що впливають на систему гіалуронової кислоти - гіалуронідази. Лікування лідазою проводять повторними курсами підшкірних або внутрішньом'язових ін'єкцій з 64-128 ОД (розлучається в 1 мл 0,5% розчину новокаїну) через день, на курс 12-14 ін'єкцій. Можливий також електрофорез з лідазою або гіалуронідазою, як і використання ронідази у вигляді аплікацій на область контрактур і індуративно змінених тканин. Протипоказанням до призначення препаратів є висока активність процесу і підвищена проникність судин.

Третя група основних препаратів, вживаних для лікування ССД з самого початку захворювання, застосування яких патогенетично обґрунтовано, - судинні препарати, що впливають на систему мікроциркуляції і синдром Рейно. З цієї групи препаратів найчастіше вживаними і найефективнішими є блокатори кальцієвих каналів. При дослідженні трьох препаратів цієї групи - **ніфедипіну**, фенігідіну і верапамілу найкращий ефект був одержаний при використуванні ніфедипіна. Препарат в дозі 30-80 мг/доб значно понизив частоту, тривалість і вираженість синдрому Рейно у 2/3 хворих, викликаючи

поліпшення шкірного і м'язового кровотоку. Фенігідін виявився ефективним у 1/2 хворих, верапаміл - лише у 1/3 хворих.

При порушеннях периферичного кровообігу, синдромі Рейно при ССД використовують антагоніст 5-НТ₂ (серотонінових) рецепторів **кетансерин**. Препарат надає також помірну α -адреноблокуючу дію. Кетансерин блокує різні ефекти серотоніна, особливий його спазмогенний вплив на м'язи судин і бронхів, вплив на агрегацію тромбоцитів. Препарат викликає також розширення кровоносних судин, покращує кровотік, збільшує той, що деформується еритроцитів і надає антигіпертензивну дію. Призначають по 80-120 мг/доб, а при артеріальній гіпертензії - 40-80 мг/доб.

Ефективність селективного інгібітору зворотнього захоплення серотоніна **флуоксетину** підтверджена в плацебо-контролюємому дослідженні при прийомі його всередину 20-40 мг/доб. З побічних ефектів спостерігаються безсоння, нудота, діарея, тремор.

При невиражених судинних порушеннях можуть бути використані такі пролонговані судинорозширювальні препарати, як **депо-падутин, продектин, андекалін, нікотинова кислота** і її похідні, лікування якими проводять 20-30-денними курсами 2-3 рази на рік.

Одночасно з судинними препаратами використовують дезагреганти: **курантил** в дозі 225 мг/доб і більш, його ефект посилюється при поєднанні з мікродозами **аспірину** (50 мг в добу), **пентоксифілін** в дозі 600-1200 мг/доб.

При ССД широко застосовують препарати, поліпшуючі властивості реологій крові, знижуючі в'язкість крові, такі як **реополіглюкін, реомакродекс**. Препарати вводять внутрішньовенно краплинно через день, на курс 7-10 вливань.

За наявності ознак гіперкоагуляції, мікротромбозів рекомендується використання антикоагулянтів прямої і непрямой дії - **гепарину** по 5000 ЕД підшкірно 2-3 рази на день, **феніліну**, малих доз аспірину.

Обнадійливим, але недостатньо вивченим є використання простагландинів (ПГ) і їх синтетичних аналогів для лікування вираженої

судинної патології. Препаратом з групи ППЕ є **вазапростан** (алпростадил, проставазин). Вазапростан володіє вираженою периферичною судинорозширювальною дією, підвищує кровотік в периферичних судинах, покращує мікроциркуляцію і властивості реологій крові, гальмує агрегацію тромбоцитів і надає дезагрегаційну дію. Показаний при критичній ішемії кінцівок, при виразково-некротичних змінах і початковій гангрені кінцівок. Для внутрішньовенного, рідше внутрішньоартеріального, використання вміст 2 ампул (40 мкг препарату) розводять в 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Вводять краплинно (протягом 2 год.) 1 разів на добу, а у важких випадках - 2 рази на добу. При необхідності дозу збільшують до 60 мкг (3 ампули) і вводять протягом 3 год. На курс можна використовувати до 20 ін'єкцій.

При застосуванні вазапростану можливі зниження артеріального тиску, втрата апетиту, діарея, тупий біль в кінцівці, що піддається лікуванню, відчуття паління, почервоніння в місці введення препарату.

Менш вираженою дією на периферичні судини володіє вазобрал, який застосовують по 1-2 пігулки або по 2-4 мл 2 рази на добу під час їжі.

При трофічних порушеннях (язви, сухі некрози), крім блокаторів кальцієвого току і дезагрегантів, використовують солкосерил (актовегін), поліпшуючий обмінні процеси і прискорюючий регенерацію тканин. Солкосерил можна використовувати внутрішньовенно, внутрішньом'язово, per os і місцево у вигляді мазі або желе. Внутрішньовенно призначають у вигляді звичайних ін'єкцій (1-2 ампули) або краплинно (3-5 ампул в 250 мл 5% розчину глюкози або ізотонічного розчину натрію хлориду). Внутрішньом'язово вводять не більш 5 мл розчинів для ін'єкцій. Per os від призначають по 1-2 пігулки 3 рази на добу. Мазь і желе рекомендується наносити на пошкоджену поверхню 2-3 рази на добу.

При хронічній течії ССД можна використовувати амінохінолінові препарати: **делагіл** 0,25 г/доб або **плаквеніл** 0,2-0,4 г/доб. Препарати призначають на термін не менше 1 роки, при досягненні ефекту можна

перейти на курсовий прийом препарату у весняний і осінній періоди.

Місцево на уражені області можна використовувати 50-70% розчин **диметилсульфоксида** (ДМСО), володіючого протизапальним і бактеріостатичним ефектом, збільшуючого проникність тканин і здатного проводити різні препарати через шкіру. У культурі тканин показаний інгібуючий ефект ДМСО на проліферацію фібробластів. Препарат використовують щодня у вигляді аплікацій по 20-30 хв, на курс 20-30 аплікацій. Такі курси можна проводити повторно через 2-3 міс. Можливе використання в поєднанні з судинними і протизапальними препаратами, дезагрегантами.

Як додаткова терапія за наявності суглобового синдрому або при зниженні дози ГК, або в поєднанні з амінхіноліновими препаратами можуть застосовуватися **НПЗП** в загальноприйнятих дозуваннях. Ізольоване їх застосування звичайно недостатньо для придушення активності запального процесу.

Імунодепресанти призначають при вираженому прогресуванні захворювання, фіброзуючому альвеоліті, значній активності процесу, виразних імунологічних зрушеннях і віддобності ефекту або поганій переносимості загальноприйнятої терапії. Використовують **азатиоприн** або **циклофосфамід** по 100-200 мг/доб, рідше - метотрексат по 5-10 мг/нед. Є невеликий позитивний досвід лікування хворих ССД циклоспорином, проте використання його ускладнене у зв'язку з токсичною дією на нирки.

При невеликій активності процесу можливе застосування різних видів енергії - лазерної терапії, ультразвуку, теплових процедур (парафін, озокерит), фізико-хімічної дії типу гіпербаричної оксигенації, бальнеотерапія - при переважному ураженні шкіри, суглобів - радонові ванни, пілоїдотерапії, рефлексотерапії (локальна акупунктура).

Можливе використання методів екстракорпоральної гемокорекції (ЕГК): **карбогемосорбції** і **плазмаферезу**, хоча показання і протипоказання до їх застосування вимагають доробки. Показаннями до застосування ЕГК

при ССД є неефективність попередньої медикаментозної терапії (ГК, D-пеницилаза), а також наявність ускладнень від медикаментозного лікування, що проводиться (АГ, стероїдне ожиріння, токсикодермія). Високоєфективні методи ЕГК при фіброзуючому альвеоліті з високою активністю легеневої поразки. Відмічений позитивний ефект застосування плазмаферезу в поєднанні з преднізолоном і імунодепресантами, зокрема на вісцелярні прояви ССД.

При синдромі зляканої гіпертонії застосовують **інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ)**. Його поєднання з екстракорпоральними методами лікування дозволяє у частини хворих понизити і контролювати надалі рівень артеріального тиску, зняти або зменшити явища енцефалопатії, поліпшити функцію нирок, пролонгуючи тривалість життя хворих. Проте ІАПФ ефективні більш при ренінзалежній гіпертонії і не знімають ниркової недостатності. Препарат можна комбінувати з іншими гіпотензивними засобами.

При ураженні ШКТ показані гастропротектори, особливо за наявності рефлюкс-езофагіту. Рекомендується поєднувати **антациди** (альмагель та ін.) з інгібіторами протонної помпи, зв'язувачими і обволікаючими засобами.

Хороший ефект у ряду хворих надає церукал в дозі 10 мг 4 рази на добу.

При ураженні кишечника з розвитком синдрому порушення всмоктування, звичайно супроводжуваного розвитком бактерійної мікрофлори в кишечнику, показано використання ніфуроксазиду, тетрацикліну або інших антибіотиків широкого спектру дії протягом 10 днів і більше.

При ураженні і опорно-рухового апарату показана лікувальна фізкультура, масаж, працетерапія (за відсутності протипоказань).

При ураженні легень при ССД використовують ГК, D-пеніциламін, блокатори кальцієвого каналу і інші вазоактивні препарати з урахуванням характеру переважаючих змін, активності і враження інших органів.

Санаторно-курортне лікування показане в основному хворим з

хронічним течією ССД і включає реабілітаційні заходи з диференційованим використанням бальнеофізіотерапії, грязелікування і інших курортних чинників. Бальнеотерапія звичайно поєднується з призначеною раніше медикаментозною терапією і іншими видами лікування.

Представляємо деякі алгоритми лікування основних патогенетичних ланок:

Протизапальна терапія ЛЗ вибору. При явних клінічних ознаках запальної активності (міозит, альвеоліт, серозит, рефрактерний артрит, теносиновіт) і в ранню стадію (набряку) показані ГК всередину не більш 15-20 мг/доб.

Є відомості про ефективність метотрексата і циклоспорина А відносно шкірних проявів і лабораторної активності ССД: метотрексат всередину 15 мг/тиждень; циклоспорин А всередину 2-3 мг/кг/доб.

Лікування циклоспорином А повинне проводитися з особливою обережністю через небезпеку загострення вазоспастичних реакцій.

Симптоматичне лікування при ураженні внутрішніх органів. З метою профілактики дисфагії рекомендоване часте дробове харчування і виключення їжі пізніше 18 годин.

Купірування дисфагії: метоклопрамід за 15 хв до їжі.

Рефлюкс-езофагіт: омепразол всередину 20 мг/доб, пантопразол, лансопразол ().

Розвиток грижі стравохідного відділу діафрагми: показане оперативне лікування.

Ураження тонкого кишечника: амоксицилін; ванкоміцин; метронідазол; ципрофлоксацин.

У ранній стадії захворювання показані: метоклопрамід по 10 мг 3-4 р/доб або цизаприд по 5-40 мг 2-3 р/доб за 15 хв. до їжі,

Інтерстиціальний легенеий фіброз: пеніциламін по 125 мг через добу натщесерце; преднізолон <15 мг/доб; циклофосфамід в низьких дозах.

Ці ЛЗ уповільнюють прогресування фіброзу легень і позитивно

впливають на прояви легеневої гіпертензії.

Серцева недостатність. Лікування проводять по загальноприйнятих схемах. Не можна допускати надмірного діурезу, що веде до зменшення ефективного об'єму плазми і провокації ниркового кризу.

Склеродермічний нирковий криз. ІАПФ слід призначати якомога раніше (бажано протягом перших трьох діб після появи перших ознак ураження нирок). Блокатори кальцієвих каналів поступаються по ефективності ІАПФ.

Прогресування ниркової недостатності. Рекомендований гемодіаліз. Плазмаферез, ГК і цитотоксичні препарати протипоказані, оскільки вони не тільки не попереджають прогресування ниркової патології, а, навпаки, можуть сприяти загостренню процесу.

Профілактика і лікування судинних ускладнень. Рекомендовано уникати тривалої дії холоду, стресових ситуацій, місцевої дії вібрації. Необхідно тримати руки в теплі, приймати місцеві ванни з поступово зростаючим градієнтом температури. Також необхідно відмовитися від куріння і від надмірного прийому кофеїну і ЛЗ, що індукують вазоспазм (наприклад, β -блокаторів).

Фармакотерапія феномена Рейно нерідко затруднена через розвиток стійкості при тривалому застосуванні препаратів і ПЕ. Її рекомендують в першу чергу при:

- важких проявах феномена Рейно, знижуючих якість життя;
- високому ризику важких судинних ускладнень.

Критерії якості лікування:

1. Зменшення і відсутність клінічних ознак синдрому Рейно.
2. Стабілізація і відсутність прогресування шкірних симптомів склеродермії.
3. Зворотній розвиток, відсутність або мінімальне ураження внутрішніх органів.

4. Позитивна динаміка лабораторних показників активності запального процесу.

Прогноз при ССД визначається характером перебігу захворювання і значно несприятливіший при дифузній, ніж при лімітованій формі захворювання. П'яти-річний рівень пацієнтів, що виживають коливається в середньому від 30% до 70%. Останніми роками рівень пацієнтів, що виживають із ССД покращився, що в першу чергу пов'язане з розробкою методів ведення пацієнтів з нирковим кризом.

3.8. Системні васкуліти

Системні васкуліти (СВ) - це гетерогенна група захворювань зі схожим патогенезом, в основі яких лежить генералізоване ураження судин запального характеру із вторинним залученням в патологічний процес різних органів і тканин.

Епідеміологія. Системні васкуліти частіше зустрічаються у чоловіків, ніж у жінок, можуть розвиватися в будь-якому віці, але частіше у осіб середнього віку. Пік захворювання нерідко доводиться на зиму і весну. Системні васкуліти відносяться до числа щодо рідкісних захворювань, проте останніми роками помічена тенденція до збільшення їх поширеності.

Етіологія та патогенез. На основі провідних механізмів розвитку системні васкуліти розрізняють:

- васкуліти, асоційовані з імунними комплексами (геморагічний васкуліт, хвороба Бехчета, васкуліт при РА і СЧВ, сироваткова хвороба);
- васкуліти, асоційовані з органоспецифічними антитілами (Синдром Гудпасчера);
- васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (Гранулематоз Вегенера, вузликовий периартеріт);
- клітинно-опосередковані (хвороба Такааясу).

При системних васкулітах вражаються судини крупного, середнього і дрібного калібрів.

В даний час відомо більше 100 препаратів, прийом яких призводить до розвитку васкуліту. Найчастіше алергічні реакції виникають при застосуванні сульфаніламідів, антибіотиків, препаратів йоду, рентгеноконтрастних речовин, вітамінів групи В, анальгетиків, туберкулостатиків. Відомі випадки СВ після застосування аллопуринолу, колхіцину, індоциду, препаратів золота.

Не можна виключити і спадкову схильність, що обумовлено дефектом імунної відповіді і зміненою реактивністю стінки судини.

Основні форми системних васкулітів

Найменування	Опис
Ураження судин крупного калібру	
Гігантоклітинний (скроневий) артеріїт	Гранулематозний артеріїт аорти і її основного розгалуження, переважно екстракраніальних гілок сонної артерії. Часте ураження скроневої артерії. Звичайно починається у хворих старше 50 років і часто поєднується з ревматичною поліміалгією.
Артеріїт Такаясу	Гранулематозне запалення аорти і її основної гілки звичайно починається у віці молодше 50 років
Ураження судин середнього калібру	
Вузловий поліартеріїт	Некротизуюче запалення середніх і дрібних артерій без гломерулонефриту або васкуліти артеріол, капілярів і венул.
Хвороба Кавасакі	Артеріїт, що вражає крупні, середні і дрібні артерії, що поєднується з шкірно-слизовим лімфатичним синдромом. В процес можуть залучатися артерії і вени. Часто вражаються коронарні артерії. Зазвичай зустрічається у дітей.
Ураження судин дрібного калібру	
Гранулематоз Вегенера	Гранулематозне запалення із залученням респіраторного тракту і некротизуючий васкуліт, який вражає дрібні і середні судини (капіляри, венули, артеріоли, артерії). Звичайно розвивається некротизуючий гломерулонефрит
Синдром Черджа-Строса	Еозинофільне, гранулематозне запалення із залученням респіраторного тракту і некротизуючий васкуліт, який вражає дрібні і середні судини, що поєднується з астмою і еозинофілією.
Мікроскопічний поліангіїт (поліартеріїт)	Некротизуючий васкуліт з мінімальними імунними депозитами, який вражає дрібні судини (капіляри, венули, артеріоли). Може спостерігатися некротизуючий артеріїт дрібних і середніх артерій. Дуже характерний розвиток некротизуючого гломерулонефриту. Часто зустрічається легеневий капілярит.
Пурпура Шенляйна-Геноха (геморагічний васкуліт)	Васкуліт з IgA імунними депозитами, який вражає дрібні судини (капіляри, венули, артеріоли). Типове ураження шкіри, кишечника і нирок, поєднання з артралгіями або артритом.
Есенційний криоглобулінемічний васкуліт	Васкуліт з криоглобулінемічними імунними депозитами, який вражає дрібні судини (капіляри, венули, артеріоли) і що поєднується з сироватковою криоглобулінемією. Часто вражаються шкіра і клубочки нирок.
Шкірний лейкоцитокластичний васкуліт	Ізольований шкірний лейкоцитокластичний ангіїт без системного васкуліту або гломерулонефриту.

Деякі причини СВ відомі давно (дія ліків, сироваток). Роль ліків в розвитку СВ не викликає сумнівів. Ознаки системного захворювання можуть

виникнути безпосередньо після реакції на ліки або з'явитися результатом трансформації хронічної лікарської хвороби. При встановленні діагнозу лікарського СВ слід враховувати наступні чинники:

- непереносимість ліків у минулому;
- підвищену чутливість до харчових, побутових і професійних дій;
- попередні захворювання (бронхіальна астма, кропив'янка, поліноз);
- вказівки у минулому на лихоманки неясного походження, болю в суглобах, м'язах;
- наявність сімейної схильності.

Виділяють різні механізми пошкодження судинної стінки:

- пряма дія хімічної субстанції або мікроорганізму без участі іммунопатологічних реакцій, що підтверджується експериментальними даними;
- формування органоспецифічних антитіл до різних структур організму (до базальної мембрани клубочків нирок, ендотелію судин);
- участь імунних комплексів, які осідаючи на стінки судини, викликають їх запалення;
- наявність антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл, що володіють антиендотеліальною активністю.

Фармакотерапія при СВ.

Основна фармакотерапія СВ полягає в першу чергу у використуванні стероїдних гормональних препаратів, які дозволили продовжити або значно поліпшити якість життя хворих СВ. Головною задачею терапії СВ в активну фазу є ослаблення запалення судинної стінки з метою запобігання розвитку необоротних змін життєво важливих органів. Ця задача розв'язується за допомогою ГК, що володіють швидкою і наймогутнішою протизапальною дією. Для вибору індивідуальної дози ГК слід керуватися наступними принципами:

- характер перебігу захворювання;
- ступінь активності захворювання;
- наявність органної патології до початку терапії;
- ефективність попереднього лікування.

Як правило, початкова переважна доза ГК складає 60-80 мг/добу преднізолону всередину. Тривалість терапії ГК в такому дозуванні визначається швидкістю зниження клініко-лабораторних показників активності хвороби.

На думку деяких дослідників, при гігантоклітинному артеріїті без порушення зору або ураження крупних судин адекватна початкова доза преднізолону може бути менше - в межах 20 мг/добу. При важкому перебігу дозу ГК слід збільшити до 60- 80 або провести пульс-терапію (метилпреднізолон 1г протягом 3-х днів внутрішньовенно з подальшим переходом на підтримуючу дозу 20-30 мг/добу перорально). Тривалість терапії оцінюється індивідуально у кожного хворого. Якщо протягом 6 місяців на фоні прийому преднізолону в дозі 2,5 мг/добу клінічні прояви захворювання відсутні, лікування може бути припинене.

При гігантоклітинному артеріїті початкова доза преднізолону складає 40-60 мг/добу (у декілька прийомів) до нормалізації ШОЕ і зникнення симптомів. Знижувати дозу по 2,5-5 мг в день кожні 2 тижні до досягнення дози 20 мг/добу; потім знижувати дозу на 10% кожні 2 тижні до дози 10 мг/добу; після цього знижувати дозу по 1 мг в день кожні 4 тижні. В процесі зниження дози преднізолону ретельно спостерігати за динамікою симптомів і контролювати ШОЕ кожні 4 тижні протягом перших 2-3 міс.; потім кожні 8-12 тижнів протягом 12-18 міс. після завершення лікування.

При недостатній ефективності дозу можна збільшувати до 100-120 мг, можливий перехід на альтернуючий прийом препарату - через день. Якщо не вдається добитися контролю над хворобою, то для досягнення ремісії використовуються високі дози (мегадози) ГК, так звана пульс-терапія, яка стала застосовуватися в лікуванні подібних захворювань з середини 1979-х

років. Пульс-терапія полягає в призначенні по 1000 мг метилпреднізолону 3 дня підряд, препарат вводять внутрішньовенно краплинно протягом 30-40 хвилин на 200 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Під час пульс-терапії і після неї продовжують прийом ГК всередину в тому ж дозуванні. Тривалість глюкокортикоїдної терапії залежить від динаміки клінічних проявів і ШОЕ і, як правило, складає не менше 2-5 років. Підтримуюча доза ГК не повинна перевищувати 10 мг/доб.

Монотерапія ГК - основної метод лікування гігантоклітинного артеріїту і артеріїту Такаясу, а також системних некротизуючих васкулітів з обмеженим ураженням судин, нирок і за відсутності ознак прогресування (наприклад, синдром Черджа-Стросс) і криоглобулінемічного васкуліту. Дуже швидка відповідь на ГК може розглядатися як діагностична ознака гігантоклітинного артеріїту і ревматичної поліміалгії. Тактика призначення ГК представлена нижче.

На початку захворювання ГК звичайно призначають в декілька прийомів в дозі 1-2 мг/кг, а потім (через 7-10 днів), при позитивній динаміці клінічних і лабораторних показників, переходять на одноразовий прийом в ранішні години. Після досягнення ефекту дозу ГК зменшують по 5 мг в 2 тиждень з поступовим уповільненням швидкості зниження.

У хворих, рефрактерних до стандартної терапії, використовують пульс-терапію метилпреднізолоном (0,5-1 г внутрішньовенно протягом 3-х днів).

Основна терапія другого порядку здійснюється за допомогою цитостатичних препаратів, запозичених з онкологічної практики, до яких відносяться такі препарати, як циклофосфан, азатиоприн (імуран), лейкеран (хлорбутин), метотрексат і деякі інші. Доведено, що значно поліпшення прогнозу для всього спектру системних васкулітів зв'язане з використанням цих препаратів і в першу чергу з циклофосфаном.

Циклофосфан є цитостатиком, випускається як для прийому всередину, так і для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Доза циклофосфану може варіювати в достатньо широких межах, звичайно

первинна доза в період виражених клінічних проявів захворювання складає 2-3 мг/кг в добу. Лікування звичайно починають з дози 1-2 мг/кг/добу (пероральний) протягом 10-14 днів з подальшим титруванням залежно від рівня лейкоцитів в периферичній крові.

При дуже швидкому прогресуванні васкуліту циклофосфамід призначають в дозі 4 мг/кг/добу протягом 3 днів, потім 2 мг/кг/добу протягом 7 днів. Загальна тривалість лікування циклофосфамідом складає не менше 12 місяців після досягнення повної ремісії. Потім дозу препарату поступово знижують протягом 2-3 місяців по 25-50 мг.

Особливе значення має титрування дози циклофосфаміду, на фоні лікування яким концентрація лейкоцитів не повинна бути нижчою 3000-3500/мм³, а нейтрофілів - нижче 1000-1500/мм³. На початку лікування доцільно моніторувати концентрацію лейкоцитів через день, а після стабілізації кількості лейкоцитів - не рідше одного разу 2 на тиждень.

При дуже швидкому прогресуванні васкуліту циклофосфамід призначають в дозі 4 мг/кг/добу протягом 3 днів, потім 2 мг/кг/добу протягом 7 днів. Загальна тривалість лікування циклофосфамідом складає не менше 12 місяців після досягнення повної ремісії. Потім дозу препарату поступово знижують протягом 2-3 місяців по 25-50 мг.

Особливе значення має титрування дози циклофосфаміду, на фоні лікування яким концентрація лейкоцитів не повинна бути нижчою 3000-3500/мм³, а нейтрофілів - нижче 1000-1500/мм³. На початку лікування доцільно моніторувати концентрацію лейкоцитів через день, а після стабілізації кількості лейкоцитів - не рідше одного разу 2 на тиждень.

Є дані про ефективність інтермітуючої терапії високими дозами циклофосфаміду (500-700 мг/м² щомісячно протягом 6 місяців).

У пацієнтів з нирковою недостатністю (сироватковий креатинін > 2 мг%) доза циклофосфаміду повинна бути знижена на 25-50%.

Вивчається ефективність низьких доз метотрексату (0,15-0,3 мг/кг/тиж) в поєднанні з високими дозами преднізолону (1 мг/кг/добу) у пацієнтів з

шкірною формою вузликового поліартеріїту і гранулематозом Вегенера без загрозливих для життя ускладнень.

При зниженні активності хвороби переходять на підтримуючі дози (50-100 мг/добу) або по 200-400 мг/тиждень. При проведенні цитостатичної терапії слід мати на увазі, що поліпшення стану може спостерігатися лише через 3-4 тижні від початку терапії, а виразний клінічний ефект тільки через 2-3 місяці. Є дані про ефективність інтермітуючої терапії високими дозами циклофосфаміду (500-700 мг/м² щомісячно протягом 6 місяців).

Агресивна терапія, що проводиться протягом не менше 1 року після досягнення ремісії, не дозволяє повністю виключити можливість загострень. З другого боку, використання агресивних схем для лікування гранулематоза Вегенера асоціюється із збільшенням частоти побічних ефектів (в першу чергу, легневих інфекційних ускладнень), що визначають високу інвалідизацію і смертність.

При артеріїті Такаюсу на початку хвороби призначають ГК в дозі 1 мг/кг/добу протягом 1 місяця, а потім дозу поступово знижують до підтримуючої. Тривалість ГК терапії залежить від динаміки клінічних проявів і ШОЕ і, як правило, складає не менше 2-5 років. Підтримуюча доза не повинна перевищувати 10 мг/добу.

У пацієнтів з нирковою недостатністю (сироватковий креатинін > 2 мг%) доза циклофосфаміду повинна бути знижена на 25-50%.

Вивчається ефективність низьких доз метотрексату (0,15-0,3 мг/кг/тиж) в поєднанні з високими дозами преднізолону (1 мг/кг/добу) у пацієнтів зі шкірною формою вузликового поліартеріїту і гранулематозом Вегенера без загрозливих для життя ускладнень.

З метою подальшої інтенсифікації терапії СВ при важкому торпідному перебігу використовують комбінацію доз метилпреднізолону і циклофосфану (1000 мг внутрішньовенно краплинно) в перший день пульс-терапії, в другий і третій дня вводять по 1,0 г метилпреднізолону. Є різні протоколи пульс-терапії циклофосфаном в лікуванні ревматичних хвороб:

- частота кожні 1-2-3- місяця; кожні 3 тижні; щотижня
- у поєднанні з малими дозами ГК;
 - з пульс-терапією ГК;
 - з плазмаферезом;
- пульс-терапія: 3 кожного місяця протягом року;
- у ремісії: 2 кожного місяця.

Комбінована терапія ГК і циклофосфамідом показана пацієнтам з системними некротизуючими васкулітами (гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліартеріїт), а також при важких формах геморагічного васкуліту і синдрому Черджа-Стросс, у яких спостерігається важке, швидко - прогресуюче ураження судин і нирок, навіть не зважаючи на хорошу початкову клінічну відповідь на ГК. Крім того, цитотоксичні препарати призначають хворим, у яких не вдається знизити дозу ГК до підтримуючої через загострення захворювання.

У таблиці представлена загальна схема лікування хворих на важкі форми системних некротизуючих васкулітів.

Схема лікування системних васкулітів

Індукційна терапія (4-6 міс)		
Циклофосфамід 2 мг/кг/міс протягом місяців (макс. 150 мг/міс) Понизити дозу на 25 мг, якщо пацієнт старше 60 років. Кількість лейкоцитів повинна бути $> 4,0 \times 10^9 / \text{л}$	Преднізолон 1 мг/кг/міс (макс. 80 мг/міс); знижувати кожного тижня до 10 мг/міс протягом 6 місяців	
Підтримуюча терапія		
Азатиоприн 2 мг/кг/міс	Преднізолон 5-10 мг/міс	
Ескалаційна терапія		
Плазмаферез 7-10 процедур протягом 14 міс. (заміна плазми в об'ємі 60 мл/кг 4,5-5% людським альбуміном)	Метилпреднізолон пульс-терапія 15 мг/кг/міс протягом 3 міс.	Циклофосфамід 2,5 мг/кг/міс (пацієнтам молодше 60 років)

Допоміжні ЛЗ.

Дані, що стосуються ефективності внутрішньовенного імуноглобуліну при інших формах системних васкулітів, суперечливі. У єдиному

проспективному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні одноразове введення внутрішньовенного імуноглобуліну хворим гранулематозом Вегенера і мікроскопічним поліартеріїтом з клінічною активністю, що зберігається, не зважаючи на 2-х місячне лікування ГК і цитотоксинами, призвело до достовірного поліпшення клінічних і лабораторних показників. Проте позитивна динаміка зберігалася тільки протягом 3 місяців, після чого відмінності між основною і контрольною групами нівелювалися. Таким чином, ефективність внутрішньовенного імуноглобуліну (в першу чергу, повторних курсів) при системних васкулітах вимагає подальшого підтвердження.

Антимікробні (триметоприм/сульфаметоксазол) і антивірусні ЛЗ (інтерферон- α) можуть мати особливе значення для профілактики і лікування інфекції, що бере участь в розвитку і ініціює загострення системних васкулітів.

Порушення мікроциркуляції - один з найважливіших чинників розвитку СВ. Виникнення даних порушень не тільки визначає тяжкість захворювання, але і створює передумови для хронізації процесу, призводячи до важких дистрофічних змін в органах і тканинах. З метою корекції мікроциркуляторних порушень з урахуванням провідного механізму, що їх викликав, можуть бути використані наступні групи препаратів:

- антикоагулянти (прямі і непрямі) - гепарин, фенілін;
- метилксантини - пентоксифілін, агапурин, вазоніт;
- група нестероїдних протизапальних засобів;
- судинорозширювальні (периферичні вазодилататори) - нітрати, папаверин;

У пацієнтів з пурпурою Шенлейна-Геноха за наявності інфекції показана антимікробна терапія, ураження шкіри і суглобів звичайно контролюються НПЗП.

На фоні лікування ГК у двох третин хворих вдається досягти ремісії, що дозволяє відмінити препарат. Проте у половини хворих після відміни ГК може наступити загострення, що вимагає призначення цитотоксичних препаратів. Є дані про ефективність щомісячних курсів пульс-терапії метилпреднізолоном (10 мг/кг) в поєднанні з циклофосфамідом.

Моноterapia ГК, так само як і курси пульс-терапії не запобігають ураженню клапанного апарату серця. Останнім часом для лікування артеріїту Такаясу, у разі, коли не вдається добитися стабілізації процесу, використовують метотрексат в дозі 0,3 мг/кг/добу (початкова доза не перевищує 15 мг/тиж, а максимальна 25 мг/тиж) у поєднанні з невеликими дозами ГК. Ефективність терапії істотно підвищується при ранньому призначенні лікування на стадії гранулематозного судинного запалення - до розвитку фіброзної гіперплазії інтим судин.

Основним методом лікування криоглобулінемічного васкуліту є використання ГК і противірусна терапія (особливо для підтримки ремісії). Низькі дози звичайно ефективні відносно шкірної пурпури, артриту і слабкості. Високі дози ГК в поєднанні з цитостатиками використовуються для лікування важчих проявів захворювання - ураження нирок, периферичної нейропатії, серозиту. У деяких хворих особливо ефективна пульс-терапія ГК. Лікування має деякі особливості, зв'язані з носійством вірусу гепатиту С (НСV).

Помірно важкий перебіг. Індукційна терапія протягом 6 міс.:
інтерферон- α первинну дозу ГК поступово збільшують.

При ревматичній поліміалгії початкова доза преднізолону складає 10-20 мг/добу в декілька прийомів до нормалізації ШОЕ і зникнення симптомів. Знижувати дозу по 1-2,5 мг/добу кожні 4 тижні до досягнення дози 10 мг/добу; після цього зменшувати дозу по 1 мг в день кожні 4 тижні. В процесі зниження дози преднізолону ретельно спостерігати за динамікою

симптомів; контролювати ШОЕ кожні 4 тижні протягом перших 2-3 місяців, потім кожні 8-12 тижнів протягом 12 місяців після завершення лікування.

Основним методом лікування криоглобулінемічного васкуліту є використання ГК і противірусна терапія (особливо для підтримки ремісії). Низькі дози зазвичай ефективні відносно шкірної пурпури, артриту і слабкості. Високі дози ГК в поєднанні з цитостатиками використовуються для лікування важчих проявів захворювання - ураження нирок, периферичної нейропатії, серозиту. У деяких хворих особливо ефективна пульс-терапія ГК. Лікування має деякі особливості, пов'язані з носійством вірусу гепатиту С (HCV).

Помірно важкий перебіг.

Індукційна терапія протягом 6 міс: інтерферон-а + ГК

Підтримуюча терапія протягом 6-12 міс.: інтерферон-а + ГК

Важкий перебіг.

Індукційна терапія протягом 6 міс.: циклофосфамід + ГК

Підтримуюча терапія протягом 6-12 міс: інтерферон-а + рибаварин

Потенційний смертельний перебіг.

Індукційна терапія протягом 6 міс: циклофосфамід + ГК + плазмаферез

Підтримуюча терапія протягом 6-12 міс: інтерферон-а + рибаварин

Оскільки основним симптомом цього захворювання є ортостатична пурпура, що посилюється на холоді, хворі повинні уникати переохолодження і тривалого перебування в одній позі.

Є дані про високу ефективність спеціальної дієти з низьким вмістом білка відносно шкірних проявів, нефропатії і конституційних симптомів.

НПЗП дозволяють контролювати суглобові симптоми. Проте, враховуючи, що у хворих криоглобулінемічним васкулітом часто спостерігається хронічне прогресуюче ураження печінки, а НПВП володіють гепатотоксичною активністю, вони повинні застосовуватися з обережністю.

При ряді форм системних васкулітів використовуються екстракорпоральні методи очищення крові (плазмаферез).

Критерії якості лікування: позитивна динаміка клінічних проявів, поліпшення *або* нормалізація лабораторних показників (ШОЕ, СРБ, РФ, білкові фракції).

3.9. Антифосфоліпідний синдром

Антифосфоліпідний синдром (АФС) - це клінічно-лабораторний симптомокомплекс, що поєднує венозні та/або артеріальні тромбози, різноманітні форми акушерської патології (в першу чергу, звичне невиношування вагітності), тромбоцитопенію та пов'язаний з синтезом антифосфоліпідних аутоантитіл. В основі АФС-синдрому лежить розвиток аутоімунної реакції до фосфоліпідних детермінантів, присутніх на мембранах тромбоцитів, ендотеліальних клітин, клітинах нервової системи.

На початку 40-х років ХХ століття було помічено, що основним компонентом, з яким реагують антитіла в реакції Вассермана, є кардіоліпін - негативно заряджений фосфоліпід. В подальшому (на початку 50- років) в сироватці крові хворих на системний червоний вовчок було виявлено інгібітор згортання крові, який отримав назву вовчаковий антикоагулянт. Було з'ясовано, що продукція вовчакового антикоагулянта супроводжується не кровоточивістю, а навпаки, збільшенням тромботичних ускладнень. Цей факт слугував початком досліджень щодо ролі антифосфоліпідних антитіл при захворюваннях людини.

Епідеміологія. IgG-антитіла до кардіоліпіну виявляються в сироватці здорових осіб від 0 до 14%, в середньому в 2-4% (у високому титрі менше 0,2%) та підвищуються в похилому віці.

Захворюваність серед населення виявляється у осіб частіше молодого, ніж немолодого віку, частіше у жінок, ніж у чоловіків (співвідношення 5:1). Первинний АФС та вторинний виявляють майже з однаковою частотою.

Антифосфоліпідні антитіла (АФЛА) виявляються у хворих із запальними, аутоімунними і інфекційними захворюваннями (ВІЛ-інфекція, гепатит С і ін.), у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, на фоні прийому лікарських препаратів (пероральні контрацептиви, психотропні засоби і ін.).

Етіологія і патогенез. Причини АФС невідомі. Підвищення рівня (як правило, транзиторне) АФЛА спостерігається на фоні широкого спектру бактерійних і вірусних інфекцій:

- ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ (гепатит С, Епштейн-Бар, ВІЛ, цитомегаловірус, парвовірус В19, аденовірус, Herpes zoster),
- БАКТЕРІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ (туберкульоз, сальмонельоз, стафілококові та стрептококові інфекції та інші),
- ІНФЕКЦІЇ, ЗБУДНИКАМИ ЯКИХ Є СПРОХЕТИ (сифіліс, лептоспіроз, та інші),
- ПАРАЗИТАРНІ ІНФЕКЦІЇ (малярія, лейшманіоз, токсоплазмоз).

Проте тромботичні ускладнення у хворих з інфекціями розвиваються рідко. Це визначається відмінностями в імунологічних властивостях АФЛА у хворих АФС і інфекційними захворюваннями. Описані випадки АФС (частіше первинного) у членів однієї сім'ї. Є певний зв'язок між гіперпродукцією АФЛА і носійством деяких антигенів НЛА, а також генетичними дефектами комплементу.

NB! Оскільки навіть мінімальні генетично зумовлені зміни білків згортаючої системи крові можуть привести до сильного збільшення ризику тромбозів, великий науковий інтерес несе в собі вивчення поліморфізму генів, що кодують синтез цих протеїнів при АФС. Перспективним вважається напрямок профілактики АФС за рахунок попередження помилок генетичного коду людини.

За сучасними уявленнями, антифосфоліпідні Ат - це не тільки серологічний маркер, але й важливий патогенетичний медіатор, що спричиняє основні клінічні прояви АФС.

В наступній таблиці перераховані можливі механізми активності антифосфоліпідних антитіл:

Гуморальні	Клітковинні
<p>Зменшення активності антикоагулянтних протеїнів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зменшення активації білка C, • набута резистентність активованого білку C, • зменшення активації білка S, тромбомодуліну, • зменшення активності антитромбіна III, • зменшення активності бета-2-глікопротеїна I. 	<p>Ендотеліальна клітина:</p> <ul style="list-style-type: none"> • посилення прокоагулянтної активності ендотеліальної клітини, • посилення експресії тканинного фактору, • посилення експресії кліткових молекул адгезії, • порушення синтезу простацикліну, • підвищення синтезу фактору Віллебранда, • порушення функціональної активності тромбомодуліна, • індукція апоптозу ендотеліальної клітини.
<p>Експозиція аніонних фосфоліпідів на мембрані клітин в результаті порушення анексіну V.</p>	<p>Тромбоцити:</p> <ul style="list-style-type: none"> • збільшення синтезу тромбоксана, • збільшення синтезу фактора активації тромбоцитів • агрегація тромбоцитів.
<p>Послаблення фосфоліпідзалежної активації фактора XI та пригнічення фібринолізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • посилення інгібітору активатора плазміногена 1, • зниження рівня активатора плазміногену 1, зниження фактор XII-залежного фібринолізу. 	<p>Моноцити:</p> <ul style="list-style-type: none"> • індукція експресії тканинного фактору.
<p>Інші:</p> <ul style="list-style-type: none"> • порушення синтезу простагландинів, • збільшення синтезу ендотеліна-1, • перехресна реактивність з окисленими ліпопротеїдами, • збільшення синтезу тканинного фактору, інгібітору активатора плазміногена-1, • активація системи комплементу. 	

Класифікація. До останнього часу виділяли дві основні форми АФС: вторинний, пов'язаний зі системним червоним вовчаком або іншим захворюванням, та первинний, що розглядається як самостійна нозологічна форма. Проте, АФС може бути дебютом системного червоно вовчаку, тому остаточний діагноз може бути поставлений в процесі доволі тривалого спостереження за хворим.

NB! У майбутньому планується не розподіляти АФС на первинний та вторинний. До підгрупи первинного АФС належить синдром Снеддона (поєднання судинно-мозкових порушень, сітчастого ліведа та аФЛ в крові). До особливої клінічної форми АФС відносять катастрофічний АФС, що може розвинутися в рамках первинного або вторинного АФС та характеризується розповсюдженим тромбозом, поліорганною недостатністю та летальним фіналом для хворого.

Клінічні прояви. Оскільки в основі ураження судин при АФС лежить незапальна тромботична васкулопатія, що зачіпає судини будь-якого калібру і локалізації, від капілярів до крупних судин, включаючи аорту, спектр клінічних проявів надзвичайно різноманітний. В межах АФС описані ураження ЦНС, ССС, порушення функції нирок, печінки, ендокринних органів, ШКТ. З тромбозом судин плаценти схильні зв'язувати розвиток деяких акушерських патологічних станів.

Характерною особливістю АФС є часте рецидивування тромбозів. Примітно, що якщо першим проявом АФС буває артеріальний тромбоз, то в подальшому у більшості хворих спостерігаються артеріальні тромбози, а у хворих на перший венозний тромбоз рецидивують венозні.

Венозний тромбоз є найчастішим проявом АФС. Тромби звичайно локалізуються в глибоких венах нижніх кінцівок, але нерідко в печінкових, поверхневих і інших венах. Характерні повторні емболії з глибоких вен нижніх кінцівок в легені, що іноді призводять до легеневої гіпертензії. АФС (частіший первинний, ніж вторинний) - друга за частотою причина синдрому

Бадда-Кіарі. Тромбоз центральної вени надниркових може приводити до наднирково-залозної недостатності.

Тромбоз внутрішньомозкових артерій, що призводить до інсульту і транзиторних ішемічних атак, - найчастіша локалізація артеріального тромбозу при АФС. Рецидивуючі ішемічні мікроінсульти іноді протікають без яскравих неврологічних порушень і можуть маніфестувати судомним синдромом, мультиінфарктною деменцією (що нагадує хворобу Альцгеймера), психічними порушеннями. Варіантом АФС є синдром Снеддона: рецидивуючі тромбози мозкових судин, сітчасте ліведо, а також АГ. Описані інші неврологічні порушення, зокрема мігренеподібні головні болі, епілептоформні напади, хорія, поперековий мієліт, які, проте, не завжди можна пов'язати з судинним тромбозом. Іноді неврологічні порушення при АФС нагадують такі при розсіяному склерозі.

Однією з частих кардіологічних ознак АФС є ураження клапанів серця, яке варіює від мінімальних порушень, що виявляються тільки при ехо-КГ дослідженні (невелика регургітація, потовщення стулок клапанів), до важких вад серця (стеноз або недостатність мітрального клапану, рідше клапана аорти або трьохстулкового клапана). У деяких хворих швидко розвивається дуже важке ураження клапанів з вегетацією, обумовленою тромботичними нашаруваннями, не відмінними від ІЕ. Вегетація на клапанах, особливо якщо вони поєднуються з геморагіями в піднігтьове ложе і пальцями у вигляді «барабанних паличок», утруднює диференціальну діагностику з ІЕ.

За частотою клінічні прояви можна розподілити в наступні групи:

- частота більше 30% (тромбоз глибоких вен кінцівок, аборти, тромбоцитопенія),
- більше 20% (сітчасте ліведо, мігрень, інсульт),
- більше 10% (тромбоемболія легневих артерій, дисфункція клапанів серця, гемолітична анемія),

- більше 1% (пreekлапсія, епісиндром, виразки нижніх кінцівок, інфаркт, еклампсія, інфаркт селезінки та інші).

Ускладнення АФС: АГ, обумовлена можливими тромбозом ниркових судин, інфарктом нирок, тромбозом черевного відділу аорти («псевдокоарктація») і інтрагломерулярним тромбозом нирок; ниркова тромботична мікроангіопатія, що призводить до розвитку гломерулосклерозу; легенева гіпертензія, пов'язана як з рецидивуючими венозними емболіями, так і з місцевим («in situ») тромбозом легневих судин; не виношування вагітності, рецидивуючі спонтанні аборти, внутрішньоутробна загибель плоду, пreekлампсія.

Діагностика. Основні ознаки: рецидивуючі артеріальні і венозні тромбози, звичне невиношування вагітності і тромбоцитопенія. Додаткові: сітчасте ліведо, неврологічні прояви (мігрень, хорія, епілепсія), асептичні некрози кісток, хронічні виразки гомілок, неінфекційний ендокардит.

Лікування. Складність профілактики і лікування АФС пов'язана з неоднорідністю патогенетичних механізмів, що лежать в основі АФС, поліморфізмом клінічних проявів, відсутністю достовірних клінічних і лабораторних показників, що дозволяють прогнозувати рецидиви тромботичних порушень.

Хворим з АФС призначають антикоагулянти непрямої дії і антиагреганти (низькі дози аспірину). У хворих з високим вмістом АФЛА в сироватці крові, але без клінічних ознак АФС (зокрема у вагітних жінок без акушерських патологічних станів в анамнезі) показані невеликі дози ацетилсаліцилової кислоти (75 мг/добу).

Помірна тромбоцитопенія не вимагає лікування або коригується невеликими дозами ГК. При тромбоцитопенії в межах $(50-100) \times 10^9/\text{л}$ можна використовувати невеликі дози варфарину, а істотніше зниження рівня тромбоцитів диктує необхідність призначення ГК або в/в Іг. Використання варфарину під час вагітності протипоказане, оскільки це призводить до

розвитку варфаринової ембріопатії, що характеризується порушенням зростання епіфізів і гіпоплазією носової перегородки, а також неврологічними порушеннями.

Лікування середніми, а тим більше високими дозами ГК не показано через розвиток побічних реакцій як у матері (синдром Кушинга, АГ, ЦД), так і у плоду. Лікування гепарином по 5000 ОД 2-3 разу на день в поєднанні з низькими дозами аспірину у жінок із звичайним невиношуванням вагітності істотно перевершує по ефективності гормональну терапію. Антималарійні препарати разом з протизапальним чинять антитромботичну дію (пригнічують агрегацію і адгезію тромбоцитів, зменшують розмір тромбу) і гіполіпідемічну дію.

Великі надії покладають на використання низькомолекулярних гепаринів, а також на впровадження нових методів антикоагулянтної терапії, заснованих на використанні аргіналів, гіруїдинів, антикоагулянтних пептидів, антитромбоцитарних агентів.

При катастрофічному АФС можуть використовуватися ГК, антиагреганти, циклофосфамід або азатиоприн, переливання плазми, полівалентні імуноглобуліни. Всі ці заходи, здійснюються в ургентному режимі. Найбільш значущі з названих - переливання плазми і антикоагулянтна терапія.

Профілактика повторних тромбозів при АФС являє складну проблему. Це пов'язано з неоднорідністю патогенетичних механізмів, що лежать в основі АФС, поліморфізмом клінічних проявів, відсутністю достовірних клінічних і лабораторних показників, що дозволяють прогнозувати рецидивування тромботичних порушень.

ГК, цитотоксичні препарати і плазмаферез застосовують при АФС тільки для придушення активності основного захворювань (наприклад, СЧВ) або при "катастрофічному" АФС. У решті випадків вони неефективні і навіть протипоказані, оскільки тривала глюкокортикоїдна терапія потенційно може

збільшувати ризик рецидивування тромбозів, а деякі цитотоксичні препарати (і ГК) збільшують ризик ускладнень при антикоагулянтній терапії.

Профілактична антикоагулянтна терапія показана переважній більшості пацієнтів протягом довгого часу, іноді довічно, оскільки для АФС характерний високий ризик рецидивування тромбозів.

Венозні і артеріальні тромбози.

Непрямі антикоагулянти (в першу чергу варфарин) - загальноприйняті засоби профілактики тромбозів, ефективність яких доведена тривалими дослідженнями на великому клінічному матеріалі.

Проте прийом непрямих антикоагулянтів пов'язаний з неминучим ризиком кровотеч, особливо при МНВ > 4, і за наявності чинників ризику кровоточивості (літній вік, неконтрольована артеріальна гіпертензія - АТ систола >180 мм рт. ст., АТ діаст. > 100 мм рт. ст., хвороба виразки шлунку, прийом алкоголю, прийом НПЗП і ін.). Тому лікування повинне проводитися під ретельним клінічним і лабораторним контролем (визначення протромбінового часу). Для стандартизації результатів цього тесту рекомендують оцінювати параметр "міжнародні нормалізовані відносини" (МНВ), який враховує вплив використаного в тесті тромбопластину на величину протромбінового часу. Слід враховувати, що у багатьох пацієнтів з АФС спостерігаються спонтанні коливання МНВ, що утруднюють підбір ефективної і безпечної дози варфарину. Ці коливання можуть бути пов'язані з прийомом ЛЗ, що впливають на метаболізм непрямих антикоагулянтів, більшість з яких широко використовується в ревматології (наприклад, цитостатики, ГК, аллопуринол, НПЗП, цефалоспорини і ін.).

Дозу непрямих антикоагулянтів складно підбирати за наявності в крові ВА, присутність якого іноді призводить до "помилково-позитивних" результатів, тобто до збільшення протромбінового часу і МНВ *in vitro*, за відсутності ефективної антикоагуляції *in vivo*.

В деяких випадках резистентність до непрямих антикоагулянтів у пацієнтів АФС має генетичну природу і зв'язана з мутацією V і II чинників

згортання крові. Носіям мутації чинника V слід у край обережно призначати непрямі антикоагулянти, прийом яких може привести до гіперкоагуляції і утворення обширних шкірних виразок. При резистентності активованого білка спостерігаються такі ускладнення, як ліпо-дерматосклероз, утворення дигітальних і трофічних виразок, які пов'язані з поширеним мікросудинним тромбозом.

Переривання прийому непрямих антикоагулянтів, як правило, призводить до рецидиву тромбозів (іноді до розвитку "катастрофічного" АФС), причому ризик повторних тромбозів особливо високий в перші 6 місяців після їх відміни.

Ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах не дозволяє знизити ризик рецидивів тромбозів при АФС і використовується тільки в комбінації з непрямыми антикоагулянтами.

Пацієнти з першим венозним тромбозом.

Тактика лікування варфарином при АФС така ж, як і при інших тромбофіліях і полягає в призначенні "насичуючої" дози (5-10 мг/день) протягом перших 2 днів, і подальшому підборі оптимальної дози препарату при обліку МНВ. Призначення варфарину в початковій дозі 5 мг найбільш бажане, оскільки рідше призводить до "надмірної антикоагуляції" (збільшення МНВ>3) і "транзиторної гіперкоагуляції". Остання пов'язана із зниженням рівня білка протягом перших 36 годину лікування варфарином. Іноді варфарин застосовується в поєднанні з гідроксихлорохіном.

Пацієнти з першим артеріальним тромбозом.

Амінохінолінові (антималарійні) ЛЗ (в першу чергу гідроксихлорохін), ймовірно, можуть чинити додатковий «профілактичний» ефект.

Відомо, що гідроксихлорохін разом з протизапальним, певною мірою володіє антитромботичним (придушення агрегації і адгезії тромбоцитів, зменшення розмірів тромбу) і гіполіпідемічним ефектами. Призначення гідроксихлорохіну пацієнтам СЧВ дозволяє знизити частоту тромботичних ускладнень (табл. 26).

Рекомендації по профілактиці і лікуванню тромбозів у пацієнтів з АФС

Групи пацієнтів і рекомендації
1. Без клінічних ознак АФС, але з високим рівнем аФЛ
Без чинників ризику: <i>Ацетилсаліцилова кислота низькі дози ± Гідроксихлорохін</i>
З чинниками ризику <i>Варфарин (МНВ<2) + Гідроксихлорохін</i>
2. З першим венозним тромбозом
<i>Варфарин (<3 МНВ>2) ± Гідроксихлорохін</i>
3. З першим артеріальним тромбозом
<i>Варфарин (МНВ>3) + Гідроксихлорохін + Ацетилсаліцилова кислота низькі дози</i> Ацетилсаліцилова кислота застосовується залежно від ризику рецидивів тромбозів або кровотеч
4. З рецидивуючими тромбозами
<i>Варфарин (МНВ>3) + Гідроксихлорохін + Ацетилсаліцилова кислота низькі дози</i>

Лікування варфарином звичайно дозволяє добре контролювати рецидиви венозних тромбозів, але недостатньо ефективно у деяких пацієнтів з артеріальними тромбозами. У цих випадках можливе проведення комбінованої терапії непрямими антикоагулянтами і низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти, яка найбільш виправдана у осіб молодого віку без чинників ризику кровотеч (вторинний АФС, тромбоцитопенія, порушення функції тромбоцитів, пов'язані з присутністю ВА, дефекти протромбіну).

Пацієнти з рецидивуючими тромбозами.

При ризику рецидивування артеріальних тромбозів у пацієнтів з АФС слід використовувати високі дози варфарину, що дозволяють підтримувати МНВ > 3, а при венозних - середні дози МНВ = 2-3 (табл. 21).

Пацієнти без клінічних ознак АФС, але з високим рівнем аФЛ.

Одним з найбільш дискусійних є питання про доцільність профілактичного лікування пацієнтів з позитивними результатами визначення аФЛ, але без клінічних ознак АФС. На думку переважної

більшості дослідників, таким пацієнтам (зокрема вагітним жінкам без акушерської патології в анамнезі) може бути показана ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах як монотерапія (табл. 21). Проте, враховуючи певний ризик розвитку тромботичних ускладнень, ці пацієнти потребують ретельного динамічного спостереження.

Невідомо, наскільки доцільне застосування у таких пацієнтів гідроксихлорохіну. Виняток можуть становити пацієнти із стійкою (протягом декількох років) нормалізацією рівня АФЛ за відсутності рецидивів тромбозів. Проте і в цьому випадку ризик рецидивування тромбозів не може бути повністю виключений, пацієнти потребують ретельного динамічного спостереження і, ймовірно, прийому низьких доз ацетилсаліцилової кислоти.

Гострі тромботичні ускладнення при АФС.

Прямі антикоагулянти (гепарин і особливо препарати низькомолекулярного гепарину) займають центральне місце в лікуванні гострих тромботичних ускладнень при АФС. Тактика застосування прямих антикоагулянтів у пацієнтів з АФС не відрізняється від загальноприйнятої і детально викладена в спеціальній літературі. Якщо хворі до цього не одержували непрямих антикоагулянтів, то їх слід призначити протягом перших 24-48 годин від початку гепаринотерапії. Лікування гепарином слід проводити принаймні до моменту досягнення МНВ значень в межах 2-3.

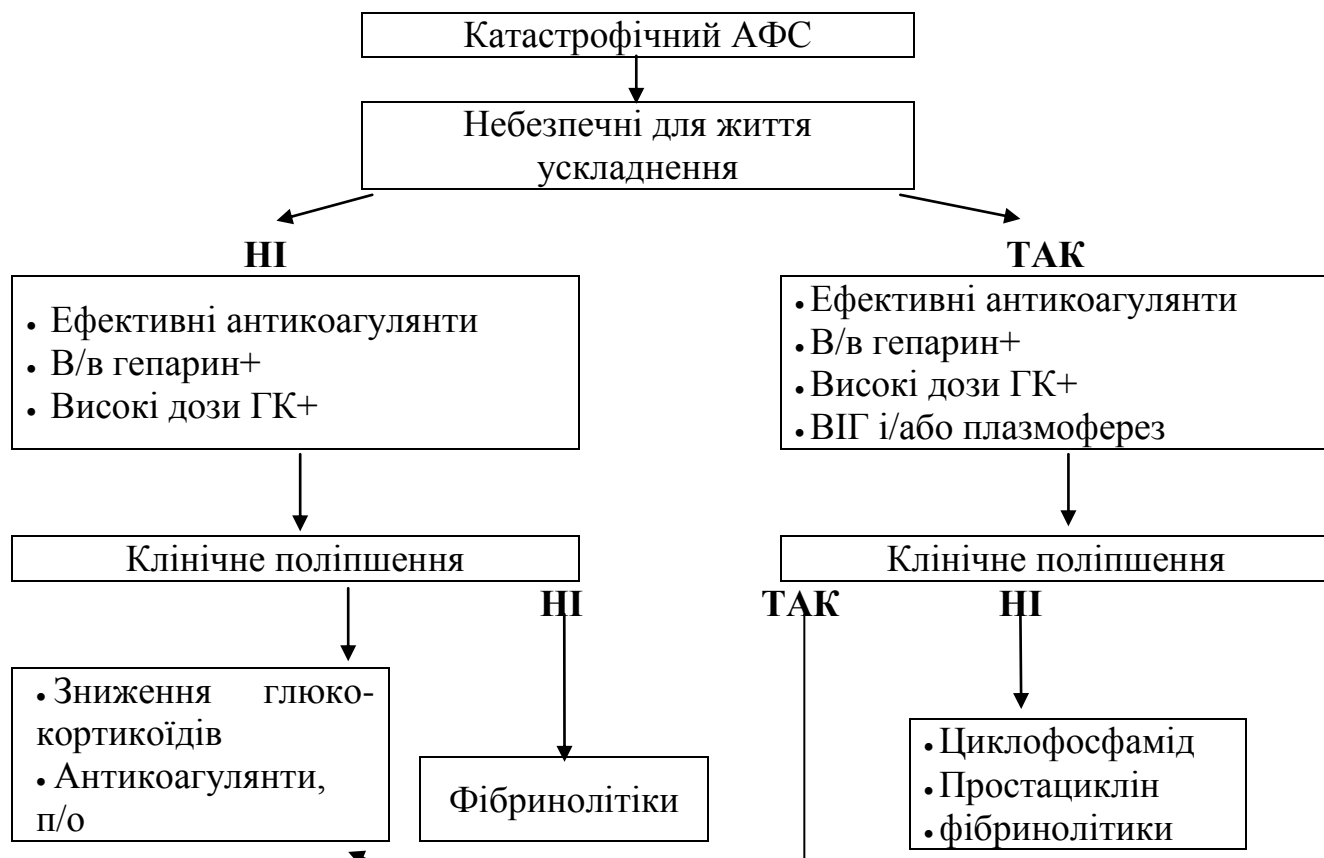
Низькомолекулярний гепарин показаний пацієнтам з чинниками ризику рецидивування тромбозів як інтенсивний профілактичний засіб, який використовувався протягом довгого часу.

"Катастрофічний" АФС.

Для лікування "катастрофічного" АФС використовується весь арсенал методів інтенсивної і протизапальної терапії, що вживається для лікування критичних станів при ревматичних хворобах. Ефективність терапії певною мірою залежить від можливості усунення чинників, що провокують його

розвиток, наприклад, придушення інфекції та/або активності основного захворювання.

"Катастрофічний" синдром є єдиним абсолютним свідченням для проведення сеансів плазмаферезу у пацієнтів АФС, які слід поєднувати з максимально інтенсивною антикоагулянтною терапією, використанням для заміщення свіжозамороженої плазми і, за відсутності протипоказань, проведенням пульс-терапії глюкокортикоїдами і циклофосфамідом.



Мал. 4. Алгоритм лікування "катастрофічного" АФС

Побічні ефекти лікарських засобів, вживаних для лікування акушерської патології при АФС

ЛЗ	Для матері	Для плоду	Під час годування
Ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах	Відносно безпечний	Безпечний	Безпечний
Варфарин	Небезпечний: кровотеча, алергічні реакції, спонтанний аборт	Небезпечний: тератогенність, кровотеча	Безпечний

Гепарин	Відносно безпечний: остеопороз, тромбоцитопенія	Безпечний	Безпечний
Низькомолекулярний гепарин	Відносно безпечний	Безпечний	Безпечний
Глюокортикоїди	Небезпечні: інфекція, діабет,	Безпечні	
Цитостатики	Небезпечні: інфекція	Небезпечні: тератогенність	Небезпечні

Окремі клінічні спостереження свідчать про певну ефективність внутрішньовенного імуноглобуліну.

Вагітні з АФС.

Комбінація низьких доз ацетилсаліцилової кислоти і низькомолекулярного гепарину є стандартом профілактики рецидивуючих втрат плоду (а також венозних і артеріальних тромбозів в післяродовому періоді) при АФС. Їх прийом показаний протягом всього періоду вагітності і, принаймні протягом 6 місяців після пологів. При кесаревім розтині введення низькомолекулярних гепаринів відміняється за 2-3 дні і поновлюється в післяродовому періоді з подальшим переходом на прийом непрямих антикоагулянтів.

Лікування аспірином і гепарином дозволяє знизити ризик венозних і артеріальних тромбозів, які нерідко розвиваються при АФС на фоні вагітності. Препарати низькомолекулярного гепарину володіють істотними перевагами перед нефракціонованим гепарином при лікуванні венозних тромбозів і акушерської патології у пацієнтів АФС і майже повністю витіснили останній.

Використовування непрямих антикоагулянтів при вагітності протипоказане, оскільки призводить до варфаринової ембріопатії, що характеризується порушенням зростання епіфізів і гіпоплазією носової перегородки, а також неврологічними порушеннями.

Лікування середніми/високими дозами ГК, популярне в 1980-х роках, в даний час практично не застосовується через відсутність доказів їх ефективності і негативної дії на організм як матері, так і плоду. Застосування ГК виправдане тільки при вторинному АФС і направлене на лікування не АФС, а основного захворювання. Перед пологами не можна відмінити ГК жінкам, що одержували їх під час вагітності. Під час пологів їм слід додатково вводити внутрішньовенно ГК, для того, щоб уникнути наднирковозалозної недостатності.

Пацієнтки з АФС без неплацентарних тромбозів (наприклад, без тромбозу глибоких вен гомілки) в анамнезі і жінки з аФЛ і двома або більш нез'ясовними спонтанними абортами (до 10 тижнів гестації) в анамнезі: ацетилсаліцилова кислота 81 мг/добу з моменту зачаття до моменту пологів + нефракціонований гепарин (10000 ОД кожні 12 год) з моменту документованої вагітності (звичне через 7 тижнів після гестації) до моменту пологів.

Через 12 ч після пологів необхідно відновити лікування гепарином (або варфарином) протягом 6 тиж. Замість нефракціонованого гепарину можна використовувати низькомолекулярний гепарин (еноксапарин 1 мг/кг або дальтепарин 50 ОД/кг 1 р/добу) з подальшим титруванням дози в кожному триместрі. При ризику передчасних пологів, що зберігається, замінити низькомолекулярний гепарин на нефракціонований гепарин.

- Пацієнтки з АФС і неплацентарними тромбозами в анамнезі (часто одержують варфарін). Необхідно якомога раніше (до 6 тижнів гестації) відмінити варфарин. Показані: нефракціонований/низькомолекулярний гепарин + ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах.

- Пацієнтки тільки з АФЛ (без попередньої вагітності, з одним епізодом нез'ясовного спонтанного аборту до 10 тижнів гестації), без тромбозів в анамнезі. Ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах + низькомолекулярний гепарин (особливо при стійкому збільшенні рівня аКЛ більше 50 ОД).

Всім пацієнткам, що приймають гепарин, слід приймати препарати кальцію (1500 мг/добу) і вітамін D (800 МО/доб) для профілактики остеопорозу.

При неефективності стандартної терапії в період наступної вагітності - імуноглобулін в/в 0,4 г/кг протягом 5 діб кожного місяця вагітності.

Обов'язкові діагностичні процедури при динамічному спостереженні вагітних з АФС.

При дотриманні представлених нижче рекомендацій вдається збільшити до 70-80% частоту успішних пологів у жінок з двома і більш епізодами втрати плоду в анамнезі. У пацієток з прееклампсією потрібен ретельніший моніторинг.

На початку вагітності необхідно проводити:

- ехо-КГ для виключення вегетації на клапанах;
- аналіз сечі: добова протеїнурія, кліренс креатиніну;
- біохімічне дослідження: печінкові ферменти.

В процесі вагітності необхідно проводити:

- аналіз на кількість тромбоцитів кожен тиждень протягом перших 3-х тижнів від початку лікування гепарином, потім 1 раз на місяць;
- навчання по самостійному виявленню ознак тромбозу;
- порівняння змін ваги, АТ, білка в сечі (для ранньої діагностики прееклампсії);
- ультразвукове дослідження плоду (кожні 4-6 тиж., починаючи з 18-20 тиж. вагітності) для оцінки зростання плоду;
- вимірювати число серцевих скорочень у плоду починаючи з 32-34 тиж. гестації. Навіть у разі успішних пологів у пацієток з АФС, частіше, ніж у інших, спостерігаються випадки прееклампсії, затримки зростання плоду, передчасних пологів і інших форм акушерської патології. Діти у жінок з АФС, як правило, народжуються здоровими. У перебіг принаймні 5 років

спостереження у них не відмічено ознак порушення фізичного і нейропсихічного розвитку, виникнення тромбозів і ін.

Гематологічні порушення при АФС.

- Помірна тромбоцитопенія, що нерідко спостерігається у пацієнтів АФС, не вимагає спеціального лікування.

- Тромбоцитопенія при вторинному АФС в рамках СЧВ. Звичайно добре контролюється ГК, амінохіноліновими ЛЗ, в резистентних випадках - низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти.

- Резистентна важка тромбоцитопенія. Тактика лікування резистентної важкої тромбоцитопенії ($<50\ 000/\text{мм}^3$), що створює загрозу кровотеч, до кінця не розроблена. Цим пацієнтам, разом із застосуванням ГК у високих дозах, доцільно призначати внутрішньовенне імуноглобулін.

Прогноз.

У разі виявлення АФЛА при СЧВ ризик розвитку тромбозів збільшується до 60-70%, а при їх відсутності - знижується до 10-15%.

Розвиток АФС при СЧВ зменшує виживання хворих. До прогностично несприятливих чинників відносно рецидивування тромбозів відносяться тромбоцитопенія, артеріальний тромбоз, стійке збільшення рівня аКЛ.

3.10. Остеопороз

Остеопороз - системне захворювання скелета, що характеризується зниженням кісткової маси і порушенням мікроархітекτονіки кісткової тканини, що приводить до збільшення ламкості кістки і ризику переломів.

Класифікація. Остеопороз - складне захворювання з багатьма чинниками, для якого характерне повільне безсимптомне прогресування до моменту розвитку переломів кісток. Хоча із старінням організму втрата кісткової маси розвивається як у жінок, так і у чоловіків, цей процес швидше прогресує у жінок.

Виділяють наступні основні форми остеопорозу:

Первинний остеопороз.

- тип I (постменопаузальний) розвивається в період менопаузи у жінок;
- тип II (сенильний) зустрічається з однаковою частотою у жінок і у чоловіків літнього і старечого віку (70 років і старше);
- ювенільний
- ідіопатичний.

Вторинний остеопороз є ускладненням багатьох захворювань - ендокринних, запальних (особливо ревматичних), гематологічних, гастроентерологічних і ін., або лікарської терапії (наприклад, **глюкокортикоїдний остеопороз**) і може розвиватися в будь-якому віці як у жінок, так і чоловіків.

Епідеміологія. Висока поширеність остеопорозу і пов'язаних з ним переломів кісток скелета в популяції робить цю проблему однією з найсерйозніших для сучасної медицини. Остеопороз кісток хребта і стегна має місце приблизно у 30% жінок старше 50 років.

Етіологія та патогенез. Остеопоретичні переломи - одна з провідних причин інвалідності і скорочення тривалості життя у осіб літнього віку. В світі щороку переломи трапляються у більш ніж 1 млн. чоловік. Частота переломів хребта у жінок у віці близько 60 років коливається від 25 до 60%, а

до 90 року життя третина жінок і близько 20% чоловіків переносять остеопоротичні переломи стегна. Перелом хребта в 4 рази збільшує ризик повторних переломів хребта і в два рази - переломів стегна. Передбачається, що збільшення середньої тривалості життя людей до 80 років до середини XXI століття приведе до триразового зростання частоти переломів стегнової кістки - з 1,66 млн. в 1990 р. до 6,25 млн. в 2050 р. Ряд захворювань і причин лежить в основі вторинного остеопорозу. Різні чинники, що приводять до вторинного остеопорозу, виявляються у 30% жінок і у 55% чоловіків з переломами хребта.

Механізми розвитку остеопорозу мають генетичну основу і пов'язані з порушенням синтезу медіаторів, що беруть участь в метаболізмі (ремоделюванні) кісткової тканини: гормонів (статеві гормони, паратиреоїдний гормон, вітамін D, лептин), "прозапальних" цитокінів, та ін. Основне значення в патогенезі остеопорозу у жінок в ранній і пізній періоди менопаузи, а також у чоловіків літнього віку має дефіцит естрогену. Для нього характерне підвищення кісткової резорбції, що асоціюється із збільшенням числа остеокластів (посилення синтезу і зниження їх апоптозу) і їх активності. Основне значення надають збільшенню синтезу "прозапальних" цитокінів - ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , ГМ-КСФ і ПГЕ2 а особливо дисбалансу в системі RANKL, RANK і OPG . Зі збільшенням віку в прогресуванні остеопорозу все більше значення надається порушенню метаболізму вітаміну D та резистентності до вітаміну D (дефіцит рецепторів для вітаміну D), що призводить до негативного кальцієвого балансу. Дефіцит вітаміну D може бути слідством недостатнього його надходження в організм з їжею і/або порушення його метаболізму в шкірі (первинний дефіцит вітаміну D). Всі перераховані чинники лежать в основі **сенільного вторинного гіперпаратиреозу**, що є однієї з важливих причин **сенільного остеопорозу**. При сенільному остеопорозі спостерігається порушення функції остеобластів, що приводить до ослаблення формування кісткової

тканини.

Чинники ризику.

Розвиток остеопорозу визначається складною взаємодією дуже великого числа причинних (або призвертаючих) чинників, деякі з яких розглядаються як чинники ризику. Серед чинників ризику слід визначати:

Генетичні або конституціональні.

- Приналежність до європіоїдної або монголоїдної раси.
- Сімейна схильність (нетравматичні переломи у родичів першого ступеня спорідненості).
 - Крихка статура.
 - Велика осьова довжина шийки стегна.

Спосіб життя і живлення.

- Низьке споживання кальцію і вітаміну D.
- Паління, алкоголізм.
- Низька фізична активність.
- Тривала іммобілізація.
- Тривале парентеральне живлення.
- Низька маса тіла.
- Відсутність вагітності.

Захворювання.

- Порушення менструального статусу (тривала вторинна аменорея, передчасна менопауза - до 45 років, пізній початок менструацій).
 - Ендокринні хвороби (первинний гіперпаратиреоз, тиреотоксикоз, цукровий діабет, синдром Кушинга, хвороба Адісона, первинний гіпогонадизм, гіперпролактинемія).
 - Хвороби крові (множинна мієлома, системний мастоцитоз, лімфома, лейкоз, перніційна анемія).
 - Запальні ревматичні захворювання (РА, анкілозуючий спондилоартрит).

- Захворювання ШКТ (порушення всмоктування, викликане шлунково-кишковими захворюваннями), хвороба Крону, хронічні захворювання печінки.

- Хронічні обструктивні захворювання легенів.
- Хронічні неврологічні захворювання.
- Застійна серцева недостатність.
- Хронічна ниркова недостатність.
- Стан після пересадки органів.

Лікарські засоби.

- Глюкокортикоїди (> 7,5 мг преднізолону, більше 6 місяців).
- Тиреотропні засоби (тироксин).
- Антикоагулянти (непрямі, прямі).
- Агоністи і антагоністи гонадотропіну.
- Протисудомні засоби (фенітоїн).
- Фосфатозв'язуючі антациди.

Чинники, що ведуть до розвитку остеопоротичних переломів.

- Зниження маси (або мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ))
- Схильність до втрати рівноваги
- Особливості геометрії кісток (особливо шийки стегна)
- Порушення "якості" кістки
- Відсутність жирової тканини (у області тазостегнового суглоба)

Ризик остеопоротичних переломів зростає в будь-якому віці при поєднанні двох і більшого числа чинників.

Показник МЩКТ незалежно від інших чинників корелює з міцністю кістки і ризиком переломів. Зниження МЩКТ в будь-якій ділянці скелета на 1 стандартне відхилення від норми приводить до 1,5-кратного збільшення ризику переломів.

Клінічні ознаки і симптоми. Як правило, наявність остеопорозу стає

очевидним тільки після розвитку переломів кісток. Характерні наступні форми остеопоротичних переломів (звичайно виникають після мінімальної травми):

- компресійні переломи хребта (частіше середніх і нижніх грудних, а також верхніх поперекових відділів хребта, переважно XII грудного і I поперекового хребців);
- переломи дистального відділу променевої кістки;
- переломи проксимального відділу стегнової кістки.

Компресійні переломи хребта виявляються гострими болями в нижній частині спини, виникаючими після невеликого фізичного навантаження (нахил, кашель, підняття невеликої тяжкості і ін.), потім перехідними в хронічні. Біль посилюється при русі, може іррадіювати в передню частину живота, рідко в нижні кінцівки, супроводжується м'язовим спазмом, а її інтенсивність зменшується поступово (звично до кінцю 4-6 тижня).

Проте у багатьох пацієнтів болів не спостерігається. Вираженість компресії хребців не корелює з інтенсивністю болів в хребті. Оскільки компресія хребців може розвиватися поступово, близько 60% жінок з компресійними переломами хребта не підозрюють про їх розвиток.

Діагноз і рекомендовані клінічні дослідження.

Вважається, якщо виявлено остеопороз кісток на РГ-грамі - 30 % кісткової маси вже втрачено.

Основою міжнародних критеріїв діагнозу остеопорозу є мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), яка визначається за допомогою біоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. Цей метод дозволяє з високою чутливістю і достовірністю визначати МЩКТ в найважливіших, з погляду ризику остеопоротичних переломів, ділянках скелета - хребті і стегновій кістці.

Базовим параметром, що характеризує МЩКТ у окремих пацієнтів, є T-індекс - число стандартних відхилень нижче середнього значення МЩКТ, що

визначається у осіб молодого віку.

- Норма - значення T-індексу до -1 стандартних відхилень від середнього значення МЩКТ у осіб молодого віку.

- Остеопенія - значення T-індексу в межах від -1,0 до -2,5 стандартних відхилень.

- Остеопороз - значення T-індексу менше - 2,5 стандартних відхилень.

Важкий остеопороз - значення T-індексу менше - 2,5 стандартних відхилень в поєднанні з одним або більш нетравматичними переломами кісток.

Показник МЩКТ можна визначати в будь-якій ділянці скелета, проте виявлення захворювання в одній ділянці не обов'язково вказує на його розвиток в інших ділянках. Для ранньої діагностики остеопорозу і оцінки ефективності антиостеопоротичної терапії переважно визначення МЩКТ хребта, динаміка якої більш помітна, ніж МЩКТ стегнової кістки або передпліччя. Проте виявлення істинних значень МЩКТ в хребті утруднюють:

- остеомаліяція (порушення мінералізації кісткової тканини);
- дегенеративне ураження хребта;
- попередні переломи;
- остеохондроз.

Тому у осіб старше 65 років більше клінічне значення (особливо для оцінки ризику переломів стегна) має визначення МЩКТ проксимального відділу стегна, а не інших ділянок скелета, включаючи хребет. Ризик переломів подвоюється при поєднанні остеопоротичного перелому в анамнезі і зниження T-індексу $> -1,5$ стандартних відхилень.

Тестом для визначення МЩКТ у жінок є анкета для жінок в менопаузі.

- постменопауза (старші 65 років) незалежно від чинників ризику
- постменопауза (молодші 65 років) в поєднанні з одним або більш чинників ризику (див. вище).

- постменопауза і перелом будь-якої локалізації після 45 років в анамнезі

- виявлення ознак остеопенії та/або остеопорозу при рентгенологічному дослідженні

Рентгенологічне дослідження хребта для виявлення компресійних переломів показане всім особам, що мають чинники ризику остеопорозу і особливо при зниженні зростання і розвитку кіфозу. Проте рентгенологічний метод не підходить для діагностики остеопороз, оскільки рентгенограма може виглядати абсолютно нормальною навіть при втраті більше 30% кісткових мінералів.

Для визначення інтенсивності прогресування остеопорозу в сучасності користуються шкалою ФРАКС. Ця шкала допомагає оцінити такі фактори, як паління, вага та інші, на перший погляд, не прямо пов'язані з остеопорозом чинники, їх взаємодію та вплив на кінцевий результат (інтенсивність розвитку остеопорозу).

Диференціальний діагноз.

Остеопороз (та/або остеопоротичні переломи) слід диференціювати з наступними захворюваннями:

- травма
- патологічні переломи, пов'язані із злоякісними новоутвореннями, остеомалаяцією
- хвороба Педжета
- фіброзна дисплазія
- периферична нейропатія
- деформації хребта, викликані іншими захворюваннями (сколіоз, остеохондроз і хвороба Шейерманна-Мау).

Зниження МЩКТ, не відповідними віку пацієнта, служить підставою для пошуку "вторинних" чинників як у чоловіків, так і у жінок. Нерідко може потрібно додаткове обстеження, т. до деякі відносно поширені захворювання (наприклад, **дифузний токсичний зоб або дефіцит вітаміну D**) в літньому віці можуть клінічно не виявлятися. При незвичайних проявах остеопорозу

(наприклад, при його розвитку у віці до 50 років або у чоловіків) необхідно звертати увагу на збільшення щитовидної залози, печінки, "кушингоїд", шкірний висип, жовтяницю, ознаки гіпогонадізму. Втрата кісткової маси і переломи часто пов'язані з розвитком **остеомалаяції** і злоякісних новоутворень. Остеомалаяцію слід запідозрити у осіб з низьким споживанням вітаміну D, а також тих, хто має порушення біохімічних показників: зниження рівня кальцію в сироватці і сечі, фосфатів і 25-гидроксивітаміна D в сироватці, збільшення концентрації лужної фосфатази і ПТГ. Дифузний остеопороз часто зустрічається у пацієнтів з **множинною мієломою**. Про розвиток цієї патології можуть свідчити сильні болі в кістках, збільшення ШОЕ, протеїнурія Бен-Джонса, а для підтвердження діагнозу використовують стерильну пункцію і електроімунофорез сироватки і сечі. Патологічні переломи, викликані кістковими метастазами, можуть нагадувати остеопоротичні переломи.

Клінічні рекомендації.

В профілактиці та лікуванні остеопорозі перш за все має значення дієта, збагачена кальцієм, вітамінами (перш за все, вітаміном D), активний спосіб життя (спорт, профілактика гіподинамії), нормалізація ваги пацієнтів.

Лікування остеопорозу направлене на зниження ризику остеопоротичних переломів. Як препарати **антиостеопоротичної фармакотерапії** показані:

- бісфосфонати;
- кальцитонін лосося;
- кальцій і вітамін D;
- гормональна замісна терапія;
- активні метаболіти вітаміну D

Хірургічне лікування остеопоротичних переломів доповнюють **фізіотерапією і фармакотерапією для усунення болів** (парацетамол, НПЗП, трамадол, опіоїдні анальгетики).

Бісфосфонати (золендронат, алендронат, різедронат) - ЛЗ "першого ряду" в лікуванні остеопорозу, необхідні для:

- Профілактики остеопорозу у жінок в постменопаузі з низкою МЦКТ.
- Лікування постменопаузального остеопорозу, особливо за наявності переломів хребта.
- Лікування чоловіків з низкою МЦКТ або остеопорозом (алендронат).

У жінок в пременопаузі з остеопенією або остеопорозом ефективність бісфосфонатів не вивчалася і їх застосування в даний час не практикується. Оскільки дані, що стосуються безпеки застосування бісфосфонатів під час вагітності відсутні, рекомендується ефективна контрацепція і відміна ЛЗ у разі вагітності.

Кальцитонін є ЛЗ "другого ряду". Терапія кальцитоніном показана в наступних випадках:

- Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузі при неможливості призначення бісфосфонатів.
- Лікування остеопорозу у невагітних жінок в пременопаузі унаслідок високої безпеки.
- Усунення гострих болів, пов'язаних з остеопоротичними переломами хребта.

В деяких випадках при остеопорозі показана **замісна гормональна терапія**, яка запобігає розвитку переломів хребта і нехребтових переломів у жінок в постменопаузі. Проте на фоні лікування відмічене збільшення ризику виникнення раку молочної залози (на 26%), ІХС (на 29%) та інсульту (на 41%). Крім того, лікування естрогеном без прогестинів підвищує ризик раку ендометрія. Через несприятливе співвідношення ризик/користь тривала ГЗТ тільки для профілактики і лікування остеопорозу за відсутності інших свідчень не рекомендується.

Первинна профілактика остеопорозу направлена на попередження втрати кісткової маси, особливо в період формування піку кісткової маси, під час вагітності і годування грудьми, пременопаузи і менопаузи, а також в

екстремальних ситуаціях (наприклад, при тривалій імобілізації).

Вторинна профілактика направлена на попередження переломів за наявності остеопорозу.

Основні напрями профілактики:

- фізична активність - гімнастика, ізометричні вправи, плавання;
- правильне харчування - їжа з високим змістом білка, кальцію і вітаміну D (молочні продукти) і відносно низьким змістом фосфатів, кухонної солі і клітковини;
- усунення чинників ризику остеопорозу - паління, надмірного прийому алкоголю, кофеїну (> 4 чашок в день), важких фізичних навантажень;
- усунення чинників ризику випадкових втрат рівноваги - корекція порушень зору, по можливості виключення прийому снодійних і седативних ЛЗ і ін.;
- зниження ризику переломів при втраті рівноваги - захист тазостегнового суглоба;
- прийом ЛЗ - препарати кальцію і вітамін D (особливо в зимовий час і у немолодих пацієнтів).

Прогноз. Пацієнти з переломами стегна у віці старше 45 років складають значну частину стаціонарних хворих, перевершуючи в цьому відношенні інші поширені захворювання у жінок, такі як рак молочної залози і цукровий діабет. Остеопоротичні переломи стегна - причина смерті у 2,8% людей середнього віку, а 14-36% осіб літнього віку після цих переломів вмирають протягом першого року. У жінок розвиток остеопорозу і остеопоротичних переломів асоціюється з вираженим збільшенням смертності від супутніх захворювань (патології легких, серцево-судинних катастроф і ін.). Остеопоротичні переломи шийки стегна (разом з ІХС, раком ендометрію і раком молочної залози) є одними з найчастіших причин передчасної смерті жінок.

Глюкокортикоїдний остеопороз

Це порушення метаболізму кісткової тканини, що веде до розвитку переломів кісток скелета унаслідок лікування глюкокортикоїдами.

Епідеміологія. Глюкокортикоїдний остеопороз - друга (після постменопаузального) за частотою форма остеопорозу, найчастіша форма лікарського остеопорозу. На фоні лікування ГК може розвиватися при будь-яких хронічних неінфекційних захворюваннях (бронхіальній астмі, ревматичних хворобах, запальних захворюваннях кишечника і ін.) у чоловіків і жінок незалежно від віку.

Патогенез. Кардинальна межа глюкокортикоїдного остеопорозу - негативний вплив на два процеси, що становлять основу ремоделювання кісткової тканини, а саме: ослаблення остеобласт-опосередкованого формування кісткової тканини і збільшення остеокласт-опосередкованої кісткової резорбції.

Зниження формування кісткової тканини (а також остеонекроз, що нерідко розвивається на фоні тривалого застосування ГК) пов'язане з придушенням утворення остеобластів в кістковому мозку і індукції апоптозу остеобластів. Збільшення кісткової резорбції асоціюється із зниженням абсорбції кальцію в кишечнику і збільшенням ниркової екскреції кальцію.

Втрата кальцію обумовлена головним чином пригніченням синтезу вітаміну D і експресії його клітинних рецепторів. У свою чергу зниження рівня іонізованого кальцію приводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу, пов'язаного з підвищенням кісткової резорбції.

У ранній період лікування ГК в кістковій тканині спостерігається зростання числа остеокластів унаслідок збільшення тривалості життя цих клітин. Швидка втрата кісткової маси на початку глюкокортикоїдної терапії пов'язана із здатністю ГК збільшувати тривалість життя зрілих остеокластів разом з гіперекспресією RANKL.

Чинники ризику.

Певні чинники ризику:

- висока кумулятивна доза ГК;
- вік > 50 років;
- молодий вік (< 15 років);
- постменопаузальний період.

Вірогідні чинники ризику:

- тривалий прийом ГК, висока щоденна доза ГК;
- низька маса тіла;
- жіноча стать (до менопаузи);
- зниження фізичної активності;
- запальні захворювання;
- інші загальні чинники, що підвищують ризик остеопорозу.

Клінічні ознаки і симптоми.

Найшвидша втрата кісткової тканини (3-27%) розвивається протягом перших 6-12 місяців від початку глюкокортикоїдної терапії. Негативна динаміка зберігається протягом всього періоду застосування ГК, хоча в подальшому зниження МЦКТ виражене у меншій мірі. Навіть мінімальні (2,5 мг/добу) дози ГК можуть чинити небажану дію на метаболізм кісткової тканини і сприяти зниженню кісткової маси. "Альтернуючий" (через день) режим призначення ГК не має переваг перед "стандартним" (щодня) відносно зниження ризику розвитку остеопорозу.

Діагноз і рекомендовані клінічні дослідження.

При плануванні лікування ГК в дозі більше 7,5 мг/добу протягом більше 6 місяців всім пацієнтам необхідно провести додаткові дослідження.

Клінічні рекомендації.

Найефективніший підхід до профілактики глюкокортикоїдного остеопорозу - відміна ГК. Проте це рідко можливо при запальних захворюваннях.

Для зниження ризику остеопорозу доцільна зміна стилю життя:

- відмова від паління і прийому алкоголю;
- регулярні фізичні вправи;
- їжа з високим змістом кальцію і вітаміну D;
- регулярне перебування на сонці.

Бісфосфонати (адендронат, ріседронат) - ЛЗ "першої лінії":

▪ Рекомендовані для запобігання глюкокортикоїдного остеопорозу у пацієнтів, що тривало приймають ГК.

- Запобігають переломам хребців у жінок в пост менопаузі.
- Запобігають переломам хребців у чоловіків.

Кальцитонін:

▪ Рекомендований для запобігання і лікування глюкокортикоїдного остеопорозу при неможливості призначення бісфосфонатів.

- Запобігає втраті кісткової маси на початку лікування ГК.
- Збільшує МЦКТ у осіб з глюкокортикоїдним остеопорозом.

Кальцій і вітамін D:

▪ Слід призначати всім пацієнтам, яким планується тривале лікування ГК, бажано в поєднанні з іншими антиостеопоретичними ЛЗ.

▪ Стабілізують МЦКТ на початку і на фоні лікування глюкокортикоїдами.

Мінералізацію кісток також підвищують **препарати фтору** (натрію фторид), які стимулюють остеогенез і утворюють стійкі фторопатити. Вони значно рідше, але застосовуються для терапії і профілактики остеопорозу різної етіології: первинного остеопорозу, стероїдного остеопорозу, а також особливих форм локальних остеопатій.

Прогноз. Ризик переломів хребців при лікуванні ГК складає 30-40%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бекетова Т. В. Современная классификация системных васкулитов / Т. В. Бекетова // Терапевт. арх. – 2014. – Т. 86, № 5. – С. 94-98.
2. Гайдукова И. З. Биомаркеры при заболеваниях суставов, состояние проблемы и перспективы применения / И. З. Гайдукова, А. П. Ребров // Науч.-практ. ревматология. – 2012. – Т. 54, № 5. – С. 73-79.
3. Гетьман Т. В. Профилактика тромбоемболических осложнений у пациентов с ревматическими пороками сердца / Т. В. Гетьман // Укр. ревматол. журн. – 2015. – № 1 (59). – С. 47-52.
4. Системные васкулиты в современной клинической практике / А. И. Дядык, Л. С. Холопов, С. Р. Зборовский [и др.] ; под ред. А. И. Дядыка. – Донецк : Заславский А. Ю, 2013. – 247 с.
5. Коваленко В. М. Остеоартроз : практ. настанова / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич. – К. : МОРІОН, 2010. – 608 с.
6. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналіт.-стат. посіб. / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2013. – 239 с.
7. Коваленко В. Н. Применение препаратов гиалуроновой кислоты для лечения при остеоартрозе / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич, Н. С. Бойчук // Укр. ревматол. журн. – 2015. – № 1 (59). – С. 12-17.
8. Практичні навички в ревматології: навч. посіб. / під ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. – К. : Моріон, 2008. – 255 с.
9. Кузьміна А. П. Клінічна схожість симптомів системних васкулітів при різному походженні / А. П. Кузьміна // Укр. ревматол. журн. – 2013. – № 3 (53). – С. 133-134.
10. К вопросу о ятрогенных заболеваниях / В. М. Лысенко, О. В. Лысенко, М. М. Зарецкий, Е. Э. Черников // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2009. – № 1. - С. 164-169.

11. Мельниченко А. Б. Псориатический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия / А. Б. Мельниченко, Н. Г. Кочергин, Т. А. Белоусова // Клинич. дерматология и венерология. – 2010. – № 5. – С. 17-24.
12. Мендель О. И. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О. И. Мендель, А. В. Наумов, Л. И. Алексеева // Ліки України. – 2011. – № 2. – С. 64-70.
13. Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини, протеїни, отримані біотехнологічним шляхом : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013 / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – К., 2013. – 27 с.
14. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів : метод. рекомендації Державного експертного центру МОЗ України. – К., 2013. – 37 с.
15. Палієнко І. А. Паранеопластичні синдроми в ревматології / І. А. Палієнко, С. І. Джулай // Укр. ревмат. журн. – 2014. – № 4. – С. 29-38.
16. Поражение суставов при системном васкулите / О. В. Синяченко [и др.] // Укр. ревмат. журн. – 2015. – № 1. – С. 66-71.
17. Сіменач Б. І. Причинність та її роль у генезисі руйнування суглобів при захворюваннях, зумовлених спадковою схильністю (на моделі колінного суглоба) / Б. І. Сіменач, О. П. Бабуркіна // Укр. ревмат. журн. – 2012. – № 2. – С. 37-41.
18. Талаєва Т. В. Біотехнологічні лікарські препарати та біосиміляри: що необхідно знати клініцистам при призначенні біосимілярів / Т. В. Талаєва, Л. В. Дорошук, І. Г. Кудрявцева // Укр. ревмат. журн. – 2015. – № 1. – С. 3-7.
19. Федоров С. В. Особливості імунних реакцій у хворих із серцевою недостатністю / С. В. Федоров, Л. В. Глушко // Укр. ревмат. журн. – 2015. – № 1. – С. 84-86.
20. Гипертермический синдром у детей: механизмы развития, особенности течения, методы терапии / О. Е. Чернышева [и др.] // Здоровье ребенка. – 2012. – № 3. – С. 61-64.

21. Шилкина Н. П. Системные васкулиты: этапы диагностики / Н. П. Шилкина, И. В. Дряженкова // Терапевт. арх. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 39-42.

22. Шуба Н. М. Диференційований підхід у лікуванні при гонартрозі протизапальними препаратами залежно від мінеральної щільності кісткової тканини / Н. М. Шуба, Т. Н. Тарасенко // Укр. ревмат. журн. – 2015. – № 1. – С. 42-49.

23. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 1-148.

24. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HHF registries / A. P. Ambrosy, G. C. Fonarov, J. Butler [et al.] // Am. Coll. Cardiol. – 2014. – № 63. – P. 1123-1133.

25. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis / Z. Ash, C. Gaujoux-Viala, L. Gossec [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71, № 3. – P. 319–326. (doi:10.1136/ard.2011.150995).

26. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study / F. Behrens, C. Finkenwirth, K. Pavelka [et al.] // Arthritis Care Res. – 2013. – Vol. 65, № 3. – P. 464-470.

27. Meta-analysis suggests that intensive non-biological combination therapy with step-down prednisolone (COBRA strategy) may also ‘disconnect’ disease activity and damage in rheumatoid arthritis / M. Boers, L. van Tuyl, M. van den Broek [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 406-409.

28. Borchers A. T. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoeidemiology and treatment / A. T. Borchers, M. E. Gershwin // Autoimmun. Rev. – 2012. – Vol. 11, № 6-7. – P. 544-554.

29. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease / G. R. Burmester, R. Panaccione, K. B. Gordon [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 4. – P. 517-524. (doi:10.1136/annrheumdis-2011–201244).
30. Calvo B. EU's new pharmacovigilance legislation: consideration for biosimilars / B. Calvo, L. Zuniga // *Drug Saf.* . – 2014. – № 1. – P. 9-18.
31. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center / V. Calvo-Rio, J. Loricera, C. Mata [et al.] // *Medicine.* – 2014. – Vol. 93, № 2. – P. 106–113.
32. . Chablani L. Pharmacovigilance of Biosimilars / L. Chablani // *J. Pharmacovigilance.* – 2013. – № 1. – P. e107.
33. Henoch Schonlein purpura in children: clinical analysis of 120 cases / O. Chen, X. B. Zhu, P. Ren [et al.] // *Afr. Health Sci.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 94-99.
34. Cutolo M. Chronobiology and the treatment of rheumatoid arthritis / M. Cutolo // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2012 – Vol. 24, № 3. – P. 312-318.
35. Ebied W. Production and analysis of a biosimilar erythropoietin in Egypt / W. Ebied, H. Ahmed, F. Elbarbry // *Biosimilars.* – 2014. – Vol. 4. – P. 11-22.
36. (2014) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), EMEA/CHMP/BWP/247713/2012 / European Medicines Agency. – 2014. – December 1.
37. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala, J. S. Smolen, R. Landewé [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, № 6. – P. 1004-1009.
38. Gendelman S. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center

cohort / S. Gendelman, A. Zeff, S. J. Spalding // *J. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40, № 6. – P. 929-935.

39. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies / L. Gossec, J. S. Smolen, C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 4-12. (doi:10.1136/annrheumdis-2011-200350).

40. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia / M. Hamburger, H. S. Baraf, T. C. Adamson [et al.] // *Phys. Sportsmed.* – 2011. – Vol. 39, № 4. – P. 98-123.

41. Henrotin Y. Osteoarthritis year 2011 in review: biochemical markers of osteoarthritis: an overview of research and initiatives / Y. Henrotin // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 215-217.

42. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis — MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial / M. L. Hetland, K. Stengaard-Pedersen, P. Junker [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, № 10. – P. 1789-1795.

43. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M. C. Hochberg, R. D. Altman, K. T. April [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 465-474.

44. Huynh D. Q. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches / D. Q. Huynh, A. Kavanaugh // *Rheumatology.* – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 20-28. (doi: 10.1093/rheumatology/keu237).

45. Global Biopharmaceutical Market Report (2010-2015) / International Market Analysis Research and Consulting (IMARC). – 2010. – October 29. – 234 p.

46. Long-term damage assessment in patients with microscopic polyangiitis and renal-limited vasculitis using the Vasculitis Damage Index / M. Itabashi, T. Takei, T. Moriyama [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 112-119.

47. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomized placebo-controlled GO-REVEAL study / A. Kavanaugh, I. McInnes, P. Mease [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 11. – P. 1777-1785.

48. Right ventricular systolic pressure assessed by echocardiography: a predictive factor of mortality in patients with scleroderma / S. Kiatchoosakun, C. Wongvipaporn, R. Nanagara [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 34, № 8. – P. 488-493.

49. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis / G. H. Kingsley, A. Kowalczyk, H. Taylor [et al.] // *Rheumatology.* – 2012. – Vol. 51, № 8. – P. 1368-1377.

50. Kivelevitch D. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis / D. Kivelevitch, B. Mansouri, A. Menter // *Biologics.* – 2014. – № 8. – P. 169-182.

51. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis-data from a prospective observational cohort study / E. Krishnan, B. J. Pandya, L. Chung [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. R66.

52. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission / B. Kuriya, E. V. Arkema, V. P. Bykerk [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, № 7. – P. 1298-1304.

53. Effectiveness of sulfasalazine and methotrexate in 1102 DMARD-naive patients with early RA / E. Lie, T. Uhlig, D. van der Heijde [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51, № 4. – P. 670-678.

54. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort / S. Lillegraven, F. H. M. Prince, N. A. Shadick [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 5. – P. 681–686.

55. Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review / K. Lottmann, X. Chen, P. K. Schädlich // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 195-203.

56. EURObservational research programme: regional difference and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey / A. P. Maggioni, U. Dahlstrom, G. Filippatos [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 808-817.

57. Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation / F. Martinon // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 616-619.

58. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial / I. B. McInnes, A. Kavanaugh, A. B. Gottlieb [et al.] // *Lancet.* – 2013. – № 382. – P. 780-789. (doi:10.1016/S0140–6736(13)60594–2).

59. Mease P. J. Methotrexate in psoriatic arthritis / P. J. Mease // *Bull. Hosp. Jt. Dis.* – 2013. – Vol. 71, Suppl. 1. – P. 41-45.

60. Mease P. J. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis / P. J. Mease, A. W. Armstrong // *Drugs.* – 2014. – Vol. 74, № 4. – P. 423-441. (doi:10.1007/s40265–014–0191-y).

61. Mease P. J. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA) / P. J. Mease, R. Fleischmann, A. A. Deodhar // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 1. – P. 48-55. (doi:10.1136/annrheumdis-2013–203696).

62. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis / P. J. Mease, M. C. Genovese, M. W. Greenwald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 24. – P. 2295-2306. (doi:10.1056/NEJMoa1315231).

63. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) / P. J. Mease, P. Ory, J. T. Sharp [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, № 5. – P. 702-709. (doi:10.1136/ard.2008.092767).

64. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa / A. J. Mohammad, L. T. Jacobsson, K. W. Westman [et al.] // *Rheumatology*. – 2009. – Vol. 48, № 12. – P. 1560-1565.

65. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / C. J. Murray, T. Vos, R. Lozano [et al.] // *Lancet*. – 2010. – № 380. – P. 2197-2223.

66. Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study / R. G. Nijman, Y. Vergouwe, M. Thompson [et al.] // *BMJ*. – 2013. – № 346. – P. f1706.

67. Page C. P. Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of inflammatory diseases / C. P. Page, D. Spina // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2011. – № 204. – P. 391-414.

68. Palfreeman A. C. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast / A. C. Palfreeman, K. E. McNamee, F. E. McCann // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – № 7. – P. 201-210.

69. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin / G. Piskin, R. M. R. Sylva-Steenland, J. D. Bos [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, № 3. – P. 1908-1915.

70. Non-comparable Biotherapeutic Products / Policy Statement International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). – 2014, 24 July.

71. Histopathology and correlates of systemic disease in adult Henoch-Schönlein purpura: a retrospective study of microscopic and clinical findings in 68 patients at Mayo Clinic / T. J. Poterucha, D. A. Wetter, L. E. Gibson [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 420-424.

72. Raychaudhuri S. P. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis / S. P. Raychaudhuri, S. K. Raychaudhuri, M. C. Genovese // *Mol. Cell. Biochem.* – 2012. – Vol. 359, № 1-2. – P. 419-429.

73. In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial / H. Rezae, S. Saevarsdottir, K. Forslind [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 2. – P. 186-191.

74. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis / P. Richette, C. Poitou, P. Garnerio [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 1, № 70. – P. 139-144.

75. Visco-supplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis / A. W. Rutjes, P. Jüni, B. R. Costa [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – № 157. – P. 180-191.

76. Silent ischemic heart disease in a patient with necrotizing glomerulonephritis due to Wegener's granulomatosis / D. Salazar-Exaire, M. Ramos-Gordillo, J. Vela-Ojeda [et al.] // *Cardiorenal. Med.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 218-224.

77. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity / P. H. Schafer, A. Partona, L. Capone [et al.] // *Cell Signal.* – 2014. – Vol. 26, № 9. – P. 2016-2029. (doi:10.1016/j.cellsig.2014.05.014).

78. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults / Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). – Edinburgh : SIGN, 2010. – P. 1–65.

79. Cyclic AMP: master regulator of innate immune cell function / C. H. Serezani, M. N. Ballinger, D. M. Aronoff [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 39, № 2. – P. 127-132.

80. Meningeal involvement in Wegener granulomatosis: case report and review of the literature / A. Soriano, M. Lo Vullo, M. Casale [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 1137-1141.

81. Spadaro A. A novel biological target for the treatment of psoriatic arthritis / A. Spadaro, M. Montepaone, E. Lubrano // *Immunotherapy*. – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 515-518. (doi:10.2217/imt.14.39).
82. Spitsin S. Role of uric acid in Alzheimer's disease / S. Spitsin, H. Koprowski // *J. Alzheimers Dis.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 1337-1338.
83. Strasser A. The many roles of Fas-receptor signaling in the immune system / A. Strasser, P. J. Jost, S. Nagata // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 180-192.
84. Biosimilars: An Emerging Category of Biologic Drugs for emergency Medicine Practitioners / K. Sylvester, M. Rocchino, N. Beik [et al.] // *Curr. Emerg. Hosp. Med. Rep.* – 2013. – Vol. 1, № 4. – P. 226-235.
85. Tsuchiya N. Genetics of ANCA-associated vasculitis in Japan: a role for HLA-DRB1*09:01 haplotype / N. Tsuchiya // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2013. – Vol. 23, № 11. – P. 132-136.
86. Veale D. J. Psoriatic arthritis: recent progress in pathophysiology and drug development / D. J. Veale // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – Vol. 15, № 224. – P. 1-6. (doi:10.1186/ar4414).
87. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents / W. Weger // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 160, № 4. – P. 810-820.
88. Wright K. Cardiovascular Comorbidity in Rheumatic Diseases: A Focus on Heart Failure / K. Wright, C. S. Crowson, S. E. Gabriel // *Heart Fail. Clin.* – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 339-352.
89. Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis / L. C. Zaba, J. Fuentes-Duculan, N. J. Eungdamrong [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125, № 6. – P. 1261-1268.