

# Справочник врача-ревматолога



Электронное издание на основе: Справочник врача-ревматолога / Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Справочник врача-специалиста"). - DOI: 10.33029/9704-6130-3-SVR-2021-1-368. - ISBN 978-5-9704-6130-3.

## Аннотация

Справочник в конспективной форме содержит актуальную информацию по диагностике и лечению наиболее часто встречающихся на поликлиническом приеме врача-ревматолога и врача общей практики ревматических заболеваний взрослых: ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, системной склеродермии, дерматомиозита, гигантоклеточного артериита, ревматической полимиалгии, подагры.

Приведены диагностические критерии, подробные характеристики лекарственных препаратов, клинические рекомендации по медикаментозной терапии, сведения о немедикаментозных методах лечения, терапии сопутствующих состояний, первичной и вторичной профилактике. При составлении справочника учтены последние (ноябрь 2020 г.) изменения в инструкциях по применению лекарственных препаратов (на основании данных Государственного реестра лекарственных средств), а также новейшие опубликованные варианты российских клинических рекомендаций и клинических рекомендаций Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism - EULAR).

Издание предназначено ревматологам, терапевтам, врачам общей практики и студентам медицинских вузов.

## Содержание

Список сокращений и условных обозначений.....	3
Введение.....	5
Глава 1 Ревматоидный артрит.....	6
Глава 2 Анкилозирующий спондилит.....	30
Глава 3 Псориатический артрит.....	46
Глава 4 Остеоартрит.....	64
Глава 5 Системная красная волчанка.....	82
Глава 6 Системная склеродермия.....	103
Глава 7 Дерматомиозит/ полимиозит.....	120
Глава 8 Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия.....	130
Глава 9 Подагра.....	136
Литература.....	153



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♣ - торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция

р - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АКШ - аортокоронарное шунтирование

АЛТ - аланин-аминотрансфераза

АНФ - антинуклеарный фактор

АПФ - ангиотензин-превращающий фермент

АС - анкилозирующий спондилит

АСТ - аспартат-аминотрансфераза

АФС - антифосфолипидный синдром

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

ВГН - верхняя граница нормы

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ВН - волчаночный нефрит

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ГК - глюкокортикоидные препараты

ГКА - гигантоклеточный артериит

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДМ - дерматомиозит

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВМ - идиопатические воспалительные миопатии

ИЛ - интерлейкин

ИПЛ - интерстициальное поражение легких

ИПП - ингибиторы протонной помпы

КК - клиренс креатинина

КТ - компьютерная томография

ЛАГ - легочная артериальная гипертензия

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

Источник KingMed.info

ЛФК - лечебная физическая культура

МК - мочевая кислота

МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МНН - международное непатентованное наименование лекарственного средства

МНО - международное нормализованное отношение

МРТ - магнитно-резонансная томография

НМГ - низкомолекулярные гепарины

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

НР - нежелательная реакция на лекарственный препарат

нр-аксСпА - нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

ОА - остеоартрит (остеоартроз)

ОЦК - объем циркулирующей крови

ПГК - препараты гиалуроновой кислоты

ПМ - полимиозит

ПсА - псориатический артрит

РА - ревматоидный артрит

РП - ревматическая полимиалгия

РФ - ревматоидные факторы

сБПВП - синтетические базисные противовоспалительные препараты

СЗСТ - смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) СКВ - системная красная волчанка

СМДП - симптоматические медленно действующие препараты

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СпА - спондилоартрит

СРБ - С-реактивный белок

ССД - системная склеродермия

ТБ - туберкулез

тсБПВП - таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты («малые молекулы») УЗИ - ультразвуковое исследование ФДЭ-4 - фосфодиэстераза

4-го типа ФДЭ-5 - фосфодиэстераза 5-го типа ФНО- $\alpha$  - фактор некроза опухоли  $\alpha$  ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких ХСН - хроническая застойная сердечная недостаточность ЦОГ - циклооксигеназа ЦОГ-1 - циклооксигеназа-1 ЦОГ-2 - циклооксигеназа-2 ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) - классификационные критерии для псориатического артрита HBV - вирусный гепатит В HCV - вирусный гепатит С

PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) - эпидемиологический инструмент скрининга при псориазе



## ВВЕДЕНИЕ

В Справочнике представлена последняя информация по диагностике и лечению ревматических заболеваний взрослых. Среди десятков ревматических заболеваний мы выбрали наиболее часто встречающиеся на поликлиническом приеме врача-ревматолога и врача общей практики, а также нозологии, представляющие группы болезней.

Поскольку для большинства лекарственных средств при одном международном непатентованном наименовании (МНН) существуют различные лекарственные формы и препараты различных производителей, информация о противопоказаниях и предосторожностях при применении может различаться в инструкциях к конкретным препаратам. В таблицах Справочника приведены суммарные данные по зарегистрированным в Российской Федерации препаратам с одним МНН в соответствии с последними версиями инструкций по применению, содержащимися в Государственном реестре лекарственных средств (электронный ресурс - <https://grls.rosminzdrav.ru/>; последняя дата обращения - 31.07.2020). В отношении мониторинга безопасности лекарственных препаратов информация, внесенная в Справочник, основывалась на инструкциях по применению, клинических рекомендациях по ревматологии, а также на других литературных данных. Авторы оставили за собой право вносить определенные дополнения и коррективы (исходя из собственного клинического опыта) в случаях, когда применение лекарственных препаратов недостаточно детально описано в указанных выше источниках.

## Глава 1 РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) - это хроническое иммуновоспалительное заболевание, главным проявлением которого является артрит, сопровождающийся припухлостью, болезненностью и деструкцией синовиальных суставов, приводящее к тяжелой инвалидизации и преждевременной смерти.

### 1.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

- РА - частое заболевание, встречается во всех странах и среди всех народов мира примерно у 1% от общей численности населения.
- РА развивается в любом возрасте, но чаще всего в период 45-60 лет. Болезнь, аналогичная РА, может развиваться у детей, в этом случае она называется полиарткулярным ювенильным (ревматоидным) артритом.
- Женщины заболевают РА примерно в 3 раза чаще, чем мужчины.
- РА встречается в виде различных вариантов, основными из которых являются серопозитивный и серонегативный варианты, вариабельность болезни частично отражена в кодировке Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).
- Для РА характерно хроническое воспаление мелких (кисти и стопы) и крупных суставов, приводящее к развитию сужения суставных щелей, в дальнейшем развитию костных эрозий, подвывихов в суставах, в ряде случаев костных анкилозов; кроме этого, при РА могут развиваться различные системные проявления, включая васкулит разных локализаций, интерстициальное поражение легких, а также осложнения (асептические некрозы костей, туннельные синдромы, вторичный амилоидоз и др.). РА ассоциирован с активным развитием атеросклероза и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

### 1.2. ШИФРЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

- M05. Серопозитивный ревматоидный артрит.
  - M05.0. Синдром Фелти (ревматоидный артрит со спленомегалией и лейкопенией).
  - M05.1. Ревматоидная болезнь легкого.
  - M05.2. Ревматоидный васкулит.
  - M05.3. Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем (кардит, эндокардит, миокардит, миопатия, перикардит, полинейропатия).
  - M05.8. Другие серопозитивные ревматоидные артриты (*этот шифр чаще всего используется для кодирования стандартных случаев серопозитивного РА*).
  - M05.9. Серопозитивный ревматоидный артрит неуточненный.
- M06. Другие ревматоидные артриты.
  - M06.0. Серонегативный ревматоидный артрит (*этот шифр чаще всего используется для кодирования стандартных случаев серонегативного РА*).
  - M06.1. Болезнь Стилла у взрослых (отдельная патология, сопровождающаяся лихорадкой, сыпью, гепато- и спленомегалией, лейкоцитозом, напоминающая болезнь Стилла у детей).
  - M06.2. Ревматоидный бурсит.
  - M06.3. Ревматоидный узелок.

- M06.4. Воспалительная полиартропатия (*этот шифр чаще всего используется для кодирования случаев сомнительного диагноза*).
- M06.8. Другие уточненные ревматоидные артриты.
- M06.9. Ревматоидный артрит неуточненный.

### 1.3. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РА устанавливается на основании клинической картины (типичен стойкий полиартрит с поражением мелких и крупных суставов) с учетом лабораторных [наличие аутоантител - ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ)] и инструментальных (эрозии в суставах кистей и стоп) данных. С диагностической целью при РА возможно использование классификационных критериев ACR/EULAR 2010.

- Для впервые возникшего заболевания необходимым критерием является выявление по данным клинического осмотра как минимум одного припухшего сустава, при этом наличие синовита не объясняется иной причиной (травма, ранее диагностированное другое заболевание и пр.).
- Может потребоваться дифференциальная диагностика с различными нозологиями, сопровождающимися синовитом [системной красной волчанкой (СКВ), псориатическим артритом (ПсА) и подагрой], в случае неясностей требуется консультация ревматолога-эксперта.
- Пациенты с типичным для РА эрозивным процессом, по данным анамнеза удовлетворяющим критериям 2010 г., классифицируются как имеющие РА.
- Пациенты с длительно текущим заболеванием, включая неактивную стадию болезни (на лечении или без него), которые на основе доступных данных ранее удовлетворяли критериям 2010 г., классифицируются как имеющие РА.
- Оценка может проводиться повторно и кумулятивно.

При наличии необходимого критерия применяется диагностический алгоритм, основанный на подсчете баллов (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Классификационные критерии ACR/EULAR 2010 для ревматоидного артрита

А. Вовлечение суставов*	
1 крупный сустав	0
2–10 крупных суставов	1
1–3 мелких сустава (с или без вовлечения крупных суставов)	2
4–10 мелких суставов (с или без вовлечения крупных суставов)	3
>10 суставов (с вовлечением как минимум 1 мелкого сустава)	5
В. Серология (необходим результат как минимум 1 теста)	
Отрицательные РФ и АЦЦП	0
Слабо + РФ или слабо + АЦЦП ( $\leq 3$ ВГН)	2
Высоко + РФ или высоко + АЦЦП ( $> 3$ ВГН)	3
С. Острофазовые показатели (необходим результат как минимум 1 теста)	
Нормальный СРБ и нормальная СОЭ	0
Повышенный СРБ или повышенная СОЭ	1
D. Длительность симптоматики	
<6 нед	0
$\geq 6$ нед	1

Примечание.

\* Припухлость и/или болезненность, исключая дистальные межфаланговые суставы, 1-е запястно-пястные и 1-е плюснефаланговые суставы. ВГН - верхняя граница нормы.

Для применения алгоритма необходимо сложить баллы в разделах А, В, С и D, сумма  $\geq 6$  говорит о возможности классифицирования пациента как имеющего РА.

#### 1.4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

##### 1.4.1. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Движение уменьшает боль и скованность в суставах при РА. Активное поведение пациента, занятия ЛФК (динамические и статические упражнения) показаны при всех уровнях активности болезни, но должны адаптироваться к конкретному состоянию больного.

##### 1.4.2. ДИЕТА

В связи с наличием активного иммуновоспалительного процесса, затрагивающего в том числе костную ткань, пациенты (в зависимости от уровня их конкретной физической активности) нуждаются в сбалансированной по калорийности полноценной диете, содержащей достаточные количества белка и кальция. Имеются данные, что обогащение диеты полиненасыщенными жирными кислотами способствует снижению активности воспалительного процесса.

##### 1.4.3. АППАРАТНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

Могут применяться при отсутствии высокой активности заболевания для достижения дополнительного контроля над симптоматикой, с учетом возможных противопоказаний со стороны сопутствующей патологии. Наиболее часто применяются: магнито-терапия с применением импульсного магнитного поля; фонофорез лекарственных препаратов; низкоэнергетическая лазерная терапия; криотерапия; минеральные и серные ванны. Положительное влияние аппаратной физиотерапии и бальнеотерапии на симптоматику при РА имеет низкий уровень доказательности.

##### 1.4.4. ОРТЕЗИРОВАНИЕ

Применяется для коррекции умеренных деформаций и нестабильности суставов кистей и стоп, коленных суставов, обладает удовлетворительной симптоматической эффективностью и положительным влиянием на функцию, однако требует индивидуального подхода и хорошей комплаентности больного.

##### 1.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При наличии тяжелых, вызывающих серьезные функциональные нарушения повреждений суставов (подвывихи, контрактуры, асептические некрозы, анкилозы) при РА применяется эндопротезирование суставов, а также различные варианты костно-суставной пластики. Хирургическое лечение оптимально проводить после достижения низкой активности или ремиссии РА на фоне эффективной иммуносупрессивной терапии, которая может временно прерываться в периоперационном периоде и возобновляться в дальнейшем.

#### 1.5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

##### 1.5.1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) - термин соответствует англоязычному термину «conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs» (csDMARDs) - представляют собой иммуносупрессивные препараты химического происхождения с различными относительно неспецифичными механизмами действия, подавляющие воспаление и прогрессирование деструкции суставов (табл. 1.2).

Основные особенности:

- До настоящего времени главная группа препаратов для лечения РА; какой-либо препарат из этой группы обязательно должен быть назначен больному сразу после установления диагноза (см. раздел 1.5.7).
- Для большинства препаратов требуется индивидуальный подбор дозировки на основании тщательного клинико-лабораторного контроля безопасности; наиболее действенной считается максимально переносимая дозировка в рекомендуемых пределах.
- Эффект развивается медленно, первичная оценка эффективности проводится через 3 мес, окончательная оценка - через 6 мес.
- Стандартных «курсов» терапии сБПВП нет, продолжительность лечения определяется лечащим врачом на основании динамики состояния пациента, возможно многолетнее (в том числе пожизненное) применение.
- сБПВП могут комбинироваться с препаратами всех других групп, применяемых для лечения РА.
- Большинство сБПВП требуют регулярного клинико-лабораторного мониторинга безопасности.
- Циклофосфамид в настоящее время применяется при РА преимущественно в стационаре и по особым показаниям (развитие ревматоидного васкулита).

Метортрит

Метортрит, S.C.ROMPHARM Company, S.R.L., Румыния (МНН: метотрексат, концентрация 10 мг/мл), входит в обновленный перечень ЖНВЛП. Препарат европейского уровня качества, выпускается в 10 дозировках в преднаполненных шприцах: 7,5 мг; 10 мг; 12,5 мг; 15 мг; 17,5 мг; 20 мг; 22,5 мг; 25 мг; 27,5 мг и 30 мг с цветовым кодированием.

Препарат Метортрит применяется для лечения ревматоидного и псориатического артрита.

Использование Метортрита в предварительно заполненных шприцах обеспечивает индивидуальное дозирование для каждого пациента.

Специально разработанные шприцы с широкими ушками идеально подходят группе пациентов с деформированными суставами кистей, что позволяет пациенту самостоятельно проводить манипуляции в домашних условиях, безопасно и без риска потери действующего вещества.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями\* при отсутствии риска нежелательных реакций лечение метотрексатом показано практически всем пациентам с ревматоидным артритом, рекомендовано назначение препарата с дозы 10-15 мг/нед с быстрым увеличением (по 2,5-5 мг каждые 2-4 нед) до 25-30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости. Возможна эскалация дозы с шагом 5 мг (подходит не всем пациентам), альтернативная эскалация дозы с использования мелких дозировок с шагом 2,5 мг позволяет улучшить переносимость препарата и

снизить количество нежелательных реакций. Данная схема отдаляет перевод пациентов на дорогостоящие ГИБП и экономит бюджетные средства.

Использование препарата в готовых предварительно заполненных шприцах позволяет сохранить стерильность и обеспечивает отсутствие потенциальных потерь действующего вещества при разведении, что снижает риски нежелательных явлений.

Высокая эффективность и безопасность Метортрита доказаны последними клиническими исследованиями\*\*.

\* Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» - 2014 (часть 1) // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52, № 5. С. 477-494.

\*\* Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Гриднева Г.И., Демидова Н.В. Применение подкожной формы метотрексата разных производителей в реальной клинической практике: сравнительное исследование // Альманах клинической медицины. 2019. Т. 47, № 5. С. 383-392.

*Данный материал предоставлен на правах рекламы*

Таблица 1.2. Синтетические базисные противовоспалительные препараты для лечения ревматоидного артрита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Метотрексат	Начальная доза: 7,5–10 мг/нед. с постепенным повышением до 20–30 мг/нед (максимально переносимая доза в указанных пределах)	Внутрь: таблетки 2,5 и 5 мг. Подкожно: в виде готовых шприцев в дозировках от 7,5 до 30 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для инъекций (ампулы и флаконы по 10 мг)
Лефлуномид	20 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки 20 мг
Сульфасалазин	Начальная доза: 500 мг 2 раза/день. Полная доза: 1000 мг 2–3 раза/день (2000–3000 мг/сут)	Внутрь: таблетки по 500 мг

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Активные инфекции. Выраженные изменения функции почек [клиренс креатинина (КК) <60 мл/мин] и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в активной фазе; гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата; вакцинация живыми вакцинами; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при сахарном диабете, ожирении, заболеваниях легких, в детском и пожилом возрасте	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартат-аминотрансфераза (АСТ) — 1 раз в 1–2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем 1 раз/мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Для повышения безопасности лечения рекомендуется назначать фолиевую кислоту внутрь в дозе 1–5 мг/сут (в дни, когда пациент не получает метотрексат)
	Нарушения функции печени; тяжелые иммунодефицитные состояния; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); активные инфекции; тяжелая гипопроотеинемия (в том числе при нефротическом синдроме); беременность и лактация; возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к лефлуномиду	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления
	Анемия; выраженные нарушения функции печени и почек; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; детский возраст до 5 лет; период лактации; порфирия; гиперчувствительность к сульфаниламидам и салицилатам	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз в 1–3 мес

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Гидроксихлорохин	200–400 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки по 200 мг
Азатиоприн	50 мг 2–3 раза/день	Внутрь: таблетки по 50 мг
Циклофосфамид	Внутривенно капельно: 500–1000 мг 1 раз/мес в течение 6 мес; 500 мг 1 раз в 2 нед в течение 3 мес; режим дозирования может быть индивидуализирован в конкретных клинических случаях	Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флаконы 500, 1000 мг

Продолжение табл. 1.2



	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Ретинопатия; детский возраст до 6 лет; беременность; непереносимость лактозы; гиперчувствительность к производным 4-аминохинолина	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови. АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес; определение остроты зрения, осмотр глазного дна, оценка цветового зрения и полей зрения — 1 раз в 6 мес
	Активные инфекции; выраженные изменения функции почек и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); беременность и кормление грудью; повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина — еженедельно в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз в месяц. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления
	Повышенная чувствительность к препарату или компонентам лекарственной формы (например, маннитулу); кахексия; выраженное угнетение костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); сердечная недостаточность; активные инфекции; цистит; задержка мочеиспускания; беременность и лактация. С осторожностью: при тяжелых заболеваниях печени и/или почек, подагре, адrenaлэктомии, нефроуролитиазе. После применения требуется употребление пациентом достаточного количества жидкости для форсирования диуреза. Не рекомендуется использовать грейпфруты и грейпфрутовый сок (снижение эффективности)	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин, общий анализ мочи — перед каждым введением, затем те же тесты — на другой день после введения и через 5–7 дней. При развитии острой/обострении хронической инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Циклоспорин	Внутрь: 3 мг/кг/сут при монотерапии, 2,5 мг/кг/сут при комбинации с метотрексатом, разделенные на 2 приема каждые 12 ч; при недостаточном ответе доза может быть увеличена вплоть до 5 мг/кг/сут	Капсулы мягкие: 10, 25, 50, 100 мг; капсулы 25, 50, 100 мг; раствор для приема внутрь 100 мг/1 мл; флаконы 50 мл в комплекте с мерным шприцем и канюлей

Окончание табл. 1.2

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Повышенная чувствительность к циклоспорино или любому другому компоненту препарата; нарушение функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом и концентрацией креатинина в плазме крови не более 200 мкмоль/л у взрослых и 140 мкмоль/л у детей); неконтролируемая АГ; инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии; злокачественные новообразования; возраст до 18 лет, за исключением нефротического синдрома. С осторожностью: у пациентов в возрасте ≥65 лет, пациентов с гиперкалиемией и гиперурикемией, заболеваниями печени, болезнью Бехчета с неврологическими проявлениями, черепно-мозговой травмой или заболеваниями головного мозга, эпилепсией, алкоголизмом	Контроль артериального давления (АД). Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин, электролиты — до начала и через 2 нед после начала лечения, липиды крови — до начала и через 1 мес после начала лечения, далее ежемесячно

сБВП могут комбинироваться между собой в полных или сниженных дозах (индивидуально), хотя при этом требуется дополнительная осторожность в плане мониторинга безопасности. Наиболее изученными и хорошо зарекомендовавшими себя являются комбинации следующих

сБВП: метотрексат + гидроксихлорохин; метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин (т.н. «тройная схема»).



## 1.5.2. ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) - термин соответствует англоязычным терминам «biological disease-modifying antirheumatic drugs» (bDMARDs), «biologics» - группа лекарственных средств биологического происхождения, полученных с помощью методов генной инженерии, представляющих собой моноклональные антитела, фрагменты иммуноглобулинов либо гибридные белки, связывающиеся с конкретными молекулами-мишенями, тем самым влияя на активность иммунных клеток, участвующих в процессе воспаления. ГИБП специфически подавляют иммуновоспалительный процесс и замедляют прогрессирование структурных изменений.

Основные особенности:

- ГИБП, как правило, назначаются после неуспеха терапии сБПВП и в комбинации с сБПВП, в первую очередь с метотрексатом, за исключением случаев непереносимости сБПВП (см. раздел 1.5.7); при стандартных схемах применения ГИБП существенно эффективнее, чем сБПВП, в отношении подавления активности болезни и деструкции суставов.
- Характеристики ГИБП существенно различаются в зависимости от механизма действия (молекулы-мишени), эта информация указана в табл. 1.3.
- При лечении ГИБП существует повышенная вероятность развития серьезных инфекций, в том числе туберкулезной. Перед назначением любого ГИБП и далее каждые 6 мес на фоне терапии требуется проведение скринингового обследования на латентную туберкулезную инфекцию: рентгенографии (по показаниям - КТ) легких, проведения кожного (по показаниям - интерферонового) теста. В случае положительного результата скрининга лечение может быть инициировано/продолжено на фоне противотуберкулезной терапии. При вирусных гепатитах В и С лечение возможно на фоне эффективной терапии гепатита.
- Эффект большинства ГИБП развивается достаточно быстро (1-4 нед), но, как и в случае с сБПВП, первичная оценка эффективности проводится через 3 мес, окончательная оценка - через 6 мес.
- Стандартных курсов терапии ГИБП нет, продолжительность лечения определяется лечащим врачом на основании динамики состояния пациента, возможно многолетнее применение.
- ГИБП не рекомендуется комбинировать между собой в связи с повышением риска инфекционных осложнений.
- ГИБП представляют собой искусственные белковые молекулы, которые вводятся подкожно или внутривенно, в связи с чем они могут вызывать постинфузионные/постинъекционные реакции, вплоть до анафилактических, а также индуцировать выработку антител к препарату (иммуногенность ГИБП), что приводит к потере эффективности.
- В группе ГИБП представлены как оригинальные препараты, выпускаемые фармкомпаниями-разработчиками, так и неоригинальные препараты, выпуск которых начался после истечения сроков патентной защиты. В силу особенностей структуры (высокомолекулярные белки) и метода производства (биосинтез с помощью живых культур клеток) неоригинальные препараты нельзя считать дженериками (дженериками), т.е. копиями оригинальных ГИБП. Для них используется термин «биоаналоги», или «биосимиляры» (от англ. *biosimilar* - «биологически подобный»). Тем не менее оригинальные ГИБП и биоаналоги имеют одно МНН. В связи с этим в табл. 1.3 есть указание на наличие биоаналогов.

Таблица 1.3. Генно-инженерные биологические препараты для лечения ревматоидного артрита

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие био-аналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Адалимумаб • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ ) • есть биоаналоги	40 мг 1 раз в 2 нед	Подкожно; готовые шприцы
Инфликсимаб • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ ) • есть биоаналоги	3 мг на кг массы тела в 1-й день лечения, затем через 2 и 6 нед, после чего каждые 8 нед постоянно	Внутривенно капельно: через систему со встроенным апиrogenным фильтром в течение 2 ч. Флаконы по 100 мг. Препарат назначается в комбинации с метотрексатом
Этанерцепт • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )	50 мг 1 раз/нед	Подкожно; готовые шприцы, шприц-ручки

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный туберкулез (ТБ) — каждые 6 мес
Тяжелые инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам, к мышиним белкам; сердечная недостаточность III–IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
Активные тяжелые инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие био-аналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Цертолизумаба пэгол • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )	400 мг 1 раз в 1-й день лечения, затем через 2 и 4 нед, далее 200 мг 1 раз в 2 нед, поддерживающая доза — 400 мг 1 раз в 4 нед	Подкожно; готовые шприцы, шприц-ручки
Голimumаб • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )	50 мг 1 раз в 2 нед	Подкожно; готовые шприцы
Тоцилизумаб • ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6Р)	Внутривенно: 8 мг/кг массы тела (не более 800 мг) 1 раз в 4 нед. Подкожно: 162 мг 1 раз/нед	Внутривенно: капельно в течение 1 ч; концентрат для приготовления раствора для инфузий 80 и 200 мг. Подкожно: шприц-тюбик/автоинжектор с раствором для подкожного введения

Продолжение табл. 1.3

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Активные тяжелые инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; сердечная недостаточность III–IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
	Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью; возраст до 18 лет; сердечная недостаточность III–IV кл. по NYHA. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
	Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность. С осторожностью: при кормлении грудью, активных заболеваниях печени и печеночной недостаточности, демиелинизирующих заболеваниях, рецидивирующих инфекциях, дивертикулите в анамнезе (риск перфорации кишечника)	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие био-аналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Сарилумаб • ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6Р)	Подкожно: 200 мг 1 раз в 2 нед; при развитии нейтропении, тромбоцитопении, повышении активности «печеночных» ферментов — 150 мг 1 раз в 2 нед	Раствор для подкожного введения по 200 и 150 мг в шприцах/шприц-ручках
Олокизумаб • ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6)	Подкожно: 64 мг каждые 4 нед или каждые 2 нед	Раствор для подкожного введения 160 мг/мл — 0,4 мл (64 мг) во флаконах

Продолжение табл. 1.3

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; возраст до 18 лет; беременность. С осторожностью: при кормлении грудью, хронических и рецидивирующих инфекциях, язвах ЖКТ и дивертикулите в анамнезе (риск перфорации кишечника)	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, холестерин, триглицериды, ЛПНП — через 4–8 нед после начала лечения, далее по клиническим показаниям или 1 раз в 6 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
Гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в том числе и туберкулез); возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол); беременность и грудное вскармливание. С осторожностью: у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет; почечная недостаточность; прием иммуносупрессивных препаратов; пожилой возраст; контакт с больными туберкулезом; дивертикулит или перфорации кишечника в анамнезе и другие факторы риска перфорации кишечника; нарушения функции печени и печеночная недостаточность)	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, холестерин, триглицериды, ЛПНП — через 4–8 нед после начала лечения, далее по клиническим показаниям или 1 раз в 6 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Ритуксимаб • анти-В-лимфоцитарный препарат • есть биоаналоги	Цикл терапии состоит из 2 введений: 500–1000 мг в 1-й день лечения, затем 500–1000 мг через 2 нед. Циклы терапии повторяются каждые 6 мес	Флаконы по 500, 300 и 100 мг. Внутривенно капельно через инфузионный насос в разведении 4 мг/мл со скоростью 50 мг/ч с постепенным повышением до 600 мг/ч (повторные инфузии). Перед инфузией требуется премедикация анальгетиками/антипиретиками, антигистаминными препаратами, метилпреднизолоном внутривенно 100 мг. Препарат назначается в комбинации с метотрексатом
Абатацепт • ингибитор ко-стимуляции Т-лимфоцитов	Внутривенно: в 1-й день, через 2 и 4 нед, далее каждые 4 нед по 500 мг при массе тела до 60 кг, 750 мг — при массе тела 60–100 кг, 1000 мг — при массе тела более 100 кг. Подкожно: 125 мг 1 раз/нед	Внутривенно капельно: в течение 30 мин; флаконы по 250 мг. Подкожно: раствор для подкожного введения в шприцах

Окончание табл. 1.3



	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Острые инфекции; выраженный первичный и вторичный иммунодефицит; гиперчувствительность к препарату и его компонентам, к мышинным белкам; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет, беременность и кормление грудью. С осторожностью: при хронических инфекциях, дыхательной недостаточности, нейтропении менее 1,5 тыс./мкл, тромбоцитопении менее 75 тыс./мкл	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес, уровень IgG перед каждым введением. При развитии инфекции запланированный цикл терапии переносится до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
	Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; возраст до 6 лет; беременность и кормление грудью; совместное применение с азатиоприном, препаратами золота. С осторожностью: при рецидивирующих инфекциях, сахарном диабете, гепатитах, в пожилом возрасте	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии инфекции запланированный цикл терапии переносится до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

### 1.5.3. ТАРГЕТНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), термин соответствует англоязычному термину «targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs» (tsDMARDs), также известные как «малые молекулы», - группа синтетических противовоспалительных лекарственных средств химического происхождения, по механизму действия специфически влияющие на функционирование конкретных внутриклеточных сигнальных путей и подавляющих воспаление и прогрессирование структурных изменений при иммуновоспалительных заболеваниях. При РА представлены группой ингибиторов внутриклеточных ферментов семейства JAK (Янус-киназ), влияющих на сигнальные пути иммунной системы, через которые осуществляет свои эффекты ряд провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, интерфероны и др.), см. табл. 1.4.

Основные особенности:

- По данным клинических исследований, тсБПВП превосходят по эффективности метотрексат и не уступают или превосходят по эффективности ГИБП из группы ингибиторов ФНО-α.
- тсБПВП представляют собой синтетические низкомолекулярные препараты и принимаются внутрь; могут назначаться как в сочетании с метотрексатом, так и в монотерапии.

При лечении тсБПВП существует повышенная вероятность развития серьезных инфекций, в том числе туберкулезной. Перед назначением любого тсБПВП и далее каждые 6 мес на фоне терапии требуется проведение скринингового обследования на латентную туберкулезную инфекцию: рентгенографии (по показаниям - КТ) легких, проведения кожного (по показаниям - интерферонового) теста. В случае положительного результата скрининга лечение может быть инициировано/продолжено на фоне противотуберкулезной терапии. При вирусных гепатитах В и С лечение возможно на фоне эффективной терапии гепатита.

Эффект тсБПВП развивается достаточно быстро (1-4 нед), но, как и в случае с ГИБП, первичная оценка эффективности проводится через 3 мес, окончательная оценка - через 6 мес.

Стандартных курсов терапии тсБПВП нет, продолжительность лечения определяется лечащим врачом на основании динамики состояния пациента, возможно многолетнее применение.

тсБПВП не рекомендуется комбинировать между собой и с ГИБП, а также с некоторыми иммунодепрессантами (азатиоприн, циклоsporин, такролимус) в связи с возможным повышением риска инфекционных осложнений.

Таблица 1.4. Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты для лечения ревматоидного артрита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Тофацитиниб • ингибитор JAK	5 мг 2 раза/день; при недостаточной эффективности возможно повышение до 10 мг 2 раза/день	Внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, 5 и 10 мг
<b>Противопоказания</b>		<b>Мониторинг безопасности</b>
Активные инфекции; выраженные нарушения функции печени; КК <40 мг/мл; инфицирование вирусами гепатита В и С (наличие серологических маркеров HBV и/или HCV-инфекции); гиперчувствительность к тофацитинибу или другим компонентам препарата; беременность и кормление грудью; возраст до 18 лет. Дозировка 10 мг 2 раза в день противопоказана в ситуациях, когда высок риск тромбозоблиических осложнений: прием гормональных контрацептивов, тромбозоболитии в анамнезе, наследственные нарушения свертывания крови, онкологические заболевания, значительные хирургические вмешательства. С осторожностью: при дивертикулите в анамнезе (риск перфорации кишечника)		Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, холестерин, триглицериды, ЛПНП, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — через 4–8 нед после начала лечения, далее 1 раз в 3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Барицитиниб • ингибитор JAK	4 мг 1 раз/день; при возрасте старше 75 лет, хронических и рецидивирующих инфекциях рекомендована доза 2 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, 2 и 4 мг
Упацитиниб • ингибитор JAK	15 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг

Окончание табл. 1.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к барицитинибу или другим компонентам препарата; беременность и кормление грудью; возраст до 18 лет. С осторожностью: при активных, хронических рецидивирующих инфекциях, тяжелой недостаточности функции печени, КК &lt;30 мг/мл, активном вирусном гепатите В и/или С, лейкопении &lt;0,5×10<sup>9</sup>/л, нейтропении &lt;1,0×10<sup>9</sup>/л, гемоглобине &lt;80 г/л, дивертикулите в анамнезе (риск перфорации кишечника), риске тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбозомболии легочной артерии, возрасте старше 75 лет</p>	<p>Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — каждые 1–3 мес, холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП — через 12 нед после начала лечения, далее 1 раз в 3–6 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес</p>
<p>Гиперчувствительность к упадацитинибу или другим компонентам препарата; беременность и кормление грудью; возраст до 18 лет. Не рекомендуется сочетать с мощными ингибиторами цитохрома Р450 3А4 (СУР3А4) (например, кетоконазолом). С осторожностью: при активных тяжелых инфекциях; дивертикулите в анамнезе (риск перфорации кишечника)</p>	<p>Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — каждые 1–3 мес, холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП — через 12 нед после начала лечения, далее 1 раз в 6 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес</p>

#### 1.5.4. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Глюкокортикоидные препараты (ГК, синонимы - глюкокортикостероиды, глюкокортикоиды, стероидные гормоны, стероиды) в настоящее время являются вспомогательной группой препаратов для лечения РА (табл. 1.5).

Основные особенности:

- ГК обладают мощным противовоспалительным и неспецифическим иммуносупрессивным действием при системном и локальном применении; эффект ГК развивается чрезвычайно быстро (часы - при внутривенном введении, дни - при других путях введения). Поэтому ГК при РА применяются преимущественно для быстрого купирования высокой воспалительной активности (обострений), обязательно в сочетании с препаратами из групп сБВП, ГИБП, тсБВП.
- Ограничением для применения ГК является высокий риск дестабилизации течения сопутствующих заболеваний и развития тяжелых осложнений, таких как: глюкокортикоидный (стероидный) остеопороз, глюкокортикоидный (стероидный) сахарный диабет, кушингоид, дестабилизация кардиологических состояний (артериальной гипертензии и др.), интеркуррентные инфекции, включая оппортунистические и др. Кроме того, ГК при длительном системном применении могут вызывать привыкание и не должны отменяться одномоментно, требуется постепенная отмена со ступенчатым снижением дозировок.
- В настоящее время при РА ГК внутрь применяются преимущественно короткими курсами (не более 3-6 мес) при высокой воспалительной активности. Более длительно ГК внутрь назначаются при особых клинических формах (синдром Фелти, болезнь Стилла у взрослых). Как правило, назначаются (в зависимости от выраженности активности болезни) низкие дозы (<7,5 мг в день преднизолона или эквивалентная доза другого ГК), реже - средние дозы (7,5-30 мг/день). Высокие дозы (более 30 мг/день преднизолона) при РА применяются редко по особым показаниям (тяжелые формы ревматоидного васкулита).
- Для купирования обострений может применяться локальное (внутрисуставное) введение ГК; в настоящее время с этой целью применяются пролонгированные микрокристаллические инъекционные формы ГК. Пункции суставов с введением ГК должны проводиться ревматологом или травматологом-ортопедом в условиях оборудованного кабинета с применением правил асептики и антисептики. Нецелесообразно проводить инъекции пролонгированных форм ГК в один и тот же сустав чаще чем 1 раз в 2-4 нед (желательно не более 2-3 раз в год) в связи с нарастанием риска осложнений.

- Для купирования очень высокой воспалительной активности в условиях стационара ГК могут применяться внутривенно капельно в сверхвысоких дозах («пульс-терапия»).
- В период лечения средними и высокими дозами ГК не рекомендуется применение живых и ослабленных вакцин.

Таблица 1.5. Глюкокортикоидные препараты для лечения ревматоидного артрита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Преднизолон	Внутрь: низкие дозы — ≤7,5 мг 1 раз/день; средние дозы — 10–30 мг/день (в 1–2 приема); высокие дозы — >30 мг/день в 2–3 приема	Внутрь: таблетки 5 мг
Метилпреднизолон	Внутрь: низкие дозы — <8 мг 1 раз/день; средние дозы — 8–24 мг/день (в 1–2 приема); высокие дозы — >24 мг/день в 2–3 приема. Внутривенно: внутривенно капельно 250–1000 мг/сут	Внутрь: таблетки 4 мг. Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Системный микоз; герпетическое поражение глаз; острый инфаркт миокарда; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к преднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, тиреотоксикозе, гипотиреозе, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения преднизолона
Системный микоз; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к метилпреднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, частота зависит от схемы применения метилпреднизолона. Контроль гликемии не реже чем 1 раз в 3 мес

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Бетаметазон	Внутрисуставно: 1–2 мл — в крупные суставы, 0,5–1 мл — в средние суставы, 0,25–0,5 мл — в мелкие суставы однократно. Периартикулярно, интрабурсально: 0,5–1,0 в зависимости от локализации однократно. Внутримышечно: 1,0 мл 1 раз в 4 нед (для длительного лечения лучше подходит терапия ГК для приема внутрь — преднизолоном или метилпреднизолоном)	Суспензия для инъекций 7 мг/мл — 1 мл
Триамцинолон	Внутрисуставно: 20–40 мг — в крупные суставы, 20 мг — в средние суставы, до 10 мг — в мелкие суставы однократно. Периартикулярно, интрабурсально: 10–40 мг в зависимости от локализации однократно. Внутримышечно: 40–80 мг 1 раз в 4 нед (для длительного лечения лучше подходит терапия ГК для приема внутрь — преднизолоном или метилпреднизолоном)	Суспензия для инъекций 40 мг/мл — 1 мл



Окончание табл. 1.5

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Системный микоз; инфекционный артрит; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; возраст до 3 лет; грудное вскармливание, повышенная чувствительность к бетаметазону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности. Препарат нельзя вводить подкожно, внутривенно, эпидурально, интратекально	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения бетаметазона
Острые инфекции; «нестабильный» сустав; глюкокортикоид-индуцированная проксимальная миопатия в анамнезе; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; повышенная чувствительность к триамцинолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности, грудном вскармливании. Препарат не подходит для внутриглазного, подкожного, эпидурального, интратекального и внутривенного введения	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения триамцинолона

#### 1.5.5. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - группа синтетических лекарственных средств, обладающих симптоматическим обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами, связанными в первую очередь с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) - фермента, регулирующего синтез простагландинов, вызывающих воспалительные реакции (отек, боль, расширение сосудов и пр.), см. табл. 1.6.

Основные особенности:

- НПВП обладают быстро развивающимся (часы) умеренно выраженным симптоматическим эффектом при РА и используются (обязательно в сочетании с СБПВП, ГИБП, тсБПВП) в качестве основных препаратов для симптоматической терапии. НПВП не влияют на прогрессирование поражения суставов и не назначаются в качестве монотерапии при установленном диагнозе РА.
- НПВП могут вызывать серьезные нежелательные реакции со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, а также других органов.
- НПВП ингибируют активность фермента ЦОГ, который существует в нескольких изоформах, из которых ЦОГ-1 отвечает за некоторые защитные реакции, в первую очередь со стороны ЖКТ, а ЦОГ-2 активируется при воспалении. НПВП подразделяются на неселективные (ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 примерно в равной степени) и селективные (влияют преимущественно на ЦОГ-2).
- Различные НПВП в эквивалентных дозах не различаются по эффективности, лекарственные формы для системного применения (внутрь, ректально, внутримышечно) также существенно не различаются по эффективности и безопасности.
- Селективные НПВП реже вызывают поражение ЖКТ. При наличии у больного факторов риска развития гастропатии возможно сочетать применение НПВП с ингибиторами протонной помпы.
- При выборе НПВП следует учитывать также наличие кардиоваскулярного риска.

- В связи с особенностями лечебного действия и рисками нежелательных явлений НПВП при РА рекомендуется использовать максимально короткими курсами, которые требуются для контроля над симптоматикой на время, необходимое для развития достаточного ответа на основные группы препаратов (сБПВП, ГИБП, тсБПВП), на практике обычно от 4 до 12 нед.

Таблица 1.6. Нестероидные противовоспалительные препараты наиболее часто применяемые для лечения ревматоидного артрита

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Ибупрофен • неселективный ингибитор ЦОГ	200–400 мг 3–4 раза/день	Внутрь: таблетки по 200–400 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Гиперчувствительность к ибупрофену или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК <30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; состояние после аортокоронарного шунтирования (АКШ); кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, СКВ и смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ), при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Диклофенак • неселективный ингибитор ЦОГ	Внутрь: 50 мг 2–3 раза/день; 100 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 75–150 мг/сут. Ректально: 100 мг/сут (внутримышечные и ректальные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)	Внутрь: таблетки 50 мг; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл 3,0 мл (75 мг). Ректально: суппозитории ректальные 50 и 100 мг

Продолжение табл. 1.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Гиперчувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;15 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; для ректальных форм — проктит, для ректальных и внутримышечных форм — детский возраст.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировки	Лекарственные формы и путь введения
<p>Ацеклофенак • умеренный ингибитор ЦОГ</p>	<p>100 мг 2 раза в день; 200 мг (таблетки с модифицированным высвобождением) 1 раз в день; при почечной недостаточности рекомендована начальная доза 100 мг в день</p>	<p>Внутрь: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг; крем для наружного применения 1,5%</p>

Продолжение табл. 1.6

	Противопоказания/с осторожностью	Мониторинг безопасности
	<p>Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона), желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (включая анамнез), гиперчувствительность к ацеклофенаку или компонентам препарата, тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени, нарушения кроветворения и коагуляции, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, тяжелая сердечная недостаточность II–IV класса по NYHA, ИБС, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга, состояние после АКШ, беременность и лактация, детский возраст до 18 лет, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, фенилкетонурия.</p> <p><b>Применять с осторожностью</b> при хронической сердечной недостаточности, ИБС, артериальной гипертензии, снижении объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательств), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30–60 мл/мин), печеночная недостаточность, заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, болезнь Крона и язвенный колит в анамнезе, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, диспепсия, инфекция <i>Helicobacter pylori</i>, сахарный диабет, дислипидемия, пожилой возраст, курение, длительное применение НПВП, прием системных ГК, антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, диуретиков, алкоголизм, гематологические заболевания, тяжелые соматические заболевания, системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, порфирия, ветряная оспа. Следует учитывать возможные негативные лекарственные взаимодействия со следующими препаратами, применяющимися для лечения ревматических заболеваний: метотрексат, циклоспорин, такролимус</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Напроксен • неселективный ингибитор ЦОГ	250 мг 2–3 раза/день; 500 мг 2 раза/день; 275 мг 2–3 раза/день; 550 мг 1–2 раза/день	Внутрь: таблетки 250 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 550 мг

Продолжение табл. 1.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Повышенная чувствительность к напроксену; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); период проведения АКШ; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона); цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза; выраженная почечная недостаточность (КК &lt;30 мл/мин), в том числе подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующее заболевание почек; угнетение костномозгового кроветворения; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский возраст до 12 лет. С осторожностью: при ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, КК 30–60 мл/мин, наличии анамнестических данных о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, длительном применении НПВП, тяжелых соматических заболеваниях, проведении сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), ГК для приема внутрь (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), курении, частом употреблении алкоголя, пациентам пожилого возраста, в детском и подростковом возрасте до 16 лет</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Мелоксикам • умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2	Внутрь: 7,5–15 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 7,5–15 мг 1 раз/день <i>(внутримышечные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)</i>	Внутрь: таблетки 7,5 и 15 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного применения 15 мг/1,5 мл

Продолжение табл. 1.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Гиперчувствительность к мелоксикаму или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; выраженная сердечная недостаточность; гиперкалиемиа, состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; непереносимость лактозы; беременность и грудное вскармливание; для внутримышечных форм — детский возраст.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя, в пожилом возрасте</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Нимесулид</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2</li> </ul>	100 мг 2 раза/день	Внутрь: таблетки 100 мг

Продолжение табл. 1.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гепатотоксичность нимесулида в анамнезе; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; декомпенсированная сердечная недостаточность; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>



МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Целекоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2	100–200 мг 1–2 раза/день; 400 мг 1 раз/день	Внутрь: капсулы 100, 200 и 400 мг

Продолжение табл. 1.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к целекоксибу или другим компонентам препарата, к сульфонидам; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; ИБС; цереброваскулярные заболевания; геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; выраженные заболевания периферических сосудов; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; возраст до 18 лет.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов CYP2C9, курении, алкоголизме</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Эторикоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2	60–90 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30, 60, 90 и 120 мг

Окончание табл. 1.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к эторикоксибу или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени (сывороточный альбумин &lt;25 г/л или &gt;10 баллов по шкале Чайлд–Пью); сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) с АД более 140/90 мм рт.ст.; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; возраст до 16 лет.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, ИБС, ХСН, сахарном диабете, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), при параллельном применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), диуретиков, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

### 1.5.6. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

С учетом выраженности болевого синдрома при РА дополнительно к НПВП могут использоваться анальгетики разных групп ([парацетамол](#), [трамадол](#)), в случае нейропатической боли (при туннельных синдромах и других клинических ситуациях) - противосудорожные средства ([прегабалин](#), [габапентин](#)). Поскольку РА ассоциирован с развитием выраженной коморбидности, особенно кардиоваскулярной, то в конкретных клинических ситуациях могут применяться медикаментозные препараты разных групп. На практике наиболее часто при РА назначаются:

- антиостеопоретические средства;
- препараты для лечения нарушений липидного обмена (статины и пр.);
- антигипертензивные препараты;
- антиангинальные препараты;
- антиагреганты;
- препараты для профилактики лекарственных осложнений НПВП (ингибиторы протонной помпы и др.);
- антибактериальные препараты для лечения сопутствующих инфекций.

Для улучшения переносимости метотрексата рекомендуется назначение фолиевой кислоты внутрь. Начальный режимы дозирования: 1-5 мг 1 раз/нед на другой день после применения метотрексата. При неудовлетворительной переносимости метотрексата доза фолиевой кислоты может быть увеличена путем назначения ее ежедневно в дни без приема метотрексата. При выборе индивидуальной стратегии лечения для конкретного пациента необходимо учитывать соответствующие лекарственные взаимодействия.

### 1.5.7. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Современное ведение больных РА основывается на 2 основных положениях.

- Ранняя агрессивная терапия - «базисная» патогенетическая терапия, которая должна быть назначена как можно раньше, в идеале не позднее чем через 3 мес от первых симптомов РА (как правило, начинается с сБПВП).
- Так называемый принцип «Лечения до достижения цели» (от англ. *Treat to target*) - тщательный активный контроль состояния больного и своевременная коррекция терапии для достижения заранее поставленной цели (клинической ремиссии, низкой активности болезни).

Значительное количество российских и зарубежных исследований доказали, что следование этим положениям существенно улучшает отдаленные исходы РА и повышает частоту достижения клинической ремиссии. Важным аспектом правильного составления плана ведения пациента является оценка наличия факторов неблагоприятного прогноза, к которым традиционно относят следующие:

- высокая активность заболевания, в том числе высокие уровни острофазовых показателей (СРБ, СОЭ), большое количество припухших суставов;
- высокие уровни аутоантител (АЦЦП и РФ);
- раннее появление эрозий в суставах;
- недостаточный ответ на 2 и более сБПВП.

Наличие этих факторов говорит о необходимости более агрессивной тактики ведения больного.

Современная стратегия лечения РА отражена в клинических рекомендациях EULAR 2019, которые включают 5 основополагающих принципов и 12 рекомендаций. Основополагающие принципы:

- лечение РА должно иметь целью наилучшее оказание медицинской помощи и должно основываться на взаимодействии между пациентом и ревматологом;
- терапевтические решения базируются на активности болезни, вопросах безопасности и других конкретных факторах, таких как коморбидность и прогрессирование структурных повреждений;
- ревматологи являются специалистами, которые должны первично заниматься больными с РА;
- пациенты, страдающие РА, должны иметь возможность получать антиревматические препараты с различным механизмом действия; они могут нуждаться во множестве изменений терапии на протяжении жизни;
- РА приводит к высоким индивидуальным, медицинским и социальным расходам, которые должны учитываться лечащим ревматологом при назначении терапии.

Рекомендации:

- терапию сБПВП следует начинать, как только будет поставлен диагноз РА;
- лечение должно быть направлено на достижение устойчивой ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента;
- требуется частый мониторинг состояния пациента при наличии активности болезни (каждые 1-3 мес); если нет улучшения в течение 3 мес после начала лечения или избранная цель лечения не достигнута к 6 мес, терапия должна быть скорректирована;
- метотрексат должен быть частью первой стратегии лечения;
- у пациентов с противопоказаниями к метотрексату (или его ранней непереносимостью) лефлуномид или сульфасалазин следует рассматривать как часть первой стратегии лечения;
- краткосрочный прием ГК следует обсуждать при иницировании или изменении лечения сБПВП, с использованием разных режимов дозирования и путей введения, но доза ГК должна быть редуцирована вплоть до отмены так быстро, насколько это клинически обосновано;



- если цель лечения не достигается с помощью первой стратегии сБПВП, то при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов следует обсудить назначение других сБПВП;
- если цель лечения не достигается с помощью первой стратегии сБПВП, при наличии неблагоприятных прогностических факторов, то следует добавить ГИБП или тсБПВП;
- ГИБП и тсБПВП должны комбинироваться с сБПВП (*чаще всего с метотрексатом*); у пациентов, которые не могут использовать сБПВП в качестве компонента терапии, ингибиторы ИЛ-6Р и ингибиторы JAK могут иметь некоторые преимущества по сравнению с другими препаратами;
- если терапия ГИБП или тсБПВП была неудачной, то следует рассмотреть назначение других ГИБП или тсБПВП; если терапия одним ингибитором ФНО-α была неудачной, то пациенту можно назначить ГИБП с другим механизмом действия либо другой ингибитор ФНО-α;
- если пациент находится в постоянной ремиссии после снижения дозы/отмены ГК, то можно рассмотреть снижение дозы ГИБП и тсБПВП, особенно если это лечение сочетается с сБПВП;
- если пациент находится в постоянной ремиссии, то можно рассмотреть снижение дозы сБПВП вплоть до отмены.

Таким образом, в современной стратегии лечения больных РА основным препаратом 1-го ряда остается метотрексат, который обычно применяется в подкожной или пероральной форме, при недостаточном ответе на метотрексат и наличии неблагоприятных прогностических факторов (см. выше) показано назначение ГИБП и/или тсБПВП (ингибиторов JAK), выбор конкретного препарата осуществляется индивидуально с учетом особенностей пациента и доступности терапии.

#### 1.6. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Первичная профилактика разработана недостаточно. Вторичная профилактика:

- рекомендуется отказаться от курения, которое является достоверным фактором риска развития РА;
- следует избегать трудовой деятельности, связанной с большими физическими нагрузками, нахождением в неблагоприятных погодных условиях, а при необходимости перейти на более легкую работу или сокращенный рабочий день;
- для профилактики инфекций и связанного с ними риска прерывания иммуносупрессивной терапии рекомендуется (желательно до начала лечения) вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции, вируса герпеса 3-го типа (*varicella zoster*).

## Глава 2 Анкилозирующий спондилит

Анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева) - хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным наличием са-кроилеита - воспалительного поражения крестцово-подвздошных суставов, воспалительным поражением разных отделов позвоночника (спондилит), с потенциальным исходом его в анкилоз, а также с частым вовлечением энтезисов и периферических суставов.

### 2.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

- АС уступает по частоте РА и псориатическому артриту, однако поражает преимущественно лиц молодого возраста до 40 лет, что обуславливает его высокую социальную значимость.
- Мужчины заболевают АС в примерно в 3-5 раз чаще, чем женщины.
- АС - частный случай аксиального спондилоартрита, к которому относится также нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (нр-аксСпА), который имеет сходную симптоматику при отсутствии рентгенологических признаков достоверного сакроилеита.
- Для АС, как и для других спондилоартритов, характерна ассоциация с иммуногенетическим маркером HLA-B27.
- Для АС характерно наличие:
  - аксиальных проявлений [2-сторонний сакроилеит, определяемый рентгенологически; спондилит вышележащих отделов позвоночника, сопровождающийся воспалительной болью в спине и развитием анкилозов (синдесмофитов)];
  - внеаксиальных проявлений [олигоартрит (в том числе коксит), энтезит, теносиновит, дактилит];
  - внескелетных проявлений как следствие системного иммуновоспалительного процесса [увеит/иридоциклит, аортит (вплоть до образования аортального порока), IgA-нефропатия, вторичный амилоидоз].

### 2.2. ШИФРЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

- M45. Анкилозирующий спондилит.
- M46.8. Другие уточненные воспалительные спондилопатии (*код обычно используется для шифрования нерентгенологического аксиального спондилоартрита*).
- M46.9. Воспалительные спондилопатии неуточненные (*код может использоваться на период уточнения диагноза*).

### 2.3. ДИАГНОСТИКА

Среди клинических проявлений основным и ранним признаком АС является наличие воспалительной боли в спине, которая определяется по следующим критериям (ASAS, 2009):

- возраст начала <40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после выполнения физических упражнений;
- отсутствие улучшения в покое;

- ночная боль (с улучшением при пробуждении).

Боль в спине считается воспалительной при наличии как минимум 4 признаков из 5.

Для верификации диагноза АС в настоящее время чаще всего применяют классификационные критерии для аксиального спондилоартрита (ASAS, 2009). Применение этих критериев подразумевает наличие ключевого симптома - боли в спине продолжительностью  $\geq 3$  мес, которая началась в возрасте  $< 45$  лет. Далее возможны 2 варианта обоснования диагноза:

1) основанный на инструментальных исследованиях - выявление сакроилеита с помощью рентгенографии либо с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ);

2) основанный на обнаружении иммуногенетического маркера HLA-B27. При выявлении хотя бы одного из этих симптомов оцениваются дополнительные проявления, характерные для АС: воспалительная боль в спине, артрит, энтезит, дактилит, увеит, повышение СРБ, псориаз, ВЗК, семейный анамнез по спондилоартриту, хороший ответ на НПВП. При инструментальном варианте обоснования диагноза АС достаточно одного или более дополнительных проявлений; при лабораторном (обнаружение HLA-B27) необходимо как минимум 2 дополнительных признака для диагностики аксиального спондилоартрита. По-настоящему достоверным диагноз АС может считаться только при выявлении признаков достоверного сакроилеита с помощью стандартной рентгенографии.

## 2.4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### 2.4.1. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Движение уменьшает боль и скованность в позвоночнике и суставах при АС. Постоянные занятия лечебной физической культурой (ЛФК) (преимущественно динамические упражнения) способствуют сохранению функции и показаны при всех уровнях активности болезни, но должны адаптироваться к конкретному состоянию больного.

Групповые занятия ЛФК под руководством инструктора эффективнее индивидуальных самостоятельных занятий в домашних условиях.

### 2.4.2. ДИЕТА

Несмотря на активно обсуждающееся в литературе наличие потенциальной взаимосвязи между нарушением биоценоза кишечника и развитием спондилоартритов, польза какой-либо специальной диеты при АС не доказана. Рекомендуются сбалансированная по калорийности диета, содержащая достаточное количество белка и кальция.

### 2.4.3. АППАРАТНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

Различные методы гидротерапии, чрескожной электромиостимуляции, импульсные магнитные поля, фонофорез лекарственных препаратов могут применяться у больных АС при отсутствии высокой активности заболевания для достижения дополнительного контроля над симптоматикой, с учетом возможных противопоказаний со стороны сопутствующей патологии, но их эффективность имеет низкий уровень доказательности.

### 2.4.4. ОРТЕЗИРОВАНИЕ

Индивидуальное ортезирование может применяться при наличии деформаций периферических суставов, при аксиальном поражении практически не используется.

### 2.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При наличии тяжелых, вызывающих серьезные функциональные нарушения повреждений периферических суставов (контрактуры, асептические некрозы, коксит) при

АС применяются эндопротезирование суставов, различные варианты костно-суставной пластики. Хирургическое лечение оптимально проводить на фоне минимальной активности заболевания. Тяжелое поражение позвоночника, выраженно нарушающее функцию (кифоз, анкилоз шейного отдела позвоночника), может подвергаться хирургической коррекции (различные варианты остеотомий), однако в этом случае имеется достаточно высокий риск послеоперационных осложнений. Поскольку у пациентов с тяжелым аксиальным поражением при АС при падениях имеется высокий риск переломов шейного и других отделов позвоночника, в таких случаях также может требоваться хирургическая коррекция.

## 2.5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### 2.5.1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение - см. раздел 1.5.1, основная информация дана в табл. 2.1. Основные особенности:

- При АС и нр-аксСпА сБПВП применяются при наличии поражения периферических суставов, поскольку при преимущественно аксиальном поражении эффективность их сомнительна. Основные особенности - см. раздел 1.5.1.
- Наиболее обоснованным считается назначение сульфасалазина; при его недостаточной эффективности/непереносимости возможно также назначение метотрексата, хотя доказательная база в данном случае меньше; лефлуномид применяется редко, при неуспехе терапии другими препаратами.
- При АС, в отличие от РА, не применяют комбинации с сБПВП.

Таблица 2.1. Синтетические базисные противовоспалительные препараты для лечения анкилозирующего спондилита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Сульфасалазин	Начальная доза: 500 мг 2 раза/день. Полная доза: 1000 мг 2–3 раза/день (2000–3000 мг/сут)	Внутрь: таблетки по 500 мг
Метотрексат	Начальная доза: 7,5–10 мг/нед, с постепенным повышением до 20–30 мг/нед (максимально переносимая доза в указанных пределах)	Внутрь: таблетки 2,5 и 5 мг. Подкожно: в виде готовых шприцев в дозировках от 7,5 до 30 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для инъекций (ампулы и флаконы по 10 мг)
Лефлуномид	20 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки 20 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Анемия; выраженные нарушения функции печени и почек; дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы; детский возраст до 5 лет; период лактации; порфирия; гиперчувствительность к сульфаниламидам и салицилатам	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови. АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз в 1–3 мес
Активные инфекции; выраженные изменения функции почек (КК <60 мл/мин) и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); язвенное поражение ЖКТ в активной фазе; гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата; вакцинация живыми вакцинами, беременность и кормление грудью. С осторожностью: при сахарном диабете, ожирении, заболеваниях легких, в детском и пожилом возрасте	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови. АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз в месяц. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Для повышения безопасности лечения рекомендуется назначать фолиевую кислоту внутрь в дозе 1–5 мг в сутки в дни, когда пациент не получает метотрексат
Нарушения функции печени; тяжелые иммунодефицитные состояния; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); активные инфекции; тяжелая гипопротейемия (в том числе при нефротическом синдроме); беременность, лактация, возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к лефлуномиду	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови. АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления

## 2.5.2. ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение и основные особенности - см. раздел 1.5.2.

Описание ГИБП, применяемых при лечении АС, дано в табл. 2.2, там же есть указание на наличие биоаналогов. Ряд препаратов зарегистрирован для применения при

Таблица 2.2. Генно-инженерные биологические препараты для лечения анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Адалимумаб • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ ) • есть биоаналоги	40 мг 1 раз в 2 нед	Подкожно; готовые шприцы
Инflixимаб • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ ) • есть биоаналоги	5 мг/кг массы тела в 1-й день лечения, затем через 2 и 6 нед, после чего каждые 8 нед постоянно	Внутривенно капельно через систему со встроенным апиогенным фильтром в течение 2 ч. Флаконы по 100 мг. Препарат назначается в комбинации с метотрексатом
Этанерцепт • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )	50 мг 1 раз/нед	Подкожно; готовые шприцы, шприц-ручки

нр-аксСпА (см. указания в табл. 2.2). ГИБП при АС могут применяться в монотерапии, но для снижения риска иммуногенности (образования антител к препарату) и предотвращения вторичной неэффективности (потери эффекта) возможна комбинация ГИБП с метотрексатом.



	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
	Тяжелые инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам, к мышьяным белкам; сердечная недостаточность III–IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
	Активные тяжелые инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Цертолизумаб пэгол • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ ) • зарегистрирован для лечения также нр-аксСпА	400 мг 1 раз в 1-й день лечения, затем через 2 и 4 нед, далее 200 мг 1 раз в 2 нед, поддерживающая доза — 400 мг 1 раз в 4 нед	Подкожно; готовые шприцы, шприц-ручки
Голimumаб • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )	50 мг 1 раз в 2 нед	Подкожно; готовые шприцы
Секукинумаб • ингибитор интерлейкина-17А (ИЛ-17А) • зарегистрирован для лечения также нр-аксСпА	Подкожно: 150 мг на 0, 1, 2, 3-й нед, далее 150 мг ежемесячно, начиная с 4 нед. Возможно увеличение дозы до 300 мг (2 инъекции по 150 мг)	Раствор для подкожного введения 150 мг/мл — шприцы или шприцы в автоинжекторах (ручка); лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг

Продолжение табл. 2.2

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Активные тяжелые инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; сердечная недостаточность III–IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
	Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью; возраст до 18 лет; сердечная недостаточность III–IV кл. по NYHA. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
	Повышенная чувствительность к секукинумабу; клинически значимые инфекции в фазе обострения (например, активный туберкулез); возраст до 18 лет; беременность, период грудного вскармливания. С осторожностью: хронические рецидивирующие инфекции в анамнезе, болезнь Крона в активной фазе, вакцинация	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
<p>Нетакимаб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ингибитор интерлейкина-17А (ИЛ-17А)</li> </ul>	<p>Подкожно: 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая 1 раз на 0, 1 и 2-й нед, затем каждые 2 нед</p>	<p>Раствор для подкожного введения по 60 мг/мл — шприцы или шприцы в автоинжекторах</p>
<p>Иксекизумаб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ингибитор интерлейкина-17А (ИЛ-17А)</li> <li>зарегистрирован для лечения также нр-аксСпА</li> </ul>	<p>Подкожно: 80 мг 1 раз в 4 нед. При неэффективности ингибиторов ФНО-<math>\alpha</math> в анамнезе возможно 1-ю инъекцию провести в дозе 160 мг, далее по 80 мг каждые 4 нед</p>	<p>Раствор для подкожного введения по 80 мг/мл — шприцы в автоинжекторах</p>

Окончание табл. 2.2

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; возраст до 18 лет; беременность и грудное вскармливание. С осторожностью: пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; у пациентов старше 65 лет; избегать назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом</p>	<p>Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес</p>
<p>Гиперчувствительность к иксекизумабу или любому из вспомогательных компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; возраст до 18 лет. С осторожностью: хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника</p>	<p>Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес</p>

2.5.3. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение и основные характеристики - см. раздел 1.5.4, основная информация дана в табл. 2.3.

Основные особенности:

- ГК при АС применяются преимущественно локально (внутрисуставно, периартикулярно при энтезитах, бурситах, а также в офтальмологической практике при лечении увеитов).

Таблица 2.3. Глюкокортикоидные препараты для лечения анкилозирующего спондилита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Бетаметазон	Внутрисуставно: 1–2 мл — в крупные суставы, 0,5–1 мл — в средние суставы, 0,25–0,5 мл — в мелкие суставы однократно. Периартикулярно, интрабурсально: 0,5–1,0 в зависимости от локализации однократно. Внутримышечно: 1,0 мл 1 раз в 4 нед (1–2 инъекции для купирования обострения при невозможности внутрисуставного или периартикулярного введения)	Суспензия для инъекций 7 мг/мл — 1 мл

- Системное применение ГК внутрь при АС в стандартных ситуациях нецелесообразно. Возможно применение ГК внутрь при сочетании АС с ВЗК для контроля активности колита (в гастроэнтерологической практике).
- В отдельных случаях (как правило, в условиях стационара) возможно применение мегадоз ГК внутривенно («пульс-терапия») для купирования ярко выраженной воспалительной активности.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Системный микоз; инфекционный артрит; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; возраст до 3 лет; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к бетаметазону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности. Препарат нельзя вводить подкожно, внутривенно, эпидурально, интратекально	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения бетаметазона

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Триамцинолон	Внутрисуставно: 20–40 мг — в крупные суставы, 20 мг — в средние суставы, до 10 мг — в мелкие суставы однократно. Периартикулярно, интрабурсально: 10–40 мг в зависимости от локализации однократно. Внутримышечно: 40–80 мг 1 раз в 4 нед (1–2 инъекции для купирования обострения при невозможности внутрисуставного или периартикулярного введения)	Суспензия для инъекций 40 мг/мл — 1 мл
Метилпреднизолон	Внутривенно капельно: 250–1000 мг/сут	Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг

Окончание табл. 2.3



	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Острые инфекции; «нестабильный» сустав; глюкокортикоид-индуцированная проксимальная миопатия в анамнезе; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; повышенная чувствительность к триамцинолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности, грудном вскармливании. Препарат не подходит для внутриглазного, подкожного, эпидурального, интратекального и внутривенного введения	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения триамцинолона
	Системный микоз; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к метилпреднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови; частота зависит от схемы применения метилпреднизолона. Контроль гликемии — не реже чем 1 раз в 3 мес

#### 2.5.4. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение и основные характеристики - см. раздел 1.5.5, основная информация дана в табл. 2.4.

Основные особенности:

- При АС (и, вероятно, при нр-аксСпА) назначение НПВП обладает определенным «базисным» эффектом, т.е. предотвращает развитие функциональных нарушений и, возможно, структурного прогрессирования.

Таблица 2.4. Нестероидные противовоспалительные препараты, наиболее часто применяемые для лечения анкилозирующего спондилита

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Диклофенак • неспецифический ингибитор ЦОГ	Внутрь: 50 мг 2–3 раза/день, 100 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 75–150 мг/сут. Ректально: 100 мг/сут (внутримышечные и ректальные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)	Внутрь: таблетки 50 мг; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл 3,0 мл (75 мг). Ректально: суппозитории ректальные 50 и 100 мг

- Длительное непрерывное применение НПВП при АС более эффективно, чем лечение короткими курсами.
- НПВП возможно сочетать с сБПВП и ГИБП.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;15 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; для ректальных форм — проктит, для ректальных и внутримышечных форм — детский возраст.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировки	Лекарственные формы и путь введения
<p>Ацеклофенак • умеренный ингибитор ЦОГ</p>	<p>100 мг 2 раза в день; 200 мг (таблетки смодифицированным высвобождением) 1 раз в день; при почечной недостаточности рекомендована начальная доза 100 мг в день</p>	<p>Внутрь: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг; крем для наружного применения 1,5%</p>

Продолжение табл. 2.4

Противопоказания/с осторожностью	Мониторинг безопасности
<p>Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона), желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (включая анамнез), гиперчувствительность к ацеклофенаку или компонентам препарата, тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени, нарушения кроветворения и коагуляции, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, тяжелая сердечная недостаточность II–IV класса по NYHA, ИБС, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга, состояние после АКШ, беременность и лактация, детский возраст до 18 лет, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, фенилкетонурия.</p> <p><b>Применять с осторожностью</b> при хронической сердечной недостаточности, ИБС, артериальной гипертензии, снижении объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательств), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30–60 мл/мин), печеночная недостаточность, заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, болезнь Крона и язвенный колит в анамнезе, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, диспепсия, инфекция <i>Helicobacter pylori</i>, сахарный диабет, дислипидемия, пожилой возраст, курение, длительное применение НПВП, прием системных ГК, антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, диуретиков, алкоголизм, гематологические заболевания, тяжелые соматические заболевания, системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, порфирия, ветряная оспа. Следует учитывать возможные негативные лекарственные взаимодействия со следующими препаратами, применяющимися для лечения ревматических заболеваний: метотрексат, циклоспорин, такролимус</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Индометацин • неселективный ингибитор ЦОГ	Внутрь: 25–50 мг 2–3 раза/день. Ректально: 50–100 мг/сут ( <i>ректальные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь</i> )	Внутрь: таблетки 25–50 мг, покрытые пленочной оболочкой. Ректально: суппозитории ректальные 50 и 100 мг

Продолжение табл. 2.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; язвенный колит; кровотечение (внутричерепное, желудочно-кишечное); врожденные пороки сердца (коарктация аорты, атрезия легочной артерии, тетрада Фалло); сердечная недостаточность; АГ; нарушение цветового зрения; заболевание зрительного нерва; цирроз печени с портальной гипертензией; печеночная недостаточность; бронхиальная астма; гемофилия, гипокоагуляция, другие заболевания крови; хроническая почечная недостаточность; снижение слуха; патология вестибулярного аппарата; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; проктит, геморрой; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к индометацину и другим НПВП, в том числе «аспириновая» астма. С осторожностью: при гипербилирубинемии, тромбоцитопении, эпилепсии, паркинсонизме, депрессии, а также у пациентов пожилого возраста	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Напроксен • неселективный ингибитор ЦОГ	250 мг 2–3 раза/день; 500 мг 2 раза/день; 275 мг 2–3 раза/день; 550 мг 1–2 раза/день	Внутрь: таблетки 250 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 550 мг

Продолжение табл. 2.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Повышенная чувствительность к напроксену; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); период проведения АКШ; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона); цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза; выраженная почечная недостаточность (КК &lt;30 мл/мин), в том числе подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующее заболевание почек; угнетение костномозгового кроветворения; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский возраст до 12 лет. С осторожностью: при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, КК 30–60 мл/мин, наличии анамнестических данных о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, длительном применении НПВП, тяжелых соматических заболеваниях, проведении сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), ГК для приема внутрь (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), курении, частом употреблении алкоголя, пациентам пожилого возраста, в детском и подростковом возрасте до 16 лет</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Ибупрофен • неселективный ингибитор ЦОГ</p>	<p>200–400 мг 3–4 раза/день</p>	<p>Внутрь: таблетки по 200–400 мг</p>

Продолжение табл. 2.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к ибупрофену или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, СКВ и СЗСТ, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>



МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Кетопрофен • неселективный ингибитор ЦОГ	Внутрь: 50 мг 2–3 раза/день; 100 мг 1–2 раза/день; 150 мг 1 раз/день. Ректально: 100 мг 1–2 раза/сут. Внутримышечно: 100 мг 1–2 раза/сут. Внутривенно: 100 мг 1–2 раза/сут (парентеральные и ректальные формы при лечении хронического артрита не имеют существенных преимуществ перед формами для приема <i>per os</i> , поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)	Внутрь: таблетки 25–50 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; таблетки с модифицированным высвобождением 150 мг. Ректально: суппозитории ректальные 100 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл; 2 мл, ампулы

Продолжение табл. 2.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Повышенная чувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам, тиапрофеновой кислоте или другим НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; язвенный колит, болезнь Крона; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; тяжелая печеночная недостаточность; активное заболевание печени; тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин); прогрессирующие заболевания почек; декомпенсированная сердечная недостаточность; послеоперационный период после АКШ; желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение); дивертикулит; воспалительные заболевания кишечника; подтвержденная гиперкалиемия; хроническая диспепсия; детский возраст до 15 лет; III триместр беременности; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой). С осторожностью: при бронхиальной астме в анамнезе, клинически выраженных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваниях и заболеваниях периферических артерий, дислипидемии, прогрессирующих заболеваниях печени, печеночной недостаточности, гипербилирубинемии, алкогольном циррозе печени, почечной недостаточности (КК 30–60 мл/мин), хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, заболеваниях крови, дегидратации, сахарном диабете, данных анамнеза о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> , при тяжелых соматических заболеваниях, курении, сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота), пероральными ГК (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, сертралин), длительном применении НПВП, пациентам пожилого возраста (в том числе принимающим диуретики), пациентам с уменьшенным ОЦК	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь



МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Мелоксикам</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2</li> </ul>	<p>Внутрь: 7,5–15 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 7,5–15 мг 1 раз/день (внутримышечные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)</p>	<p>Внутрь: таблетки 7,5 и 15 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного применения 15 мг/1,5 мл</p>

Продолжение табл. 2.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к мелоксикаму или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; выраженная сердечная недостаточность; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; непереносимость лактозы; беременность и грудное вскармливание; для внутримышечных форм — детский возраст. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя, в пожилом возрасте</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечноvascularной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Нимесулид</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2</li> </ul>	<p>100 мг 2 раза/день</p>	<p>Внутрь: таблетки 100 мг</p>

Продолжение табл. 2.4

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гепатотоксичность нимесулида в анамнезе; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; декомпенсированная сердечная недостаточность; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Целекоксиб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• селективный ингибитор ЦОГ-2</li> </ul>	<p>100–200 мг 1–2 раза/день; 400 мг 1 раз/день</p>	<p>Внутрь: капсулы 100, 200 и 400 мг</p>

Продолжение табл. 2.4

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Гиперчувствительность к целекоксибу или другим компонентам препарата, к сульфонамидам; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; ИБС; цереброваскулярные заболевания; геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; выраженные заболевания периферических сосудов; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; возраст до 18 лет.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов CYP2C9, курении, алкоголизме</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Эторикоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2	60–90 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30, 60, 90 и 120 мг

Окончание табл. 2.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к эторикоксибу или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени (сывороточный альбумин &lt;25 г/л или &gt;10 баллов по шкале Чайлд–Пью); сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; неконтролируемая АГ с АД более 140/90 мм рт.ст.; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; возраст до 16 лет.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, ИБС, ХСН, сахарном диабете, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин/), при параллельном применении ингибиторов АПФ, диуретиков, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

#### 2.5.5. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

С учетом выраженности болевого синдрома при АС дополнительно к НПВП могут использоваться анальгетики разных групп ([парацетамол](#), [трамадол](#)). В связи с развитием рефлекторного мышечного спазма возможно применение миорелаксантов ([толперизон](#), тизанидин), в случае нейропатической боли - противоэпилептические средства ([прегабалин](#), [габапентин](#)). Часто назначаются препараты для профилактики лекарственных осложнений НПВП (ингибиторы протонной помпы и др.). При необходимости контроля над коморбид-ной патологией могут назначаться антигипертензивные препараты, антиостеопоретические средства, статины и др. При выборе индивидуальной стратегии лечения для конкретного пациента необходимо учитывать соответствующие лекарственные взаимодействия.

#### 2.5.6. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Стратегия ведения пациентов с АС основывается на тщательном анализе клинической картины и контроле ответа на терапию. В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями медикаментозная терапия АС проводится этапно с оценкой эффективности каждые 3-6 мес.

- I этап. НПВП, которые назначаются непрерывно на неопределенно длительный срок. Целесообразно также локальное введение ГК внутрисуставно, периартикулярно (при наличии выраженных энтезитов, тендовагинитов).
- II этап. При наличии стойких периферических артритов рекомендуется назначение сБПВП (препарат первого ряда - сульфасалазин, см. раздел 2.5.1), в случае преимущественно аксиального поражения этот этап нецелесообразен.
- III этап. В случае недостаточного ответа на предыдущие варианты терапии, проводимой на I и II этапах (при аксиальном поражении - попытка лечения двумя и более НПВП в полных дозах, при периферическом артрите - НПВП и сБПВП), возникают показания к применению ГИБП из групп ингибиторов ФНО- $\alpha$  или ингибиторов ИЛ-17А. Выбор конкретного препарата проводится с учетом особенностей картины болезни у конкретного пациента. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  - более традиционный выбор, так как они присутствуют на рынке дольше всех других классов ГИБП. Кроме того, их назначение особенно показано при наличии увеита, а также при сочетании АС с ВЗК. Назначение ингибиторов ИЛ-17А предпочтительно при наличии выраженных стойких энтезитов (например, ахиллодентита) и сопровождается меньшим, чем при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$ , риском развития туберкулезной инфекции. В дальнейшем, при необходимости коррекции терапии, переключение между ГИБП проводится в зависимости от конкретной клинической ситуации.

## 2.6. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Первичная профилактика разработана недостаточно. Должны проводиться мероприятия, направленные на раннее выявление больных с нр-аксСпА, к которым относятся образовательные программы для врачей общей практики и пациентов с целью формирования настороженности в отношении воспалительной боли в спине.

Вторичная профилактика:

- следует избегать трудовой деятельности, связанной с большими физическими нагрузками, нахождением в неблагоприятных погодных условиях, при необходимости перейти на более легкую работу или сокращенный рабочий день;
- необходимо отказаться от курения;
- для профилактики инфекций и связанного с ними риска прерывания иммуносупрессивной терапии рекомендуется (желательно до начала лечения) вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции.

## Глава 3 ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориазический артрит (ПсА) - заболевание из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом, при котором патологический процесс преимущественно локализуется в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции в сочетании с остеопролиферацией, энтезитов, дактилитов и спондилита.

### 3.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

- ПсА - одно из частых ревматических заболеваний, распространенность в общей популяции составляет, по разным оценкам, от 1-2 на 1000 человек до 1-1,2% от общей численности населения. Такой большой разброс может объясняться различиями в распространенности псориаза и в подходах к диагностике.
- Распространенность ПсА среди пациентов с псориазом колеблется от 6 до 41%, частота развития у мужчин и женщин приблизительно одинакова.
- У большинства пациентов сначала появляются кожные симптомы, а затем артрит; однако у некоторых пациентов поражение кожи и суставов развивается одновременно, а у 10-15% артрит может предшествовать кожным проявлениям.
- ПсА относится к группе периферических спондилоартритов (СпА), и для него, в отличие от аксиальных СпА, характерно преимущественное поражение периферических суставов. В то же время существует вариант ПсА с выраженным аксиальным поражением («псориазический спондилит»), который имеет сходную с АС симптоматику, включая рентгенологические признаки сакроилеита, развитие синдесмофитов.
- Для ПсА, как и других СпА, характерна ассоциация с иммуногенетическим маркером HLA-B27, хотя он выявляется реже, чем при АС.
- ПсА отличается широким разнообразием симптоматики. К основным вариантам периферического поражения следует отнести: асимметричный моно- и олиго-артрит (1-4 пораженных сустава); дистальная псориазическая артропатия (поражение преимущественно дистальных межфаланговых суставов пальцев, изолированное или в сочетании с артритом другой локализации); симметричный («ревматоидоподобный») полиартрит ( $\geq 5$  суставов); быстро прогрессирующий деструктивный артрит с преобладанием остеолитов - мутилирующий артрит («arthritis mutilans»). Эти варианты могут сочетаться с энтезитами (воспалением энтезисов - мест прикрепления связок и сухожилий), тендинитами/тендовагинитами, дактилитами (воспалением как суставов, так и сухожильно-связочного аппарата пальца кисти или стопы), которые в ряде случаев становятся ведущей симптоматикой.
- При ПсА нет прямой связи между тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата и тяжестью поражения кожи. В то же время ПсА очень часто (до 80-90% случаев) сочетается с псориазическим поражением ногтей различного характера.

### 3.2. ШИФРЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

M07.0. Дистальная межфаланговая псориазическая артропатия. M07.1. Мутилирующий артрит.

M07.2. Псориазический спондилит. M07.3. Другие псориазические артропатии. M09.0. Юношеский артрит при псориазе.

L40.5. Псориаз артропатический (*используется преимущественно в дерматологической практике*).

### 3.3. ДИАГНОСТИКА



Для верификации диагноза ПсА наиболее часто применяют классификационные критерии CASPAR («Classification criteria for Psoriatic Arthritis» - «Классификационные критерии для псориатического артрита»). В соответствии с этими критериями пациент должен иметь хотя бы один из признаков воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и набрать  $\geq 3$  баллов в соответствии с категориями, рассмотренными в табл. 3.1.

Таблица 3.1. Классификационные критерии псориатического артрита CASPAR

Категория	Баллы
Псориаз:	
• на момент осмотра (по оценке ревматолога или дерматолога)	2
• в анамнезе (по сообщению пациента, семейного врача, дерматолога, ревматолога или другого квалифицированного медработника)	1
• в семейном анамнезе (у родственника 1-й или 2-й степени родства по сообщению пациента)	1
Типичная псориатическая дистрофия ногтей (включая онихолизис, «симптом наперстка» и гиперкератоз) на момент осмотра	1

Окончание табл. 3.1

Категория	Баллы
Отрицательный тест на ревматоидный фактор любым методом, исключая латекс-тест, предпочтительно количественным (иммуноферментный анализ и др.)	1
Дактилит (припухлость пальца целиком) на момент осмотра или дактилит в анамнезе, зафиксированные ревматологом	1
Рентгенологические признаки костной ремодуляции (патологическая околосуставная оссификация (исключая остеофиты) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Дополнительно для уточнения диагноза (особенно при дифференциальной диагностике с ревматоидным артритом, остеоартритом) используются методы визуализации воспалительного поражения позвоночника: рентгенография таза, МРТ крестцово-подвздошных суставов, определение показателей острофазового ответа (СОЭ, СРБ), определение иммуногенетического маркера HLA-B27.

### 3.4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

#### 3.4.1. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Так же, как при АС и других СпА, движение уменьшает боль и скованность в позвоночнике и суставах при ПсА. Постоянные занятия ЛФК (преимущественно динамические упражнения) способствуют сохранению функции и показаны при всех уровнях активности болезни, но должны адаптироваться к конкретному состоянию больного.

#### 3.4.2. ДИЕТА

Польза какой-либо специальной диеты при ПсА не доказана. Рекомендуется сбалансированная по калорийности диета, содержащая достаточное количество белка и кальция.

#### 3.4.3. АППАРАТНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

Могут применяться различные методы чрескожной электромиостимуляции, импульсные магнитные поля, фонофорез лекарственных препаратов при отсутствии высокой активности заболевания, с учетом возможных противопоказаний со стороны сопутствующей патологии и ограничений, связанных с псориатическим поражением кожи. Их эффективность имеет низкий уровень доказательности.

#### 3.4.4. ОРТЕЗИРОВАНИЕ

Индивидуальное ортезирование может применяться при наличии деформаций периферических суставов, при аксиальном поражении практически не используется.

### 3.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При наличии тяжелых, вызывающих серьезные функциональные нарушения повреждений периферических суставов (контрактуры, асептические некрозы, коксит) при ПсА применяются эндопротезирование суставов, различные варианты костно-суставной пластики. Хирургическое лечение оптимально проводить на фоне минимальной активности заболевания.

## 3.5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### 3.5.1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение - см. раздел 1.5.1, основная информация дана в табл. 3.2. Основные особенности:

- При ПсА СБПВП показаны при наличии поражения периферических суставов, особенно при полиартикулярной форме. Основные особенности - см. раздел 1.5.1.
- Препаратом первого ряда является [метотрексат](#); при его недостаточной эффективности/непереносимости возможно также назначение лефлуномида, сульфасалазина (применяется редко, как правило, менее эффективен, чем другие СБПВП).
- При ПсА обычно не применяют комбинации СБПВП в связи с недостатком данных по эффективности таких комбинаций.

Таблица 3.2. Синтетические базисные противовоспалительные препараты для лечения псориатического артрита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Метотрексат	Начальная доза: 7,5–10 мг/нед, с постепенным повышением до 20–30 мг/нед (максимально переносимая доза в указанных пределах)	Внутрь: таблетки 2,5 и 5 мг. Подкожно: в виде готовых шприцев в дозировках от 7,5 до 30 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для инъекций (ампулы и флаконы по 10 мг)
Лефлуномид	20 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки 20 мг
Сульфасалазин	Начальная доза: 500 мг 2 раза/день. Полная доза — 1000 мг 2–3 раза/день (2000–3000 мг/сут)	Внутрь: таблетки по 500 мг

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Активные инфекции; выраженные изменения функции почек (КК <60 мл/мин) и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); язвенное поражение ЖКТ в активной фазе; гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата; вакцинация живыми вакцинами; беременность и кормление грудью. С осторожностью; при сахарном диабете, ожирении, заболеваниях легких, в детском и пожилом возрасте	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз в месяц. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Для повышения безопасности лечения рекомендуется назначать фолиевую кислоту внутрь в дозе 1–5 мг в сутки (в дни, когда пациент не получает метотрексат)
	Нарушения функции печени; тяжелые иммунодефицитные состояния; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); активные инфекции; тяжелая гипопроотеинемия (в том числе при нефротическом синдроме); беременность; лактация; возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к лефлуномиду	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления
	Анемия; выраженные нарушения функции печени и почек; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; детский возраст до 5 лет; период лактации; порфирия; гиперчувствительность к сульфаниламидам и салицилатам	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз в 1–3 мес

### 3.5.2. ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Определение и основные особенности - см. раздел 1.5.2.

Таблица 3.3. Генно-инженерные биологические препараты для лечения псориатического артрита

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Адалimumаб • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ ) • есть биоаналоги	40 мг 1 раз в 2 нед	Подкожно; готовые шприцы
Инфликсимаб • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ ) • есть биоаналоги	5 мг/кг массы тела в 1-й день лечения, затем через 2 и 6 нед, после чего каждые 8 нед постоянно	Внутривенно капельно через систему со встроенным апи-рогенным фильтром в течение 2 ч. Флаконы по 100 мг. Препарат назначается в комбинации с метотрексатом
Этанерцепт • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )	50 мг 1 раз/нед	Подкожно; готовые шприцы, шприц-ручки

- Описание ГИБП, применяемых при лечении ПсА, даны в табл. 3.3, там же есть указание на наличие биоаналогов.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
Тяжелые инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам, к мышечным белкам; сердечная недостаточность III-IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
Активные тяжелые инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Цертолизумаб пэгол • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )	400 мг 1 раз в 1-й день лечения, затем через 2 и 4 нед лечения, далее 200 мг 1 раз в 2 нед, поддерживающая доза — 400 мг 1 раз в 4 нед	Подкожно; готовые шприцы, шприц-ручки
Голimumаб • ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )	50 мг 1 раз в 2 нед	Подкожно; готовые шприцы

Продолжение табл. 3.3

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Активные тяжелые инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; сердечная недостаточность III-IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью; возраст до 18 лет; сердечная недостаточность III-IV кл. по NYHA. С осторожностью: при онкологических, демиелинизирующих заболеваниях, сердечной недостаточности, рецидивирующих инфекциях в анамнезе	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие био-аналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
<p>Секукинумаб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ингибитор интерлейкина-17А (ИЛ-17А)</li> </ul>	<p>Подкожно: 150 мг на 0, 1, 2, 3-й нед, далее 150 мг ежемесячно, начиная с 4-й нед. Возможно увеличение дозы до 300 мг (2 инъекции по 150 мг). Для пациентов с неадекватным ответом на ГИБП из группы ингибиторов ФНО-<math>\alpha</math> или для пациентов с сопутствующим псориазом средней и тяжелой степени назначается по 300 мг на 0, 1, 2, 3-й нед, далее 300 мг ежемесячно, начиная с 4-й нед</p>	<p>Раствор для подкожного введения 150 мг/мл — шприцы или шприцы в автоинжекторах (ручках); лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг</p>
<p>Нетакимаб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ингибитор интерлейкина-17А (ИЛ-17А)</li> </ul>	<p>Подкожно: 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая 1 раз в неделю на 0, 1 и 2-й нед, затем каждые 2 нед с 4-й по 10-ю нед, далее с 14-й нед — 1 раз в 4 нед</p>	<p>Раствор для подкожного введения по 60 мг/мл — шприцы или шприцы в автоинжекторах</p>

Продолжение табл. 3.3

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Повышенная чувствительность к секукинумабу; клинически значимые инфекции в фазе обострения (например, активный туберкулез); возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: хронические рецидивирующие инфекции в анамнезе, болезнь Крона в активной фазе, вакцинация</p>	<p>Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес</p>
<p>Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; возраст до 18 лет; беременность и грудное вскармливание. С осторожностью: пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; у пациентов старше 65 лет. Избегать назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом</p>	<p>Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес</p>



МНН, механизм действия, наличие/отсутствие био-аналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Иксекизумаб • ингибитор интерлейкина-17А (ИЛ-17А)	Подкожно: 160 мг в 1-й день (2 инъекции по 80 мг), далее 80 мг 1 раз в 4 нед. При отсутствии ответа на лечение в течение 16–20 нед рассмотреть необходимость отмены препарата	Раствор для подкожного введения по 80 мг/мл — шприцы в автоинъекторах
Устекинумаб • ингибитор интерлейкина-12 (ИЛ-12) и интерлейкина-23 (ИЛ-23)	Подкожно: 45 мг в 1-й день, затем через 4 нед, далее каждые 12 нед; пациентам с массой тела >100 кг использовать дозу 90 мг по той же схеме	Раствор для подкожного введения 90 мг/мл — шприцы 1 мл (90 мг) и 0,5 мл (45 мг)

Окончание табл. 3.3

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Гиперчувствительность к иксекизумабу или любому из вспомогательных компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; возраст до 18 лет. С осторожностью: хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
Гиперчувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования; возраст до 18 лет; беременность и лактация. С осторожностью: хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы; злокачественные опухоли в анамнезе; пожилой возраст	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

### 3.5.3. ТАРГЕТНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение и основные особенности - см. раздел 1.5.2.

Таблица 3.4. Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты для лечения псориатического артрита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Тофацитиниб • ингибитор JAK	5 мг 2 раза в день в комбинации со стандартными сБПВП (метотрексат и др.)	Внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, по 5 и 10 мг
Апремиласт • ингибитор ФДЭ-4	В течение первых 5 дней — титрование дозы с повышением с 10 до 30 мг (с использованием специальной стартовой упаковки), начиная с 6-го дня и далее — по 30 мг 2 раза/день	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 10, 20, 30 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Активные инфекции; выраженные нарушения функции печени; КК <40 мг/мл; инфицирование вирусами гепатита В и С [наличие серологических маркеров вирусного гепатита В (HBV) и/или вирусного гепатита С (HCV)]; гиперчувствительность к тофацитинибу или другим компонентам препарата; беременность и кормление грудью; возраст до 18 лет. Дозировка 10 мг 2 раза в день противопоказана в ситуациях, когда высок риск тромбозомболических осложнений: прием гормональных контрацептивов, тромбозомболии в анамнезе, наследственные нарушения свертывания крови, онкологические заболевания, значительные хирургические вмешательства. Применять с осторожностью при дивертикулите в анамнезе (риск перфорации кишечника)	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП — через 4–8 нед после начала лечения, далее 1 раз в 3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес
Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу). С осторожностью: пациенты, имеющие нарушения психики или указания на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения; пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени; пациенты с недостаточной массой тела	Клинический контроль за состоянием ЖКТ, а также психическим состоянием пациента, появлением суицидальных мыслей

При ПсА зарегистрированы тсБПВП с 2 различными механизмами действия: ингибитор JAK тофацитиниб и ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ-4) апремиласт. Описание ГИБП, применяемых при лечении ПсА, даны в табл. 3.4.

### 3.5.4. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение и основные характеристики - см. раздел 1.5.4. Основные особенности:

- ГК при ПсА применяются преимущественно локально (внутрисуставно, периартикулярно при энтезитах, бурситах и пр.). При ПсА в варианте моноили олигоартрита внутрисуставное введение пролонгированных форм ГК (табл. 3.5) может позволить в течение длительного времени удовлетворительно контролировать активность заболевания.

Таблица 3.5. Глюкокортикоидные препараты для лечения псориатического артрита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Бетаметазон	Внутрисуставно: 1–2 мл — в крупные суставы, 0,5–1 мл — в средние суставы, 0,25–0,5 мл — в мелкие суставы однократно. Периартикулярно, интрабурсально: 0,5–1,0 в зависимости от локализации однократно. Внутримышечно: 1,0 мл 1 раз в 4 нед (1–2 инъекции для купирования обострения при невозможности внутрисуставного или периартикулярного введения)	Суспензия для инъекций 7 мг/мл — 1 мл

Системное применение ГК при ПсА в стандартных ситуациях нецелесообразно и может привести к ухудшению течения кожного процесса. Изредка оправдано применение ГК внутрь в низких дозах по особым показаниям при сочетании с некоторыми определенными формами псориаза или с ВЗК.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Системный микоз; инфекционный артрит; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; возраст до 3 лет; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к бетаметазону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности. Препарат нельзя вводить подкожно, внутривенно, эпидурально, интратекально	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения бетаметазона

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Триамцинолон	Внутрисуставно: 20–40 мг — в крупные суставы, 20 мг — в средние суставы, до 10 мг — в мелкие суставы однократно; периартикулярно, интрабурсально: 10–40 мг в зависимости от локализации однократно. Внутримышечно: 40–80 мг 1 раз в 4 нед (1–2 инъекции для купирования обострения при невозможности внутрисуставного или периартикулярного введения)	Суспензия для инъекций 40 мг/мл — 1 мл
Преднизолон	Внутрь: низкие дозы — $\leq 7,5$ мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки 5 мг
Метилпреднизолон	Внутрь: низкие дозы — $< 8$ мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки 4 мг

Окончание табл. 3.5

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Острые инфекции; «нестабильный» сустав; глюкокортикоид-индуцированная проксимальная миопатия в анамнезе; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; повышенная чувствительность к триамцинолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности, грудном вскармливании. Препарат не подходит для внутриглазного, подкожного, эпидурального, интратекального и внутривенного введения	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения триамцинолона
	Системный микоз; герпетическое поражение глаз; острый инфаркт миокарда; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к преднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, тиреотоксикозе, гипотиреозе, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения преднизолона
	Системный микоз; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к метилпреднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови; частота зависит от схемы применения метилпреднизолона. Контроль гликемии — не реже чем 1 раз в 3 мес

### 3.5.5. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение и основные характеристики - см. раздел 1.5.5, основная информация дана в табл. 3.6.

Основные особенности:

Таблица 3.6. Нестероидные противовоспалительные препараты, наиболее часто применяемые для лечения псориатического артрита

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Диклофенак • неселективный ингибитор ЦОГ	Внутрь: 50 мг 2–3 раза/день, 100 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 75–150 мг/сут. Ректально: 100 мг/сут (внутримышечные и ректальные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)	Внутрь: таблетки 50 мг; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл 3,0 мл (75 мг); Ректально: суппозитории ректальные 50 и 100 мг

- Симптоматическое действие НПВП при ПсА в целом менее выражено, чем при АС, поэтому данная группа препаратов играет при ПсА вспомогательную роль.
- НПВП при ПсА целесообразно использовать относительно короткими курсами, как при РА, и сочетать с сБПВП и ГИБП при необходимости системной терапии.



Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;15 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; для ректальных форм — проктит, для ректальных и внутримышечных форм — детский возраст.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики.</p> <p>При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировки	Лекарственные формы и путь введения
<p>Ацеклофенак • умеренный ингибитор ЦОГ</p>	<p>100 мг 2 раза в день; 200 мг (таблетки с модифицированным высвобождением) 1 раз в день; при почечной недостаточности рекомендована начальная доза 100 мг в день</p>	<p>Внутрь: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг; крем для наружного применения 1,5%</p>

Продолжение табл. 3.6

Противопоказания/с осторожностью	Мониторинг безопасности
<p>Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона), желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (включая анамнез), гиперчувствительность к ацеклофенаку или компонентам препарата, тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени, нарушения кроветворения и коагуляции, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, тяжелая сердечная недостаточность II–IV класса по NYHA, ИБС, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга, состояние после АКШ, беременность и лактация, детский возраст до 18 лет, дефицит сахаразы/изомаальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, фенилкетонурия.</p> <p><b>Применять с осторожностью</b> при хронической сердечной недостаточности, ИБС, артериальной гипертензии, снижении объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательств), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30–60 мл/мин), печеночная недостаточность, заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, болезнь Крона и язвенный колит в анамнезе, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, диспепсия, инфекция <i>Helicobacter pylori</i>, сахарный диабет, дислипидемия, пожилой возраст, курение, длительное применение НПВП, прием системных ГК, антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, диуретиков, алкоголизм, гематологические заболевания, тяжелые соматические заболевания, системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, порфирия, ветряная оспа. Следует учитывать возможные негативные лекарственные взаимодействия со следующими препаратами, применяющимися для лечения ревматических заболеваний: метотрексат, циклоспорин, такролимус</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинина 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>



МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Напроксен • неселективный ингибитор ЦОГ	250 мг 2–3 раза/день; 500 мг 2 раза/день; 275 мг 2–3 раза/день; 550 мг 1–2 раза/день	Внутрь: таблетки 250 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 550 мг

Продолжение табл. 3.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Повышенная чувствительность к напроксену; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); период проведения АКШ; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона); цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза; выраженная почечная недостаточность (КК <30 мл/мин), в том числе подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующее заболевание почек; угнетение костномозгового кроветворения; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский возраст до 12 лет. С осторожностью: при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, КК 30–60 мл/мин, наличии анамнестических данных о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> , длительном применении НПВП, тяжелых соматических заболеваниях, проведении сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), ГК для приема внутрь (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), курении, частом употреблении алкоголя, пациентам пожилого возраста, в детском и подростковом возрасте до 16 лет	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Ибупрофен • неселективный ингибитор ЦОГ	200–400 мг 3–4 раза/день	Внутрь: таблетки по 200–400 мг

Продолжение табл. 3.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Гиперчувствительность к ибупрофену или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, СКВ и СЗСТ, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Кетопрофен • неселективный ингибитор ЦОГ</p>	<p>Внутрь: 50 мг 2–3 раза/день; 100 мг 1–2 раза/день; 150 мг 1 раз/день. Ректально: 100 мг 1–2 раза/сут. Внутримышечно: 100 мг 1–2 раза/сут. Внутривенно: 100 мг 1–2 раза/сут (парентеральные и ректальные формы при лечении хронического артрита не имеют существенных преимуществ перед формами для приема per os, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)</p>	<p>Внутрь: таблетки 25–50 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; таблетки с модифицированным высвобождением 150 мг. Ректально: суппозитории ректальные 100 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл (2 мл), ампулы</p>

Продолжение табл. 3.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Повышенная чувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам, тиапрофеновой кислоте или другим НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; язвенный колит, болезнь Крона; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; тяжелая печеночная недостаточность; активное заболевание печени; тяжелая почечная недостаточность (КК &lt;30 мл/мин); прогрессирующие заболевания почек; декомпенсированная сердечная недостаточность; послеоперационный период после АКШ; желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение); дивертикулит; воспалительные заболевания кишечника; подтвержденная гиперкалиемия; хроническая диспепсия; детский возраст до 15 лет; III триместр беременности; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой). С осторожностью: при бронхиальной астме в анамнезе, клинически выраженных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваниях и заболеваниях периферических артерий, дислипидемии, прогрессирующих заболеваниях печени, печеночной недостаточности, гипербилирубинемии, алкогольном циррозе печени, почечной недостаточности (КК 30–60 мл/мин), хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, заболеваниях крови, дегидратации, сахарном диабете, данных анамнеза о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, при тяжелых соматических заболеваниях, курении, сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота), пероральными ГК (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, сертралин), длительном применении НПВП, пациентам пожилого возраста (в том числе принимающим диуретики), пациентам с уменьшенным ОЦК</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Мелоксикам • умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2</p>	<p>Внутрь: 7,5–15 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 7,5–15 мг 1 раз/день (внутримышечные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)</p>	<p>Внутрь: таблетки 7,5 и 15 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного применения 15 мг/1,5 мл</p>

Продолжение табл. 3.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к мелоксикаму или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; выраженная сердечная недостаточность; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; непереносимость лактозы; беременность и грудное вскармливание; для внутримышечных форм — детский возраст.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя, в пожилом возрасте</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Нимесулид • умеренноselectивный ингибитор ЦОГ-2</p>	<p>100 мг 2 раза/день</p>	<p>Внутрь: таблетки 100 мг</p>

Продолжение табл. 3.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гепатотоксичность нимесулида в анамнезе; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; декомпенсированная сердечная недостаточность; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Целекоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2</p>	<p>100–200 мг 1–2 раза/день; 400 мг 1 раз/день</p>	<p>Внутрь: капсулы 100, 200 и 400 мг</p>

Продолжение табл. 3.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Гиперчувствительность к цефекоксиму или другим компонентам препарата, к сульфонидам; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК <30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; ИБС; цереброваскулярные заболевания; геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; выраженные заболевания периферических сосудов; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; возраст до 18 лет. С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> , серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК <60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов CYP2C9, курении, алкоголизме	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Эторикоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2	60–90 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30, 60, 90 и 120 мг

Окончание табл. 3.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Гиперчувствительность к эторикоксиму или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК <30 мл/мин) и печени (сывороточный альбумин <25 г/л или >10 баллов по шкале Чайлд-Пью); сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; неконтролируемая АГ с АД более 140/90 мм рт.ст.; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; детский возраст до 16 лет. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, ИБС, ХСН, сахарном диабете, нарушении функции почек (КК <60 мл/мин), при параллельном применении ингибиторов АПФ, диуретиков, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

### 3.5.6. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

ПсА ассоциирован с развитием выраженной коморбидности, особенно сердечно-сосудистой, поэтому, как при РА, в конкретных клинических ситуациях могут применяться медикаментозные препараты разных групп (см. раздел 1.5.6).

При выборе индивидуальной стратегии лечения для конкретного пациента необходимо учитывать соответствующие лекарственные взаимодействия.

### 3.5.7. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Современное ведение больных ПсА основывается на принципе «Лечения до достижения цели», который подразумевает тщательный активный контроль состояния больного и своевременную коррекцию терапии для достижения заранее поставленной цели (клинической ремиссии, низкой активности болезни).

При выборе стратегии ведения больного следует учитывать признаки тяжелого ПсА.



- Эрозии в суставах на рентгенограммах.
- Высокие уровни острофазовых показателей (СРБ, СОЭ).
- Стойкое поражение суставов, приводящее к нарушению функции (деформации и пр.).
- Высокая активность заболевания, приводящая к существенному снижению качества жизни.
- Активный ПсА с вовлечением многих структур, включая энтезиты, дактилиты.
- ПсА с нарушением функций разных структур.
- Быстро прогрессирующее заболевание.

Кроме того, при выборе тактики ведения больного необходимо учитывать также поражение кожи, которое может отвечать на конкретные методы терапии иначе, чем воспалительное поражение опорно-двигательного аппарата.

Современная стратегия лечения ПсА отражена в клинических рекомендациях EULAR 2019, которые включают 6 основополагающих принципов и 12 собственно рекомендаций. Основополагающие принципы:

- ПсА является гетерогенным и потенциально тяжелым заболеванием, которое может потребовать междисциплинарного лечения;
- ведение пациентов с ПсА должно быть нацелено на лучшее лечение и основываться на совместном решении пациента и ревматолога с учетом эффективности, безопасности и затрат;
- ревматологи - это специалисты, которые должны в первую очередь контролировать скелетно-мышечные проявления ПсА; при наличии клинически значимого поражения кожи ревматолог и дерматолог должны сотрудничать в диагностике и лечении;
- основной целью лечения пациентов с ПсА является максимальное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов, предотвращения структурных повреждений, нормализации функций и участия в жизни общества; устранение воспаления является важным компонентом для достижения этих целей;
- при ведении пациентов с ПсА следует учитывать каждое скелетно-мышечное проявление и принимать решения о лечении в соответствии с этим;
- при ведении пациентов с ПсА следует учитывать внескелетные проявления (со стороны кожи, глаз и ЖКТ); сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания или депрессия, также должны приниматься во внимание.

Рекомендации:

- лечение должно быть направлено на достижение цели ремиссии или низкой активности заболевания путем регулярной оценки активности заболевания и соответствующей корректировки терапии;
- НПВП могут быть использованы для облегчения скелетно-мышечных симптомов;
- местные инъекции глюкокортикоидов следует рассматривать в качестве дополнительной терапии при ПсА; системные глюкокортикоиды могут использоваться с осторожностью в самой низкой эффективной дозе;
- у пациентов с полиартритом следует быстро начинать лечение сБПВП, для пациентов с соответствующим поражением кожи предпочтительны [метотрексат](#);

- у пациентов с моноили олигоартритом (особенно с плохими прогностическими факторами, такими как структурное повреждение, высокие СОЭ/СРБ, дактилит или поражение ногтей) следует обсудить назначение сБПВП;
- у пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом по крайней мере на один сБПВП следует начинать терапию с ГИБП; когда имеется соответствующее поражение кожи, могут быть предпочтительными ингибиторы ИЛ-17А или ИЛ-12/23;
- у пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом по меньшей мере на один сБПВП и как минимум на один ГИБП, или когда невозможно использовать ГИБП, можно рассмотреть назначение ингибитора JAK;
- у пациентов с легким течением заболевания и неадекватным ответом по крайней мере на один сБПВП, которым не подходит лечение ни ГИБП, ни ингибитором JAK, можно рассмотреть назначение ингибитора ФДЭ-4;
- у пациентов с достоверным энтезитом и недостаточным ответом на НПВП или местные инъекции глюкокортикоидов следует рассмотреть возможность терапии ГИБП;
- у пациентов с преимущественно аксиальным заболеванием, активностью болезни и недостаточным ответом на НПВП следует рассмотреть возможность терапии ГИБП, которая в соответствии с современной практикой начинается с ингибиторов ФНО- $\alpha$ ; при наличии соответствующего поражения кожи может быть предпочтительным назначение ингибитора ИЛ-17;
- пациентам, которые неадекватно отвечают или не переносят ГИБП, следует рассмотреть возможность переключения на другой ГИБП или на тсБПВП, включая одно переключение внутри класса препаратов;
- у пациентов с устойчивой ремиссией может рассматриваться осторожное снижение доз базисного противовоспалительного препарата.

### 3.6. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Первичная профилактика разработана недостаточно. Поскольку ранняя диагностика крайне важна для получения максимально благоприятных результатов лечения, необходимо хорошее междисциплинарное взаимодействие между дерматологами и ревматологами с целью правильного отбора больных с подозрением на ПсА. Целесообразно активное выявление больных ПсА среди пациентов с псориазом с помощью специальных опросников (например, опросника «Эпидемиологический инструмент скрининга при псориазе» - «Psoriasis Epidemiology Screening Tool»; PEST).

Вторичная профилактика:

- следует соблюдать режим труда и отдыха, избегать переохлаждения, инсоляции, физических перегрузок, инфекций;
- для профилактики инфекций и связанного с ними риска прерывания иммуносупрессивной терапии рекомендуется (желательно до начала лечения) вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции, вируса герпеса 3-го типа (*varicella zoster*).

## Глава 4 ОСТЕОАРТРИТ

Остеоартрит (ОА, синонимичный распространенный ранее термин «остеоартроз» в настоящее время должен рассматриваться как в определенной степени устаревший) - гетерогенная группа заболеваний со сходными проявлениями и исходами, характеризующихся поражением тканей сустава, дегградацией хряща и подлежащей кости.

### 4.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

- ОА - самое частое хроническое ревматическое заболевание, поражающее преимущественно людей среднего и пожилого возраста. В возрасте старше 65 лет распространенность превышает 30% от общей численности населения (оценка сильно зависит от конкретной популяции и применявшихся критериев).
- ОА, ранее считавшийся «дегенеративным» заболеванием, результатом повреждения и возрастного «износа» суставов, в настоящее время рассматривается как состояние, возникающее из-за сложного взаимодействия локальных и системных факторов, приводящих к патологическим реакциям иммунной системы и развитию хронического воспаления, затрагивающего все структуры сустава. Накапливается все больше данных о важности воспалительных механизмов в развитии дегградации хряща и костной ткани, а также в формировании клинической симптоматики болезни, что отражено в термине «остеоартрит».
- ОА классифицируется на первичный (идиопатический) и вторичный, который развивается на фоне других заболеваний и состояний.
- Первичный ОА подразделяется на локализованный (поражена одна группа суставов: например, ОА коленных суставов - гонартроз, или ОА тазобедренных суставов - коксартроз) и генерализованный (поражены >3 суставов - полиартроз).
- Вторичный ОА может развиваться: после травм, повреждающих структуры сустава (посттравматический ОА); после инфекционного (гнойного) артрита; на фоне врожденных деформаций суставов; состояний, связанных с нарушением структуры, обмена и биомеханики структур сустава (синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана, гипермобильный синдром); остеохондропатий (болезни Пертеса, Кенига и др.); воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит и др.), сахарного диабета, алкаптонурии, гемохроматоза, гемофилии, болезни Вилсона-Коновалова и др. Подходы к лечению вторичного ОА, помимо контроля над первичным состоянием, вызвавшим развитие вторичного ОА, в целом совпадают с подходами к ведению больных первичным ОА.

### 4.2. ШИФРЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

В этом блоке термины «остеоартрит», «артроз» или «остеоартроз» используются как синонимы.

- M15. Полиартроз.
  - M15.0. Первичный генерализованный (остео)артроз.
  - M15.1. Узлы Гебердена (с артропатией).
  - M15.2. Узлы Булгара (с артропатией).
  - M15.3. Вторичный множественный артроз (посттравматический полиартроз).
  - M15.4. Эрозивный (остео)артроз (подразумевается эрозивный остеоартрит суставов кистей).
  - M15.8. Другой полиартроз.

- M15.9. Полиартроз неуточненный.
- M16. Коксартроз [ОА тазобедренного сустава].
  - M16.0. Первичный коксартроз двусторонний.
  - M16.1. Другой первичный коксартроз (первичный коксартроз: односторонний).
  - M16.2. Коксартроз в результате дисплазии двусторонний.
  - M16.3. Другие диспластические коксартрозы (диспластический коксартроз: односторонний).
  - M16.4. Посттравматический коксартроз двусторонний.
  - M16.5. Другие посттравматические коксартрозы (посттравматический коксартроз: односторонний).
  - M16.6. Другие вторичные коксартрозы двусторонние.
  - M16.7. Другие вторичные коксартрозы (вторичный коксартроз: односторонний).
  - M16.9. Коксартроз неуточненный.
- M17. Гонартроз [ОА коленного сустава].
  - M17.0. Первичный гонартроз двусторонний.
  - M17.1. Другой первичный гонартроз (первичный гонартроз: односторонний).
  - M17.2. Посттравматический гонартроз двусторонний.
  - M17.3. Другие посттравматические гонартрозы (посттравматический гонартроз: односторонний).
  - M17.4. Другие вторичные гонартрозы двусторонние.
  - M17.5. Другие вторичные гонартрозы (вторичный гонартроз: односторонний).
  - M17.9. Гонартроз неуточненный.
- M18. Артроз первого запястно-пястного сустава.
  - M18.0. Первичный артроз первого запястно-пястного сустава двусторонний.
  - M18.1. Другие первичные артрозы первого запястно-пястного сустава (первичный артроз первого запястно-пястного сустава: односторонний).
  - M18.2. Посттравматический артроз первого запястно-пястного сустава двусторонний.
  - M18.3. Другие посттравматические артрозы первого запястно-пястного сустава (посттравматический артроз первого запястно-пястного сустава: односторонний).
  - M18.4. Другие вторичные артрозы первого запястно-пястного сустава двусторонние.
  - M18.5. Другие вторичные артрозы первого запястно-пястного сустава (вторичный артроз первого запястно-пястного сустава: односторонний).
  - M18.9. Артроз первого запястно-пястного сустава неуточненный.
- M19. Другие артрозы.
  - M19.0. Первичный артроз других суставов.
  - M19.1. Посттравматический артроз других суставов (посттравматический артроз).
  - M19.2. Вторичный артроз других суставов (вторичный артроз).

Источник KingMed.info

- M19.8. Другой уточненный артроз.

- M19.9. Артроз неуточненный.

#### 4.3. ДИАГНОСТИКА

Диагноз ОА до настоящего времени наиболее часто устанавливается на основании классификационных критериев ACR (Altman R. et al., 1986-1991), которые различаются в зависимости от преимущественной локализации ОА и подразумевают несколько вариантов в зависимости от проведенного обследования (только клиническое, либо лабораторное и/или рентгенологическое).

ОА коленного сустава (гонартроз)

Обязательный критерий - боль в коленном суставе. Для диагностики гонартроза необходимо сочетание его с одним из наборов критериев: *Клинические критерии (необходимы как минимум 3 из 6):*

- 1) возраст >50 лет;
- 2) утренняя скованность <30 мин;
- 3) крепитация в суставах;
- 4) болезненность при пальпации;
- 5) костные разрастания;
- 6) отсутствие гипертермии при пальпации. *Клинико-лабораторные критерии (необходимы как минимум 5 из 9):*

- 1) возраст >50 лет;
- 2) утренняя скованность <30 мин;
- 3) крепитация в суставах;
- 4) болезненность при пальпации;
- 5) костные разрастания;
- 6) отсутствие гипертермии при пальпации;
- 7) СОЭ <40 мм/ч (по Вестергрену);
- 8) ревматоидный фактор в сыворотке крови <1:40 (отрицательный);
- 9) синовиальная жидкость, характерная для ОА (прозрачная, вязкая или цитоз <2000/мм<sup>3</sup>).

*Клинико-рентгенологические критерии (необходимо как минимум 1 из 3):*

- 1) возраст >50 лет;
- 2) утренняя скованность <30 мин;
- 3) крепитация в суставах.

+ Остеофиты на рентгенограмме коленных суставов (*обязательный дополнительный критерий для этого набора критериев*). ОА кистей

*Клинические критерии (необходимы как минимум 3 из 4):*

- 1) боль или скованность в суставах кистей;



2) костные разрастания 2 и более суставов из 10 оцениваемых (2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы; 2-й и 3-й проксимальные межфаланговые суставы; 1-й запястно-пястный сустав обеих кистей);

3) менее 3 припухших пястно-фаланговых суставов;

4а) костные разрастания в 2 и более дистальных межфаланговых суставах; *или*

4б) деформация 1 и более суставов из 10 оцениваемых. ОА тазобедренного сустава (коксартроз)

#### *Клинические критерии:*

Обязательный критерий - боль в тазобедренном суставе. Диагноз обоснован, если боль сочетается с одним из вариантов клинической картины:

1) внутренняя ротация бедра  $<15^\circ$ , боль при внутренней ротации бедра, утренняя скованность в бедре не более 60 мин, возраст  $>50$  лет;

2) внутренняя ротация бедра  $<15^\circ$ , СОЭ не более 45 мм/ч по Вестергрену; если нет возможности оценить СОЭ, вместо нее можно учесть ограничение сгибания бедра  $115^\circ$ .

#### *Клинико-рентгенологические критерии:*

Обязательный критерий - боль в тазобедренном суставе. Боль должна сочетаться по крайней мере с 2 из 3 критериев: остеофиты (бедренные или ацетабулярные), сужение суставной щели (в верхнем, осевом и/или медиальном отделах) и СОЭ  $<20$  мм/ч (по Вестергрену).

### 4.4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

#### 4.4.1. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Физическая активность является ключевым моментом в ведении больных ОА, особенно на ранних стадиях болезни, поскольку может способствовать не только контролю над симптоматикой, но и остановить прогрессирование болезни. Рекомендации EULAR 2018 в отношении физической активности у больных артритом говорят о том, что физические упражнения должны быть частью стандартного лечения, назначаться медперсоналом в соответствии с планом, с учетом противопоказаний и особенностей больного, должны быть персонализированы и адаптированы под конкретный случай.

#### 4.4.2. ДИЕТА

Больным ОА с избыточной массой тела (индекс массы тела  $>25$  кг/м<sup>2</sup>) рекомендуется постепенное снижение массы тела (на 10% в течение 12 мес). В связи с этим показана, наряду с физическими упражнениями, сбалансированная низкокалорийная диета. Может быть полезно обогащение диеты полиненасыщенными жирными кислотами.

#### 4.4.3. АППАРАТНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

Среди аппаратных методов физиотерапии наиболее часто применяются методы магнитотерапии с использованием импульсных магнитных полей, электронейростимуляция, тепловые и холодные процедуры. Широко используются бальнеотерапия, гидротерапия. Уровень доказательности в отношении эффективности методов немедикаментозной терапии наиболее высок для лечебной физкультуры, обучающих программ, магнитотерапии с использованием импульсных магнитных полей, электронейростимуляции.

#### 4.4.4. ОРТЕЗИРОВАНИЕ

Ортезирование применяется для коррекции деформаций и нестабильности суставов (например, варусной деформации коленных суставов), обладает удовлетворительной симптоматической эффективностью и положительным влиянием на функцию, однако требует индивидуального подхода и хорошей комплаентности больного. Наиболее часто используются ортезы для коленных суставов, ортопедические стельки в сочетании с ортопедической обувью, ортопедические методы разгрузки суставов (ходьба с тростью и др.), тейпирование.

#### 4.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В далеко зашедших случаях ОА при наличии выраженного болевого синдрома, не поддающегося консервативной терапии, тяжелых деформаций суставов, нарушения опорной функции применяются эндопротезирование суставов, различные варианты костно-суставной пластики. Результаты хирургического лечения существенно зависят от массы тела пациента, сопутствующих заболеваний.

#### 4.5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

##### 4.5.1. СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Симптоматические медленно действующие препараты (СМДП) - термин соответствует англоязычному термину "Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis" (SYSADOA) - представляют собой препараты различного происхождения (ранее часто неточно назывались «хондропротекторами»), действие которых связано с постепенным подавлением катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА (см. табл. 4.1).

Основные особенности:

- СМДП обладают комплексным воздействием на хроническое воспаление и потенциально замедляют процесс дегенерации хряща при ОА.
- Эффект СМДП развивается медленно, от 3 до 6 мес (обычная продолжительность курса лечения) и более; при необходимости проводятся повторные курсы такой же длительности; опыт клинических исследований и клинической практики показывает, что менее длительные курсы не дают стойкого результата (несмотря на указания в некоторых инструкциях по применению на возможность более коротких курсов).
- СМДП могут сочетаться с НПВП и другими методами медикаментозной и немедикаментозной терапии ОА.
- Основные доказательства эффективности всех СМДП получены в отношении лекарственных форм для приема внутрь; относительно эффективности и преимуществ других лекарственных форм (для введения внутримышечно, внутрисуставно, а также применения местно/накожно) уровень доказательности существенно ниже.

Таблица 4.1. Симптоматические медленно действующие препараты для лечения остеоартрита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Хондроитина сульфат	<p>Внутрь: 500 мг 2–3 раза/день в течение 6 мес.</p> <p>Внутримышечно: 100–200 мг 1 раз/день, на курс 25–35 инъекций.</p> <p>Внутрисуставно: 1–5 внутрисуставных инъекций по 200 мг с перерывом 3 дня между введениями.</p> <p>Местно (накожно): мазь наносят на кожу над пораженным суставом 2–3 раза/день, втирая в течение 2–3 мин, на курс 2–3 нед</p>	<p>Внутрь: капсулы 250 и 500 мг.</p> <p>Внутримышечно и внутрисуставно: раствор для внутримышечного введения (ампулы и флаконы по 100 мг/мл — 1 и 2 мл); раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения (ампулы и флаконы по 100 мг/мл — 1 и 2 мл).</p> <p>Местно (накожно): мазь для наружного применения 5%</p>

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Повышенная чувствительность к хондроитина сульфату; склонность к кровотечениям; тромбозы; беременность и период лактации; возраст до 15 лет (внутрь) и до 18 лет (парентерально); при внутрисуставном введении дополнительно — наличие активных воспалительных или инфекционных процессов в суставе, наличие активного заболевания кожи или кожной инфекции в области предполагаемой инъекции; для мазевой формы — нарушение кожных покровов в области применения. С осторожностью: у пациентов, получающих антикоагулянты и дезагреганты в связи с возможностью усиления их действия</p>	<p>Клиническое наблюдение</p>

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Глюкозамин	<p>Внутрь: таблетки 750 мг 2 раза/день, порошок и таблетки модифицированного высвобождения — 1500 мг 1 раз/день в течение 6 нед и более (целесообразно не менее 3 мес).</p> <p>Внутримышечно: 400 мг 3 раза/нед на протяжении 4–6 нед.</p> <p>Местно (накожно): крем наносят на кожу над пораженным суставом 2–3 раза/день, на курс 3–4 нед</p>	<p>Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 750 мг; порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1500 мг; таблетки модифицированного высвобождения, покрытые пленочной оболочкой, 1500 мг.</p> <p>Внутримышечно: раствор для внутримышечного введения 400 мг/2 мл в комплекте с растворителем, ампулы; концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл — 2 мл, ампулы.</p> <p>Местно (накожно): крем для наружного применения 8%</p>
Диациреин	<p>50 мг 2 раза/день в течение ≥4 мес; при склонности к диарее — 50 мг 1 раз/день в течение первых 2–4 нед, далее 50 мг 2 раза/день</p>	<p>Внутрь: капсулы по 50 мг</p>
Неомыляемые соединения масла авокадо и соевых бобов	<p>1 капсула 1 раз/день в течение 6 мес</p>	<p>Внутрь: неомыляемые соединения масла авокадо 100 мг + неомыляемые соединения масла соевых бобов 200 мг (капсулы)</p>

Окончание табл. 4.1

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Индивидуальная повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; тяжелая хроническая почечная недостаточность; период беременности и лактации; детский возраст до 12 лет; для порошка дополнительно — фенилкетонурия (из-за содержания аспартама); для инъекционных форм дополнительно вследствие наличия лидокаина в составе препарата: нарушения сердечной проводимости и острая сердечная недостаточность; эпилептиформные судороги в анамнезе; тяжелые нарушения функций печени и почек. С осторожностью: пациентам с аллергией на морепродукты (креветки, моллюски), пациентам, соблюдающим контролируемую натриевую диету, при бронхиальной астме, сахарном диабете, с нарушением толерантности к глюкозе, с выраженной печеночной и почечной недостаточностью; для инъекционных форм дополнительно — пациентам с хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипотонией	Клиническое наблюдение
Индивидуальная непереносимость компонентов препарата или повышенная чувствительность к антрахиноновым препаратам (например, к слабительным средствам); дефицит и непереносимость лактозы; ВЗК; непроходимость или псевдообструкция кишечника; абдоминальный болевой синдром; заболевания печени, в том числе в анамнезе; тяжелое нарушение функции почек (КК <30 мл/мин); беременность и период лактации; возраст до 18 лет. С осторожностью: синдром раздраженной толстой кишки, КК 30–60 мл/мин, возраст >65 лет	Клиническое наблюдение
Повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность и период лактации; возраст до 18 лет	АЛТ, АСТ, $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, билирубин — 1 раз в 3–6 мес

Существуют комбинированные препараты, содержащие комбинации СМДП между собой и с НПВП. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы комбинированные препараты следующего состава:

- [глюкозамин + хондроитина сульфат](#) (капсулы);
- [глюкозамин + хондроитина сульфат + ибупрофен](#) (капсулы);
- [хондроитина сульфат + мелоксикам](#) (крем для наружного применения).

Способы применения и противопоказания определяются входящими в комбинацию препаратами. Терапевтическими дозами принято считать 1500 мг и более глюкозамина и 800 мг и более хондроитина сульфата в сутки.

#### 4.5.2. ПРЕПАРАТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Препараты гиалуроновой кислоты (ПГК) относятся к вискозозластичным соединениям, или препаратам для вискозосупплементации («viscosupplementation») - это группа препаратов, которые вводятся внутрисуставно с целью восстановления реологических (вязкоэластических) свойств синовиальной жидкости, тем самым снижая механическую нагрузку на структуры сустава, оказывая обезболивающее и противовоспалительное действие. Есть данные, что ПГК также оказывают определенное локальное иммуномодулирующее действие, улучшают гидратацию и влияют на биосинтез протеогликанов суставного хряща.

Основные особенности:

- Для лечения ОА (в основном крупных суставов) применяются ПГК (гиалуроната натрия, гиалуронана) с различной молекулярной массой. Поскольку все варианты гиалуроновой кислоты являются высокомолекулярными соединениями, это подразделение является условным. ПГК делятся на «низкомолекулярные» [500-1000 килодальтон (кДа)], «среднемолекулярные» (1000-1800 кДа) и «высокомолекулярные» (от 1800 до 6000 кДа). Чем выше молекулярный вес, тем более устойчив ПГК в полости сустава, поэтому курс лечения состоит из меньшего количества внутрисуставных инъекций. Кроме того, в некоторых вариантах ПГК молекула гиалуронана химически модифицирована с помощью поперечных связей (гилан - hylan), что теоретически дополнительно улучшает стабильность и вязко-эластические свойства.

- В Государственном реестре лекарственных средств (портал <https://grls.rosminzdrav.ru/>) представлены только «низкомолекулярные» ПГК.
- «Среднемолекулярные» и «высокомолекулярные» ПГК зарегистрированы в Российской Федерации как «медицинские изделия» («имплантат вязкоупругий стерильный для внутрисуставных инъекций») и, таким образом, формально не являются лекарственными средствами; тем не менее ПГК включены в клинические рекомендации, где рассматриваются в комплексе медикаментозной терапии.

При проведении рекомендованного курса инъекций сравнительные исследования показывают сопоставимые результаты для вариантов ПГК с различной молекулярной массой.

Применение ПГК может сочетаться с другими методами терапии ОА. В табл. 4.2 указана дозировка для введения в крупный сустав.

Таблица 4.2. Препараты гиалуроновой кислоты для лечения остеоартрита

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Гиалуроновая кислота, «низкомолекулярная» • препараты представлены в ГРПС	По 2 мл 1 раз/нед в течение 5 нед; повторные курсы 1 раз в 6 мес	Внутрисуставно: раствор для внутрисуставного введения 10 мг/мл — готовые шприцы 2,0 мл
Гиалуроновая кислота, «среднемолекулярная» препараты зарегистрированы как «медицинское изделие»	По 2 мл 1 раз/нед в течение 3 нед; повторные курсы 1 раз в 6 мес	Внутрисуставно: раствор для внутрисуставного введения 10 мг/мл — готовые шприцы 2,0 мл
Гиалуроновая кислота, «среднемолекулярная» со стабилизацией с помощью поперечных связей препараты зарегистрированы как «медицинское изделие»	По 3 мл 1 раз однократно; повторные курсы 1 раз в 6 мес	Внутрисуставно: раствор для внутрисуставного введения 60 мг/3 мл — готовые шприцы
Гиалуроновая кислота, «высокомолекулярная» со стабилизацией с помощью поперечных связей препараты зарегистрированы как «медицинское изделие»	По 2,25 мл 1 раз/нед в течение 3 нед	Внутрисуставно: раствор для внутрисуставного введения 8 мг/мл — готовые шприцы 2,25 мл

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Гиперчувствительность к препарату и его компонентам; беременность и кормление грудью; тяжелая патология печени; наличие инфекции или повреждения кожных покровов в области инъекции; возраст до 18 лет. С осторожностью — при наличии воспаления в суставе	Клиническое наблюдение
Гиперчувствительность к препарату и его компонентам; наличие инфекции или повреждения кожных покровов в области инъекции. С осторожностью — при наличии воспаления в суставе	Клиническое наблюдение
Гиперчувствительность к препарату и его компонентам; наличие инфекции или повреждения кожных покровов в области инъекции. С осторожностью — при наличии воспаления в суставе	Клиническое наблюдение
Гиперчувствительность к препарату и его компонентам; наличие инфекции или повреждения кожных покровов в области инъекции; наличие венозного или лимфатического стаза в конечности, воспаление в целевом суставе	Клиническое наблюдение



#### 4.5.3. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение и основные характеристики - см. раздел 1.5.4, основная информация дана в табл. 4.3.

Основные особенности:

- ГК при ОА применяются локально (внутрисуставно), в виде пролонгированных форм.
- Внутрисуставное введение ГК при ОА целесообразно проводить однократно при наличии синовита, в том числе перед введением ПГК; при необходимости повторного введения в один и тот же сустав ранее чем через 6 мес следует пересмотреть тактику ведения больного и/или причину рецидива синовита.

Таблица 4.3. Глюкокортикоидные препараты для лечения остеоартрита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Бетаметазон	Внутрисуставно: 1–2 мл — в крупные суставы, 0,5–1 мл — в средние суставы, 0,25–0,5 мл — в мелкие суставы однократно	Суспензия для инъекций 7 мг/мл — 1 мл
<b>Противопоказания</b>		<b>Мониторинг безопасности</b>
Системный микоз; инфекционный артрит; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; возраст до 3 лет; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к бетаметазону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности. Препарат нельзя вводить подкожно, внутривенно, эпидурально, интратекально		Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения бетаметазона
МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Триамцинолон	Внутрисуставно: 20–40 мг — в крупные суставы, 20 мг — в средние суставы, до 10 мг — в мелкие суставы однократно	Суспензия для инъекций 40 мг/мл — 1 мл

Окончание табл. 4.3

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Острые инфекции; «нестабильный» сустав; глюкокортикоид-индуцированная проксимальная миопатия в анамнезе; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; повышенная чувствительность к триамцинолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности, грудном вскармливании. Препарат не подходит для внутриглазного, подкожного, эпидурального, интратекального и внутривенного введения	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения триамцинолона

#### 4.5.4. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АНАЛЬГЕТИКИ

Определение и основные характеристики - см. раздел 1.5.5, основная информация дана в табл. 4.4.

Основные особенности:

- Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям, разработанным различными медицинскими сообществами, анальгетическую терапию при ОА целесообразно начинать с парацетамола, который обычно назначается в таблетках по 500 мг; другие лекарственные формы парацетамола, предназначенные для купирования острых болевых синдромов различного происхождения и/или применения в педиатрической практике, а также комбинированные препараты, содержащие в составе парацетамол, при ОА, как правило, не рекомендуются.

Таблица 4.4. Нестероидные противовоспалительные препараты, наиболее часто применяемые для лечения остеоартрита (остеоартроза)

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Парацетамол	500–1000 мг 1–4 раза/день, максимальная суточная доза — 3,0 г	Внутрь: таблетки 500 мг

- Системную терапию НПВП, как правило, формально рекомендовано использовать в качестве препаратов второй линии при недостаточной эффективности простых анальгетиков (парацетамол) и НПВП для местного применения (гели, мази, пластыри). В то же время в реальной практике, в связи с ограниченными возможностями для контроля болевого синдрома с помощью парацетамола, НПВП зачастую назначаются в качестве препаратов первого ряда в лечении ОА.
- Учитывая возрастной контингент больных ОА с широким спектром коморбидных состояний, при выборе конкретного НПВП следует особое внимание уделить наличию факторов риска нежелательных реакций со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.
- При ОА НПВП целесообразно применять в минимальных эффективных дозах в течение ограниченного времени: ≤1-2 нед для неселективных НПВП; ≤30 дней для ЦОГ-2 селективных НПВП.

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Повышенная чувствительность к парацетамолу; тяжелые заболевания печени и почек. С осторожностью: беременность, лактация, детский возраст до 6 лет, заболевание печени и почек легкой и средней тяжести, алкоголизм, алкогольное поражение печени, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, доброкачественная гипербилирубинемия (в том числе синдром Жильбера), вирусный гепатит, гиповолемия, дегидратация, кахексия, анорексия, булимия, пожилой возраст, совместное применение с НПВП, непрямыми антикоагулянтами	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 13 мес

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Диклофенак • неселективный ингибитор ЦОГ	Внутрь: 50 мг 2–3 раза/день, 100 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 75–150 мг/сут. Ректально: 100 мг/сут (внутримышечные и ректальные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)	Внутрь: таблетки 50 мг; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл 3,0 мл (75 мг). Ректально: суппозитории ректальные 50 и 100 мг

Продолжение табл. 4.4

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Гиперчувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; гиперкалиемия, состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; для ректальных форм — проктит, для ректальных и внутримышечных форм — детский возраст. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> , серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировки	Лекарственные формы и путь введения
Ацеклофенак • умеренный ингибитор ЦОГ	100 мг 2 раза в день; 200 мг (таблетки с модифицированным высвобождением) 1 раз в день; при почечной недостаточности рекомендована начальная доза 100 мг в день	Внутрь: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг; крем для наружного применения 1,5%

Продолжение табл. 4.4



Противопоказания/с осторожностью	Мониторинг безопасности
<p>Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона), желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (включая анамнез), гиперчувствительность к ацеклофенаку или компонентам препарата, тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени, нарушения кроветворения и коагуляции, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, тяжелая сердечная недостаточность II–IV класса по NYHA, ИБС, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга, состояние после АКШ, беременность и лактация, детский возраст до 18 лет, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, фенилкетонурия.</p> <p><b>Применять с осторожностью</b> при хронической сердечной недостаточности, ИБС, артериальной гипертензии, снижении объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательствах), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30–60 мл/мин), печеночная недостаточность, заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, болезнь Крона и язвенный колит в анамнезе, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, диспепсия, инфекция <i>Helicobacter pylori</i>, сахарный диабет, дислипидемия, пожилой возраст, курение, длительное применение НПВП, прием системных ГК, антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, диуретиков, алкоголизм, гематологические заболевания, тяжелые соматические заболевания, системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, порфирия, ветряная оспа. Следует учитывать возможные негативные лекарственные взаимодействия со следующими препаратами, применяющимися для лечения ревматических заболеваний: метотрексат, циклоспорин, такролимус</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинина 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

Аэртал® оригинальный [ацеклофенак](#) от компании «Гедеон Рихтер»

[Ацеклофенак](#) - препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2, занимает удачную позицию между нНПВП и коксибами, что делает его использование целесообразным при большинстве РЗ. Клинические испытания и эпидемиологические исследования показывают, что препарат обладает благоприятной переносимостью как в отношении ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы. Важным достоинством ацеклофенака является высокая биодоступность - после перорального приема он практически полностью всасывается, а пиковая концентрация в плазме наступает уже через 1-3 ч (в среднем 1,8 ч). Препарат метаболизируется в печени, при этом его главный метаболит - 4-гидроксиа-цеклофенак, обладающий анальгетическим и противовоспалительным потенциалом. Элиминация ацеклофенака происходит быстро, в среднем уже через 4 ч половина препарата покидает организм, причем 70-80% его экскретируется с мочой, а примерно 20% попадает в кал. В синовиальной жидкости создается концентрация препарата, составляющая до 60% соответствующей концентрации в плазме. Кроме основного фармакологического эффекта (блокады ЦОГ2), [ацеклофенак](#) оказывает влияние на синтез важнейших цитокинов, таких как интерлейкин 1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) Кроме того, он подавляет процесс ИЛ-1-ассоциированной активации металлопротеиназ, что является одной из причин положительного воздействия ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. Многочисленные рандомизированные 2-6-месячные и единичные 12-месячные клинические исследования показали, что Аэртал® эффективен как анальгетический и противовоспалительный препарат не только при ревматических заболеваниях, но и при болях, связанных с другими причинами (например, травма, зубная боль). На основании инструкции по медицинскому применению Аэртал® не имеет ограничения по продолжительности приема. Это актуально в терапии пациентов с РЗ, которые зачастую носят хронический характер и требуют более длительного приема НПВП.

Таким образом, Аэртал® ([ацеклофенак](#)) является качественным препаратом, обладающим сбалансированным сочетанием анальгетического, противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости. Это универсальный анальгетик, который можно применять как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических РЗ.

1. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain // Exp. Opin. Pharmacother. 2004. Vol. 5, N 6. P. 1347-1357.
2. Saraf S. Aceclofenac: A Potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug in Latest Reviews // Latest Rev. 2006. Vol. 4, N 3.
3. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина» // Современная ревматология. 2013. № 2. С. 88-94.

Данный материал предоставлен на правах рекламы

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Напроксен • неселективный ингибитор ЦОГ	250 мг 2–3 раза/день; 500 мг 2 раза/день; 275 мг 2–3 раза/день; 550 мг 1–2 раза/день	Внутрь: таблетки 250 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 550 мг

Продолжение табл. 4.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Повышенная чувствительность к напроксену; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); период проведения АКШ; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона); цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза; выраженная почечная недостаточность (КК <30 мл/мин), в том числе подтвержденная гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; угнетение костномозгового кроветворения; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский возраст до 12 лет. С осторожностью: при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, КК 30–60 мл/мин, наличии анамнестических данных о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> , длительном применении НПВП, тяжелых соматических заболеваниях, проведении сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), ГК для приема внутрь (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), курении, частом употреблении алкоголя, пациентам пожилого возраста, в детском и подростковом возрасте до 16 лет	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь



МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Ибупрофен • неселективный ингибитор ЦОГ	200–400 мг 3–4 раза/день	Внутрь таблетки по 200–400 мг

Продолжение табл. 4.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Гиперчувствительность к ибупрофену или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК <30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, СКВ и СЗСТ, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Кетопрофен • неселективный ингибитор ЦОГ	Внутрь: 50 мг 2–3 раза/день; 100 мг 1–2 раза/день; 150 мг 1 раз/день. Ректально: 100 мг 1–2 раза/сут. Внутримышечно: 100 мг 1–2 раза/сут. Внутривенно: 100 мг 1–2 раза/сут (парентеральные и ректальные формы при лечении хронического артрита не имеют существенных преимуществ перед формами для приема per os, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)	Внутрь: таблетки 25–50 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; таблетки с модифицированным высвобождением 150 мг. Ректально: суппозитории ректальные 100 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл; 2 мл. ампулы

Продолжение табл. 4.4

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Повышенная чувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам, тиапрофеновой кислоте или другим НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; язвенный колит, болезнь Крона; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; тяжелая печеночная недостаточность; активное заболевание печени; тяжелая почечная недостаточность (КК &lt;30 мл/мин); прогрессирующие заболевания почек; декомпенсированная сердечная недостаточность; послеоперационный период после АКШ; желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение); дивертикулит; воспалительные заболевания кишечника; подтвержденная гиперкалиемия; хроническая диспепсия; детский возраст до 15 лет; III триместр беременности; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой). С осторожностью: при бронхиальной астме в анамнезе, клинически выраженных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваниях и заболеваниях периферических артерий, дислипидемии, прогрессирующих заболеваниях печени, печеночной недостаточности, гипербилирубинемии, алкогольном циррозе печени, почечной недостаточности (КК 30–60 мл/мин), хронической сердечной недостаточности, АГ, заболеваниях крови, дегидратации, сахарном диабете, данных анамнеза о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, при тяжелых соматических заболеваниях, курении, сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота), пероральными ГК (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, сертралин), длительном применении НПВП, пациентам пожилого возраста (в том числе принимающим диуретики), пациентам с уменьшенным ОЦК</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечноvascularной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Мелоксикам • умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2</p>	<p>Внутрь: 7,5–15 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 7,5–15 мг 1 раз/день (внутримышечные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)</p>	<p>Внутрь: таблетки 7,5 и 15 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного применения 15 мг/1,5 мл</p>

Продолжение табл. 4.4

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Гиперчувствительность к мелоксикаму или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; выраженная сердечная недостаточность; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; непереносимость лактозы; беременность и грудное вскармливание; для внутримышечных форм — детский возраст. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя, в пожилом возрасте</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечноvascularной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Нимесулид • умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2	100 мг 2 раза/день	Внутрь: таблетки 100 мг

Продолжение табл. 4.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гепатотоксичность нимесулида в анамнезе; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; декомпенсированная сердечная недостаточность; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Целекоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2	100–200 мг 1–2 раза/день; 400 мг 1 раз/день	Внутрь: капсулы 100, 200 и 400 мг

Продолжение табл. 4.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к целекоксибу или другим компонентам препарата, к сульфонидам; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; ИБС; цереброваскулярные заболевания; геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; выраженные заболевания периферических сосудов; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; возраст до 18 лет.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов CYP2C9, курении, алкоголизме</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Эторикоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2	60–90 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30, 60, 90 и 120 мг

Окончание табл. 4.4

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к эторикоксибу или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени (сывороточный альбумин &lt;25 г/л или &gt;10 баллов по шкале Чайлд–Пью); сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; неконтролируемая АГ с АД более 140/90 мм рт.ст.; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; детский возраст до 16 лет.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, ИБС, ХСН, сахарном диабете, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), при параллельном применении ингибиторов АПФ, диуретиков, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови. АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес.</p> <p>При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно.</p> <p>При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

#### 4.5.5. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

В случае выраженного, не купируемого другими средствами болевого синдрома могут назначаться более мощные анальгетики ([трамадол](#)). При возникновении нейропатической боли могут применяться противозепилептические средства ([прегабалин](#), [габапентин](#)). ОА ассоциирован с коморбидностью и мультиморбидностью, поэтому в конкретных клинических ситуациях могут применяться медикаментозные препараты разных групп, наиболее часто: антиостеопоретические средства, препараты для лечения нарушений липидного обмена (ста-тины и пр.), антигипертензивные препараты, антиагреганты и антикоагулянты, противодиабетические средства и др. При выборе индивидуальной стратегии лечения для конкретного пациента необходимо учитывать соответствующие лекарственные взаимодействия.

#### 4.5.6. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Среди большого количества различных клинических рекомендаций наиболее широко применяются рекомендации и алгоритм ведения больных ОА Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases - ESCEO). Последняя версия данных рекомендаций включает основной принцип: «Строго рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических методов терапии» и основной набор мероприятий:

- информация/образование пациента;
- снижение веса, если он избыточен;



Источник KingMed.info

- программа упражнений (аэробные, силовые, на сопротивление). Далее предлагается пошаговая стратегия.
- Шаг 1. При появлении и сохранении симптоматики ОА: хроническое применение СМДП (глюкозамина и/или хондроитина сульфата) ± парацетамол по требованию; местные НПВП, направление к физиотерапевту для дополнительного контроля симптоматики и коррекции подвывихов/деформаций.
- Шаг 2. Расширенное фармакологическое лечение при персистенции симптоматики/тяжелой симптоматике: прерывистое или длительное применение НПВП внутрь (при нормальном риске со стороны ЖКТ - неселективные НПВП ± ИПП, ЦОГ-2 селективные НПВП; при повышенном риске со стороны ЖКТ - предпочтительно ЦОГ-2 селективные НПВП (целекоксиб) с ИПП; при повышенном сердечно-сосудистом риске - ограничить использование любых НПВП, длительность лечения: <30 дней для целекоксиба, <7 дней для неселективных НПВП; при повышенном риске почечных осложнений - избегать любых НПВП; внутрисуставно гиалуронат, глюкокортикоиды.
- Шаг 3. Последние попытки фармакотерапии - короткие курсы слабых опиоидов, дулоксетин.
- Шаг 4. Эндопротезирование; опиоиды.

В связи с существующими ограничениями рекомендации по применению опиатов в нашей стране при ОА применяются редко.

#### 4.6. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Первичная профилактика основана на поддержании нормальной массы тела, избегании травм суставов, ограничении нагрузки на нижние конечности (подъем тяжестей, ходьба по лестнице и пр.), тренировке четырехглавой мышцы бедра и других групп мышц; коррекции нарушений биомеханики путем применения супинаторов, ортезов и т.д.

Вторичная профилактика направлена на предотвращение прогрессирования ОА и отдаление перспективы эндопротезирования:

- нормализация массы тела;
- соблюдение режима труда и отдыха, отсутствие физических перегрузок;
- регулярные занятия ЛФК, коррекция биомеханических нарушений ортезами.



## Глава 5 СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) - это системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся выработкой аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, что приводит к образованию и отложению иммунных комплексов, иммуновоспалительному повреждению тканей, и характеризующееся широким спектром клинических проявлений с поражением любых органов и систем.

### 5.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

- СКВ развивается преимущественно в молодом возрасте (но может поражать и людей старших возрастных групп), чаще у женщин, хотя мужской пол ассоциирован с более серьезными исходами болезни.
- Клиническая картина СКВ весьма разнообразна по спектру пораженных органов и течению заболевания, при этом выделяют наиболее прогностически неблагоприятные варианты: волчаночный нефрит (ВН), или люпус-нефрит, и волчаночное поражение ЦНС (нейролюпус). Кожно-суставной вариант СКВ с соответствующим преимущественным органом поражения считается более благоприятным в плане прогноза. При СКВ возможно развитие антифосфолипидного синдрома (АФС), что требует длительного применения антикоагулянтов.
- Синдром, имеющий сходные клинические и лабораторные проявления с идиопатической СКВ, может быть индуцирован различными лекарственными препаратами, провоцирующими аутоиммунные реакции. Известно примерно о 100 подобных лекарственных средствах самых разных групп, к которым относятся [прокаионамид](#), [гидралазин](#), [хинидин](#), [каптоприл](#), [аллопуринол](#), антибактериальные препараты, ГИБП (в частности, ингибиторы ФНО- $\alpha$ ) и др. В этом случае говорится о лекарственной волчанке, или лекарственной СКВ, диагноз верифицируется на основании хронологической связи с применением конкретного лекарственного препарата и при наличии клинических и лабораторных признаков, характерных для СКВ. В плане ведения больных при лекарственной СКВ первоочередным мероприятием является отмена предполагаемого этиологического фактора (препарата). Но в ряде случаев лекарственное средство может послужить триггерным фактором развития идиопатической СКВ, поэтому при наличии активного воспалительного процесса подходы к лечению лекарственной СКВ в целом должны быть аналогичны лечению идиопатической СКВ.

### 5.2. ШИФРЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

- М32. Системная красная волчанка.
  - М32.0. Лекарственная системная красная волчанка.
  - М32.1. Системная красная волчанка с поражением других органов или систем - болезнь Либмана-Сакса (I39), перикардит при системной красной волчанке (I32.8), системная красная волчанка с поражением почек (N08.5, N16.4), поражением легких (J99.1).
  - М32.8. Другие формы системной красной волчанки (*используется для кодирования случаев СКВ, которые не соответствуют приведенным выше шифрам*).
  - М32.9. Системная красная волчанка неуточненная.

### 5.3. ДИАГНОСТИКА

Диагноз СКВ устанавливается на основании клинической картины (типично сочетание лихорадки, сыпи на лице, неэрозивного полиартрита, серозита, цитопении, нефрита, различных вариантов нейропсихиатрических проявлений) и иммунологических

нарушений, при этом наличие антинуклеарных антител считается обязательным. Учитывая большое количество вариантов дебюта СКВ с самыми различными комбинациями клинических синдромов, для верификации диагноза целесообразно использование классификационных критериев ACR/EULAR 2019 (табл. 5.1).

Основной классификационный критерий - антинуклеарный фактор (АНФ) в титре  $\geq 1:80$  на культуре клеток HEp-2 или эквивалентный положительный тест. Если этот критерий отсутствует, пациента нельзя классифицировать как имеющего СКВ. Если основной критерий присутствует, необходимо оценить в баллах дополнительные критерии в соответствии с табл. 5.1.

Таблица 5.1. Классификационные критерии ACR/EULAR 2019 для системной красной волчанки

Критерии	Баллы
<i>Клинические домены и критерии</i>	
Конституциональные критерии: – лихорадка ( $>38,3$ °C)	2
Поражения кожи: – нерубцовая алопеция; – язвы в ротовой полости; – подострая кожная <i>ИЛИ</i> дискоидная волчанка; – острая кожная волчанка	2 2 4 6

Продолжение табл. 5.1

Критерии	Баллы
Артрит: – синовит, характеризующийся припухлостью суставов или выпотом с поражением $\geq 2$ суставов <i>ИЛИ</i> болезненность двух и более суставов и утренняя скованность $\geq 30$ мин	6
Нейропсихические проявления: – делирий; – психоз; – судороги	2 3 5
Серозиты: – плевральный или перикардальный выпот; – острый перикардит	5 6
Гематологические проявления: – лейкопения ( $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ ); – тромбоцитопения ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ ); – аутоиммунный гемолиз	3 4 4
Почечные проявления: – протеинурия $>0,5$ г/24 ч; – люпус-нефрит при биопсии почки, класс II или V; – люпус-нефрит при биопсии почки, класс III или IV	4 8 10
<i>Иммунологические домены и критерии</i>	
Антитела к фосфолипидам: – антикардиолипиновые антитела, или анти- $\beta 2\text{GP1}$ , или волчаночный антикоагулянт	2

Окончание табл. 5.1

Критерии	Баллы
Компоненты комплемента: – низкий уровень C3 <i>ИЛИ</i> C4; – низкий уровень C3 <i>И</i> C4	3 4
Высокоспецифичные антитела: – антитела к двуспиральной ДНК <i>ИЛИ</i> — Анти-Smith-антитела	6

Дополнительные пункты:

- не надо принимать во внимание критерии, если более вероятна иная, отличная от СКВ, трактовка симптомов;
- если критерий был зафиксирован по крайней мере один раз, то этого достаточно;
- требуется по крайней мере один клинический критерий;
- критерии не обязательно должны присутствовать одновременно;
- при оценке каждого домена показателей суммироваться должен показатель только с наивысшим значением.

Диагноз СКВ может считаться обоснованным при наличии основного классификационного критерия и значении суммы других критериев 10 или более баллов. Суммируются максимальные значения в каждом из 7 клинических и 3 иммунологических доменов.

## 5.4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### 5.4.1. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

В период высокой активности болезни может быть полезна индивидуализированная ЛФК с учетом тяжести состояния пациента (например, дыхательная гимнастика). В период низкой активности или ремиссии болезни могут быть рекомендованы общеукрепляющие физические упражнения, в том числе аэробные. Дозированные физические упражнения, особенно групповые, могут быть полезны у больных СКВ с мышечно-скелетными, неврологическими и нейропсихиатрическими (депрессия и пр.) проявлениями.

### 5.4.2. ДИЕТА

В период высокой активности болезни подавляющее большинство пациентов получает высокие дозы ГК, что закономерно приводит к нежелательной реакции (НР) на лекарственный препарат - кушингоиду, задержке жидкости, возможному развитию сахарного диабета и остеопороза. В связи с этим необходимо соблюдение диеты с ограничением калорийности, легкоусвояемых углеводов, поваренной соли, обогащенной кальцием. При развитии ВН и хронической почечной недостаточности может потребоваться более калорийная диета, обогащенная калием. В периоде вне обострения при длительной поддерживающей терапии ГК целесообразна диета, обогащенная кальцием и витамином D. Есть данные о возможном позитивном эффекте диеты, обогащенной витамином А и полиненасыщенными жирными кислотами, однако уровень доказательности низок.

### 5.4.3. АППАРАТНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

На этапе высокой активности не проводится. В период низкой активности электромиостимуляция, магнитотерапия с применением импульсного магнитного поля имеют определенное значение при реабилитации пациентов со стойкими неврологическими расстройствами вследствие волчаночного поражения ЦНС.

### 5.4.4. ОРТЕЗИРОВАНИЕ

Применяется для коррекции деформаций суставов вследствие некоторых осложнений СКВ [хронического артрита (синдром Жакку), аваскулярных некрозов костей, для стабилизации позвоночника при остеопоретических деформациях позвонков], требует индивидуального подхода и хорошей комплаентности больного.

### 5.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При наличии тяжелых, вызывающих серьезные функциональные нарушения повреждений суставов (контрактуры, асептические некрозы) при СКВ могут

применяться эндо-протезирование суставов, различные варианты костно-суставной пластики. Хирургическое лечение оптимально проводить с учетом возможных рисков вследствие системного поражения органов, после достижения низкой активности или ремиссии СКВ на фоне минимальной дозы ГК; иммуносупрессивная терапия может временно прерываться в периопе-рационном периоде и возобновляться в дальнейшем.

## 5.5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### 5.5.1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ/СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммуносупрессивная терапия синтетическими препаратами является одним из важнейших компонентов лечения СКВ. Большинство из них применяются также при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях, относясь к категории сБПВП (определение см. в разделе 1.5.1).

Основные особенности:

- Синтетические иммуносупрессоры назначаются, как правило, в сочетании с ГК, могут комбинироваться с ГИБП и препаратами других групп.
- Иммуносупрессоры могут назначаться в определенной последовательности. Так, на фоне высокой активности болезни для индукционной терапии часто используется [циклофосфамид](#), с переходом на поддерживающую терапию азатиоприном или другим препаратом из этой группы.
- Большинство сБПВП/иммуносупрессоров требуют регулярного клинико-лабораторного мониторинга безопасности.
- [Микофенолата мофетил](#), который входит в клинические рекомендации по лечению СКВ, не имеет официальной регистрации показаний при этом заболевании (отмечено в табл. 5.2, информация о режиме дозирования приводится на основании существующих рекомендаций, опубликованных данных и практического опыта).

Таблица 5.2. Синтетические иммуносупрессивные препараты для лечения системной красной волчанки

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Гидроксихлорохин	200–400 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки по 200 мг
Циклофосфамид	Внутривенно капельно: 500–1000 мг 1 раз/мес в течение 6 мес; 500 мг 1 раз в 2 нед в течение 3 мес; режим дозирования может быть индивидуализирован в конкретных клинических случаях	Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флаконы 500, 1000 мг



	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Ретинопатия; детский возраст до 6 лет; беременность; непереносимость лактозы; гиперчувствительность к производным 4-аминохинолина	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес; определение остроты зрения, осмотр глазного дна, оценка цветового зрения и полей зрения — 1 раз в 6 мес
	Повышенная чувствительность к препарату или компонентам лекарственной формы (например, маннитол); кахексия; выраженное угнетение костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); сердечная недостаточность; активные инфекции; цистит; задержка мочеиспускания; беременность и лактация. С осторожностью: при тяжелых заболеваниях печени и/или почек, подагре, адrenaлэктомии, нефроуролитиазе. После применения требуется употребление пациентом достаточного количества жидкости для форсирования диуреза. Не рекомендуется использовать грейпфруты и грейпфрутовый сок (снижение эффективности)	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин, общий анализ мочи — перед каждым введением, затем те же тесты на другой день после введения и через 5–7 дней. При развитии острой/обострении хронической инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Микофенолата мосуфетил <i>Препарат официально не зарегистрирован для лечения СКВ, назначается по решению консилиума/врачебной комиссии</i>	Начальная доза: 500 мг 2 раза/день, через 2 нед возможно повышение до полной дозы 1000–1500 мг 2 раза/день (2000–3000 мг/сут)	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг; капсулы 250 мг
Азатиоприн	50 мг 2–3 раза/день	Внутрь: таблетки по 50 мг

Продолжение табл. 5.2

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша–Нихана и Келли–Зигмиллера; одновременный прием с азатиоприном; детский возраст до 14 лет; беременность и период лактации. С осторожностью: заболевания ЖКТ (в фазе обострения), одновременный прием с такролимусом, сиролимусом, с препаратами, влияющими на печеночно-кишечный цикл (колестирамин, севеламер, антибиотики), и глюкоронирование (изавуконазол, телмисартан)	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления
	Активные инфекции; выраженные изменения функции почек и печени, гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия), беременность; кормление грудью; повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина — еженедельно в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз в месяц. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления



МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Метотрексат	Начальная доза: 7,5–10 мг/нед, с постепенным повышением до 20–30 мг в нед (максимально переносимая доза в указанных пределах)	Внутрь: таблетки 2,5 и 5 мг. Подкожно: в виде готовых шприцев в дозировках от 7,5 до 30 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для инъекций (ампулы и флаконы по 10 мг)
Циклоспорин	Внутрь: 5 мг/кг массы тела в сут у взрослых, 6 мг/кг массы тела в сут у детей; при нарушении функции почек доза не должна превышать 2,5 мг/кг массы тела	Внутрь: капсулы мягкие 10, 25, 50, 100 мг; капсулы 25, 50, 100 мг; раствор для приема внутрь 100 мг/1 мл; флаконы 50 мл в комплекте с мерным шприцем и канюлей

Окончание табл. 5.2

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Активные инфекции; выраженные изменения функции почек (КК <60 мл/мин) и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); язвенное поражение ЖКТ в активной фазе; гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата; вакцинация живыми вакцинами; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при сахарном диабете, ожирении, заболеваниях легких, в детском и пожилом возрасте	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз в месяц. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Для повышения безопасности лечения рекомендуется назначать фолиевую кислоту внутрь в дозе 1–5 мг в сутки (в дни, когда пациент не получает метотрексат)
Повышенная чувствительность к циклоспорину или любому другому компоненту препарата; нарушение функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом и концентрацией креатинина в плазме крови не более 200 мкмоль/л у взрослых и 140 мкмоль/л у детей); неконтролируемая АГ; инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии; злокачественные новообразования; возраст до 18 лет, за исключением нефротического синдрома. С осторожностью: у пациентов в возрасте ≥65 лет, пациентов с гиперкалиемией и гиперурикемией, заболеваниями печени, болезнью Бехчета с неврологическими проявлениями, черепно-мозговой травмой или заболеваниями головного мозга, эпилепсией, алкоголизмом	Контроль АД. Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин, электролиты — до начала и через 2 нед после начала лечения, липиды крови — до начала и через 1 месяц после начала лечения, далее ежемесячно

## 5.5.2. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.2.

Основные особенности:

- В России для лечения СКВ официально зарегистрирован только один препарат - белимумаб. Он назначается для снижения активности заболевания и достижения «стероид-сберегающего» эффекта у взрослых пациентов, получающих стандартную терапию, с активной СКВ с наличием аутоантител, с преимущественным поражением кожи, слизистых, суставов, без активного ВН и тяжелого поражения ЦНС; лечение может продолжаться неопределенно долго.

Таблица 5.3. Генно-инженерные биологические препараты для лечения системной красной волчанки

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
<p>Белимумаб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ингибитор стимулятора В-лимфоцитов (BLyS, BAFF)</li> </ul>	<p>Внутривенно: капельно в течение 1 ч в дозе 10 мг/кг массы тела в 0, 14 и 28-й дни лечения, в дальнейшем 1 раз каждые 4 нед</p>	<p>Внутривенно: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий во флаконах по 120 и 400 мг</p>

- **Ритуксимаб** не имеет официальной регистрации показаний при СКВ (отмечено в табл. 5.3, информация о режиме дозирования приводится на основании существующих рекомендаций, опубликованных данных и практического опыта), но при этом включен в российские и международные клинические рекомендации. Он, как правило, назначается курсами после неуспеха терапии активного ВН и активного тяжелого поражения ЦНС синтетическими иммуносупрессорами и подавляющей дозой комбинации с ГК.
- ГИБП при СКВ могут сочетаться с ГК и (при одновременном или последовательном назначении) с синтетическими иммуносупрессорами; не рекомендуется одновременное назначение ГИБП и циклофосфида.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к белимумабу или одному из компонентов препарата; возраст до 18 лет; активные формы инфекционных, иммунодефицитных и опухолевых заболеваний; беременность и лактация. С осторожностью: тяжелое активное волчаночное поражение ЦНС, почек; ВИЧ-инфекция; гипогаммаглобулинемия (IgG &lt;400 мг/мл); дефицит IgA (IgA &lt;10 мг/мл); пересадка крупного органа, гемопоэтических стволовых клеток, костного мозга или почек (в анамнезе)</p>	<p>Клиническое наблюдение. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес</p>

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
<p>Ритуксимаб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>анти-В-лимфоцитарный препарат</li> <li>есть биоаналоги</li> </ul> <p><i>Препарат официально не зарегистрирован для лечения СКВ, назначается по решению консилиума/врачебной комиссии</i></p>	<p>Препарат обычно применяют в 2 вариантах дозирования:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) цикл терапии состоит из 2 введений: 1000 мг в 1-й день лечения, затем 1000 мг через 2 нед;</li> <li>2) цикл терапии состоит из 4 еженедельных введений по 500 мг. Циклы терапии повторяются каждые 6 мес</li> </ol>	<p>Флаконы по 500, 300 и 100 мг.</p> <p>Внутривенно: капельно через инфузионный насос в разведении 4 мг/мл со скоростью 50 мг/ч с постепенным повышением до 600 мг/ч (повторные инфузии). Перед инфузией требуется премедикация анальгетиками/антипиретиками, антигистаминными препаратами, метилпреднизолоном внутривенно 100 мг.</p> <p>Препарат целесообразно назначать в комбинации с метотрексатом или другими иммуносупрессорами</p>

Окончание табл. 5.3

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Острые инфекции; выраженный первичный и вторичный иммунодефицит; гиперчувствительность к препарату и его компонентам, к мышечным белкам; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при хронических инфекциях, дыхательной недостаточности, нейтропении <1,5 тыс./мкл, тромбоцитопении <75 тыс./мкл	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес, уровень IgG — перед каждым введением. При развитии инфекции запланированный цикл терапии переносится до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

### 5.5.3. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.4, основная информация дана в табл.

#### 5.4. Основные особенности:

- ГК занимают чрезвычайно важное место в лечении СКВ, при средней и высокой активности болезни их назначение является обязательным.
- ГК могут назначаться в сочетании с препаратами из групп синтетических иммуносупрессоров, ГИБП.
- При СКВ ГК назначаются в виде: пульс-терапии метилпреднизолоном; подавляющих доз ГК внутрь; средних доз ГК внутрь; поддерживающих доз ГК внутрь.
- При назначении ГК внутрь вся доза или наибольшая часть при высоких и средних дозировках должна назначаться в ранние утренние часы (≈06:00); назначение ГК обязательно должно сочетаться с профилактикой остеопороза, при высоких дозах - с назначением ингибиторов протонной помпы (ИПП).
- Пульс-терапия метилпреднизолоном назначается при высокой активности СКВ обычно в стационарных условиях и проводится в дозировках 500-1000 мг в сутки внутривенно капельно в течение 3 последовательных дней; в конкретных клинических случаях продолжительность курса пульс-терапии может уменьшаться до 1-2 дней и повторяться при необходимости.
- Подавляющие дозы ГК внутрь назначаются при высокой активности СКВ по 0,5-1 мг/кг массы тела в пересчете на преднизолон (конкретная дозировка избирается в зависимости от активности болезни у конкретного пациента), при этом доза разбивается на 3-4 приема; продолжительность лечения подавляющей дозой ГК, как правило, составляет от 1 до 3 мес; после достижения стабильного клинического эффекта начинают постепенное снижение дозы в темпе 1-2 мг в неделю до дозы, составляющей половину от первоначальной (20-30 мг в сут), далее в темпе 1 мг в 2 нед вплоть до достижения уровня поддерживающих доз; скорость снижения может изменяться в конкретных случаях в зависимости от стабильности ответа на терапию, переносимости, коморбидности и пр.
- Средние дозы ГК внутрь (10-30 мг в день в пересчете на преднизолон в 1-2 приема) назначают при СКВ с невысокой активностью и без серьезного поражения жизненно важных органов; по достижении клинического эффекта необходимо постепенное снижение дозы до поддерживающей.
- Поддерживающие дозы ГК (≤7,5 мг в день в пересчете на преднизолон в 1 прием) при СКВ применяются неограниченно долго (зачастую годами), в зависимости от конкретной ситуации.

Таблица 5.4. Глюкокортикоидные препараты для лечения системной красной волчанки

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Преднизолон	Внутрь: подавляющие дозы — 0,5–1 мг/кг массы тела в сут в 3–4 приема (обычно 40–60 мг/сут); средние дозы — 10–30 мг в день в 1–2 приема; поддерживающие дозы — ≤7,5 мг/день в 1 прием	Внутрь: таблетки 5 мг
Метилпреднизолон	Внутрь: подавляющие дозы — 0,5–1 мг/кг массы тела в сут в 3–4 приема (обычно 32–48 мг/сут); средние дозы — 8–24 мг в день в 1–2 приема; поддерживающие дозы — ≤6 мг/день в 1 прием. Внутривенно: капельно 500–1000 мг/сут в течение 1–3 дней	Внутрь: таблетки 4 мг. Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Системный микоз; герпетическое поражение глаз; острый инфаркт миокарда; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к преднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, тиреотоксикозе, гипотиреозе, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения преднизолона
Системный микоз; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к метилпреднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови; частота зависит от схемы применения метилпреднизолона. Контроль гликемии — не реже чем 1 раз в 3 мес

#### 5.5.4. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.5, основная информация дана в табл.

5.5. Основные особенности:

- НПВП при СКВ используются нечасто в качестве симптоматических препаратов при артралгиях, миалгиях, как правило, короткими курсами (≤2 нед), при вариантах с преимущественным поражением суставов лечение может продолжаться дольше.

Таблица 5.5. Нестероидные противовоспалительные препараты, наиболее часто применяемые для лечения системной красной волчанки



МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Парацетамол	500–1000 мг 1–4 раза в день, максимальная суточная доза — 3,0 г	Внутрь: таблетки 500 мг
Диклофенак • неселективный ингибитор ЦОГ	Внутрь: 50 мг 2–3 раза/день, 100 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 75–150 мг/сут. Ректально: 100 мг/сут (внутримышечные и ректальные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)	Внутрь: таблетки 50 мг; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл 3,0 мл (75 мг). Ректально: суппозитории ректальные 50 и 100 мг

Поскольку НПВП обладают потенциальной нефротоксичностью и нейротоксичностью, назначение этих препаратов нежелательно при ВН и волчаночном поражении ЦНС.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Повышенная чувствительность к парацетамолу; тяжелые заболевания печени и почек. С осторожностью: беременность, лактация, детский возраст до 6 лет, заболевания печени и почек легкой и средней тяжести, алкоголизм, алкогольное поражение печени, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, доброкачественная гипербилирубинемия (в том числе синдром Жильбера), вирусный гепатит, гиповолемия, дегидратация, кахексия, анорексия, булимия, пожилой возраст, совместное применение с НПВП, непрямыми антикоагулянтами	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес
Гиперчувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК <15 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; для ректальных форм — проктит, для ректальных и внутримышечных форм — детский возраст. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> , серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировки	Лекарственные формы и путь введения
Ацеклофенак • умеренный ингибитор ЦОГ	100 мг 2 раза в день; 200 мг (таблетки с модифицированным высвобождением) 1 раз в день; при почечной недостаточности рекомендована начальная доза 100 мг в день	Внутрь: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг; крем для наружного применения 1,5%



Продолжение табл. 5.5

Противопоказания/с осторожностью	Мониторинг безопасности
<p>Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона), желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (включая анамнез), гиперчувствительность к ацеклофенаку или компонентам препарата, тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени, нарушения кровотечения и коагуляции, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, тяжелая сердечная недостаточность II–IV класса по NYHA, ИБС, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга, состояние после АКШ, беременность и лактация, детский возраст до 18 лет, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, фенилкетонурия.</p> <p><b>Применять с осторожностью</b> при хронической сердечной недостаточности, ИБС, артериальной гипертензии, снижении объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательств), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30–60 мл/мин), печеночная недостаточность, заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, болезнь Крона и язвенный колит в анамнезе, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, диспепсия, инфекция <i>Helicobacter pylori</i>, сахарный диабет, дислипидемия, пожилой возраст, курение, длительное применение НПВП, прием системных ГК, антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, диуретиков, алкоголизм, гематологические заболевания, тяжелые соматические заболевания, системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, порфирия, ветряная оспа. Следует учитывать возможные негативные лекарственные взаимодействия со следующими препаратами, применяющимися для лечения ревматических заболеваний: метотрексат, циклоспорин, такролимус</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинина 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Напроксен • неселективный ингибитор ЦОГ</p>	<p>250 мг 2–3 раза/день; 500 мг 2 раза/день; 275 мг 2–3 раза/день; 550 мг 1–2 раза/день</p>	<p>Внутрь: таблетки 250 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 550 мг</p>

Продолжение табл. 5.5

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Повышенная чувствительность к напроксену; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); период проведения АКШ; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона); цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза; выраженная почечная недостаточность (КК &lt;30 мл/мин), в том числе подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующее заболевание почек; угнетение костномозгового кроветворения; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский возраст до 12 лет. С осторожностью: при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, КК 30–60 мл/мин, наличии анамнестических данных о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, длительном применении НПВП, тяжелых соматических заболеваниях, проведении сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), ГК для приема внутрь (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), курении, частом употреблении алкоголя, пациентам пожилого возраста, в детском и подростковом возрасте до 16 лет</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Мелоксикам</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2</li> </ul>	<p>Внутрь: 7,5–15 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 7,5–15 мг 1 раз/день <i>(внутримышечные формы при лечении хронического артрита не имеют преимуществ перед таблетированными формами, поэтому они могут применяться в случае затруднений при приеме внутрь)</i></p>	<p>Внутрь: таблетки 7,5 и 15 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного применения 15 мг/1,5 мл</p>

Продолжение табл. 5.5

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к мелоксикаму или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; выраженная сердечная недостаточность; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; непереносимость лактозы; беременность и грудное вскармливание; для внутримышечных форм — детский возраст. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя, в пожилом возрасте</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Целекоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2	100–200 мг 1–2 раза/день; 400 мг 1 раз/день	Внутрь: капсулы 100, 200 и 400 мг

Окончание табл. 5.5

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к целекоксибу или другим компонентам препарата, к сульфонидам; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; ИБС; цереброваскулярные заболевания; геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; выраженные заболевания периферических сосудов; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; возраст до 18 лет.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов CYP2C9, курении, алкоголизме</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови. АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес.</p> <p>При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно.</p> <p>При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

### 5.5.5. АНТИКОАГУЛЯНТЫ И АНТИАГРЕГАНТЫ

Антикоагулянты и антиагреганты - препараты, применяемые при СКВ для коррекции нарушений свертываемости, которые развиваются на фоне высокой воспалительной активности, в первую очередь при активном ВН, а также при антифосфолипидном синдроме (АФС) в рамках СКВ. Показанием для назначения этих препаратов являются лечение и профилактика тромботических осложнений основного заболевания.

Основные особенности:

- При СКВ применяются: антикоагулянтные средства прямого действия (прямые антикоагулянты) - гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ); непрямые антикоагулянты - антагонисты витамина К, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота).

Таблица 5.6. Антикоагулянты и дезагреганты, наиболее часто применяемые для лечения системной красной волчанки

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Ацетилсалициловая кислота	Внутрь: 100 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; капсулы 50 и 100 мг

- Гепарин и НМГ применяются в комплексе лечения активного ВН, при АФС с высоким риском тромбозов, а также профилактически у беременных с АФС. НМГ имеют преимущество при длительном применении по сравнению с нефракционированным гепарином; существует несколько препаратов НМГ разных производителей, близких по своим фармакологическим свойствам. В табл. 5.6 приведены данные по наиболее широко применяющимся в нашей стране препаратам из этой группы.
- Антагонисты витамина К и/или [ацетилсалициловая кислота](#) применяются при АФС профилактически длительно.
- Оральные прямые антикоагулянты ([ривароксабан](#) и др.) в настоящее время не рекомендованы для применения при АФС в связи с сохранением риска повторных тромбозов, их применение может обсуждаться при неэффективности/непереносимости других групп препаратов.

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам в составе препарата и другим НПВП; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; тяжелое нарушение функции почек; тяжелое нарушение функции печени; хроническая сердечная недостаточность III–IV кл. по NYHA; сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в нед и более; I и III триместры беременности; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности)	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. ЭГДС — каждые 6–12 мес

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения	

Продолжение табл. 5.6



	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>С осторожностью: повышенная чувствительность к анальгетикам, противовоспалительным препаратам, противоревматическим препаратам, а также аллергические реакции на другие вещества; наличие в анамнезе язвенных поражений ЖКТ, в том числе хронические и рецидивирующие поражения ЖКТ или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; при подагре, гиперурикемии; при нарушении функции печени и почек; при нарушениях кровообращения, возникающих вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения; при бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, хронических заболеваниях дыхательной системы, а также аллергических реакциях на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница); при тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; во II триместре беременности; при предполагаемом хирургическом вмешательстве (включая незначительные, например экстракция зуба); при сочетании применении со следующими лекарственными средствами: с метотрексатом в дозе менее 15 мг в нед; с антикоагулянтными, тромболитическими или другими антиагрегантными средствами; с НПВП (в том числе ибупрофеном, напроксеном); с дигоксином; с гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулином; с вальпроевой кислотой; с алкоголем (алкогольные напитки в частности); с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина</p>	<p>При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Гепарин натрия	<p>Внутривенно: при непрерывном введении — 15 МЕ/кг/ч (1000–2000 МЕ/ч), при регулярных внутривенных инъекциях 5000–10 000 МЕ 4–6 раз/день; суточная доза не должна превышать 60 000–80 000 МЕ, не более 10 дней. Подкожно (в область живота) — по 5000–20 000 МЕ 2–4 раза/сут (доза и продолжительность лечения определяется в зависимости от клинической ситуации и цели терапии)</p>	<p>Внутривенно или подкожно: раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 МЕ/мл; 1 или 5 мл ампулы; раствор для внутривенного и подкожного введения, 5000 МЕ/мл, флаконы 1, 2, 5, 10 мл; раствор для внутривенного и подкожного введения, 5000 МЕ/мл (шприц) 1 мл</p>

Продолжение табл. 5.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Повышенная чувствительность к гепарину; тяжелая гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе; кровотечения; подозрение на внутримозговое кровоизлияние; аневризма сосудов головного мозга; геморрагический инсульт; расщепляющаяся аневризма аорты; злокачественная артериальная гипертензия; острый бактериальный эндокардит; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; тяжелые поражения паренхимы печени; цирроз печени с варикозным расширением вен пищевода; злокачественные новообразования в печени; шоковые состояния; недавно проведенные хирургические вмешательства на глазах, мозге, предстательной железе, печени и желчных путях; состояние после пункции спинного мозга; менструация; угрожающий выкидыш, роды (в том числе недавние). Применение при беременности возможно только по строгим показаниям, под тщательным медицинским контролем. Возможно применение в период грудного вскармливания по показаниям. С осторожностью: заболевания, сопровождающиеся нарушением процессов свертывания крови, у пациентов, страдающих поливалентной аллергией (в том числе при бронхиальной астме), при артериальной гипертензии, стоматологических манипуляциях, сахарном диабете, эндокардите, перикардите, при наличии внутриматочного контрацептива, при активном туберкулезе, лучевой терапии, печеночной недостаточности, хронической почечной недостаточности, у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет, особенно женщины)</p>	<p>При внутривенном или подкожном введении лечебных доз: активированное частичное тромбопластиновое время — исходно, затем каждые 4–6 ч, уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, калий — исходно и затем ежедневно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>



МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Эноксапарин натрия	Подкожно: 0,4 мл (40 мг) 1 раз/день, длительность лечения в зависимости от ситуации (как правило, от 10 дней до 5 нед)	Подкожно: раствор для инъекций, шприцы/шприцы с защитной системой иглы 10 000 анти-Ха МЕ/мл — 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 1,0 мл

Продолжение табл. 5.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Повышенная чувствительность к эноксапарину, гепарину и его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; активное клинически значимое кровотечение; недавно перенесенный геморрагический инсульт; острая язва ЖКТ; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечений; недавно перенесенные операции на головном и спинном мозге; офтальмологические операции; известное или предполагаемое наличие варикозно расширенных вен пищевода; артериовенозные мальформации; сосудистые аневризмы; сосудистые аномалии спинного и головного мозга; спинальная или эпидуральная анестезия или локорегиональная анестезия, когда эноксапарин натрия применялся для лечения в предыдущие 24 ч; иммуноопосредованная гепарин-индуцированная тромбоцитопения (в анамнезе) в течение 100 последних дней или наличие в крови циркулирующих антитромбоцитарных антител; возраст до 18 лет. С осторожностью: нарушения гемостаза (в том числе гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда), тяжелый васкулит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки или другие эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в анамнезе; недавно перенесенный ишемический инсульт; неконтролируемая тяжелая АГ; диабетическая или геморрагическая ретинопатия; тяжелый сахарный диабет; недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операция; проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы); спинномозговая пункция (недавно перенесенная); недавние роды; эндокардит бактериальный (острый или подострый); перикардит или перикардальный выпот; почечная и/или печеночная недостаточность; внутриматочная контрацепция; тяжелая травма (особенно центральной нервной системы); открытые раны на больших поверхностях; одновременный прием препаратов, влияющих на систему гемостаза; гепарин-индуцированная тромбоцитопения без циркулирующих антител в анамнезе (более 100 дней); беременность. Данных о безопасности кормления грудью нет</p>	<p>Число тромбоцитов — 1 раз в нед в первые 3 нед лечения, уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, калий — через неделю от начала лечения, далее 1 раз в мес. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Надропарин кальция	Подкожно: с лечебной целью 0,3 мл 2 раза/день, с профилактической целью 0,3 мл 1 раз в день, лечебная доза применяется обычно в течение 10 дней, длительность профилактического лечения определяется индивидуально	Подкожно: раствор для инъекций, шприцы 9500 МЕ/мл анти-Ха — 0,3; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 мл

Продолжение табл. 5.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Наличие в анамнезе тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа, вызванной применением нефракционированного или НМГ, или любой тромбоцитопении, вызванной применением надропарина кальция; тромбоцитопения в сочетании с положительным тестом на антитромбоцитарные антитела <i>in vitro</i> в присутствии надропарина кальция; признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза (за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином); органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки); внутричерепное кровоизлияние; острый инфекционный эндокардит; тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин) у пациентов, получающих надропарин кальция для лечения тромбозмболии и венозных тромбозов, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах; местная и регионарная анестезия при плановой хирургии у пациентов, получающих надропарин с целью лечения тромбозмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; повышенная чувствительность к надропарину кальция или любому другому компоненту препарата. С осторожностью: печеночная недостаточность; почечная недостаточность; тяжелая АГ; пептические язвы в анамнезе или другие заболевания с повышенным риском кровотечения; хориоретинальные сосудистые заболевания; послеоперационный период после операций на головном и спинном мозге или на глазах; в комбинации с препаратами, усиливающими риск кровотечения (такими, как ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты, НПВП, антиагреганты); пожилой возраст; пациенты с массой тела <40 кг; проведение спинальной или эпидуральной анестезии (риск развития гематомы), спинномозговая пункция (в том числе недавно перенесенная); при длительном применении низкомолекулярных гепаринов в высоких дозах нельзя исключать риск развития остеопороза, особенно у пациентов с повышенным риском развития остеопороза	Уровень тромбоцитов — 2 раза в нед в течение первых 3 нед лечения, уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, в периферической крови, АЛТ, АСТ, калий — через неделю, далее 1 раз в месяц. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Варфарин	Начальная доза — 5 мг 1 раз/день, далее через 5 дней доза корректируется по значению международного нормализованного отношения (МНО) и составляет обычно 2,5–7,5 мг 1 раз/день, неопределенно длительное профилактическое применение	Внутрь: таблетки 2,5 мг

Окончание табл. 5.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Острое кровотечение; тяжелые заболевания печени и почек; острый ДВС-синдром; дефицит белков С и S; тромбоцитопения; пациенты с высоким риском кровотечения, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, с тяжелыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной АГ, геморрагическим инсультом, внутрисердечным кровоизлиянием; беременность (I триместр и последние 4 нед); установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата. Требуется учитывать многочисленные взаимодействия варфарина с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, которые влияют на его фармакодинамику и фармакокинетику. Не следует комбинировать варфарин с препаратами, влияющими на уровень тромбоцитов и гемостаз (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамо, неселективные НПВП, антибиотики группы пенициллина в больших дозах, с сильными ингибиторами цитохрома P450 — например, циметидин, хлорамфеникол)	Лечение проводится под контролем МНО: на 5-й день лечения, далее после коррекции дозы (диапазон МНО должен составлять 2,0–3,0) — каждые 5–7 дней с постепенным увеличением промежутка между анализами крови на МНО до 1 раза в 2 нед, на стабильной подобранной дозе — не реже 1 раза в месяц

### 5.5.6. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения применяются в качестве иммуномодулирующего средства при отдельных синдромах в рамках СКВ, которые могут быть определяющими в плане тяжести состояния пациента: при тяжелом волчаночном поражении ЦНС и выраженной аутоиммунной тромбоцитопении (табл. 5.7). Основные особенности: • Существует множество препаратов иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения, они могут несколько отличаться по своему составу (в частности, по содержанию иммуноглобулинов разных типов), однако определенных клинических данных о превосходстве какого-либо конкретного препарата нет.

Таблица 5.7. Препараты иммуноглобулинов, применяемые для лечения системной красной волчанки

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Имуноглобулин человека нормальный <i>Препараты не зарегистрированы по показанию «системная красная волчанка», назначаются по решению консилиума/врачебной комиссии</i>	500–1000 мг/кг массы тела в течение 1–3 дней, при необходимости введение может повторяться	Внутривенно: раствор для инфузий 50 мг/мл, флаконы 10, 25, 50, 100 мл; раствор для инфузий 1,25 г/25 мл, бутылка; раствор для инфузий 50 мг/мл 25 или 50 мл, бутылка

Препараты внутривенных иммуноглобулинов применяются при СКВ в комбинации с ГК и другими противовоспалительными/иммуномодулирующими средствами. Препараты иммуноглобулинов не зарегистрированы по показанию «системная красная волчанка», но входят в клинические рекомендации и имеют близкие

показания из других разделов медицины (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и синдром Гийена-Барре).

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Гиперчувствительность к компонентам препарата, дефицит IgA (связанный с наличием аутоантител). С осторожностью: лицам, страдающим аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, рецидивирующая крапивница) или склонным к аллергическим реакциям (в этом случае возможно введение с премедикацией антигистаминными препаратами и/или ГК)	Клиническое наблюдение. Анализ крови на IgA перед началом лечения

#### 5.5.7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

При отдельных клинических вариантах СКВ могут применяться препараты, необходимые для контроля симптоматики: при ВН и/или кардите - гипотензивные и мочегонные препараты; при тяжелом поражении кожи - ретиноиды, дапсон; при поражении ЦНС - седативные, противосудорожные, нейролептические средства и др.

В связи с развитием коморбидной/интеркуррентной патологии, а также для профилактики осложнений терапии часто применяются:

- антиостеопоретические средства (назначение как минимум комбинации витамина D и кальция необходимо всем больным, получающим ГК);
- препараты для лечения нарушений липидного обмена (статины и пр.);
- антиангинальные препараты;
- препараты для профилактики лекарственных осложнений НПВП (ингибиторы протонной помпы и др.);
- антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты для лечения сопутствующих инфекций.

При выборе индивидуальной стратегии лечения для конкретного пациента необходимо учитывать соответствующие лекарственные взаимодействия.

#### 5.5.8. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Современная стратегия лечения СКВ отражена в клинических рекомендациях EULAR 2019, которые построены на принципах достижения ремиссии/низкой активности болезни и минимизации НР, в первую очередь ГК.

Общие принципы ведения больных подразумевают, что СКВ - это мультисистемное заболевание, и при лечении пациентов требуется их активное участие в принятии решений. Лечение СКВ включает начальный период высокоинтенсивной иммуносупрессивной терапии для контроля активности заболевания, после чего следует более длительный период менее интенсивной терапии для консолидации ответа и предотвращения рецидивов.

Рекомендации включают общие положения о лечении и ведении больных с конкретными вариантами СКВ. Ниже приведено краткое изложение рекомендаций.

Рекомендации общего характера

- Лечение при СКВ должно быть направлено на ремиссию или низкую активность заболевания, предотвращение обострений и поддерживаться минимально возможной дозой ГК.
- Гидроксихлорохин рекомендуется для всех пациентов с СКВ при отсутствии противопоказаний.

- Пульс-терапия метилпреднизолоном обеспечивает немедленный терапевтический эффект и позволяет использовать более низкую начальную дозу пероральных ГК.
- Для длительного поддерживающего лечения доза ГК - 7,5 мг в день или меньше (по преднизолону). В дальнейшем, по возможности, ее следует отменить.
- Быстрое присоединение к терапии иммуномодулирующих препаратов ([метотрексат](#), [азатиоприн](#) или [микофенолата мофетил](#)) может ускорить снижение/отмену ГК.
- Иммуномодулирующие/иммуносупрессивные препараты могут применяться на начальных этапах терапии в случае течения заболевания, угрожающего необратимым поражением органов. При тяжелом течении СКВ показано назначение циклофосфамида.
- У пациентов с неадекватным ответом на стандартную терапию (комбинация гидроксихлорохина и ГК с иммунодепрессантами или без них), развитием частых обострений следует рассмотреть возможность присоединения белимумаба.
- При резистентном, орган-угрожающем течении заболевания или при непереносимости/противопоказаниях к стандартным иммунодепрессантам можно рассмотреть [ритуксимаб](#).

Среди конкретных вариантов/ведущих синдромов СКВ выделены:

- *поражение кожи*: 1-я линия терапии - локальные препараты ГК, [гидроксихлорохин](#), системные ГК; 2-я линия - [метотрексат](#), [микофенолата мофетил](#), возможно использование ретиноидов, дапсона;
- *нейропсихиатрические проявления*: глюкокортикоиды/иммунодепрессанты для проявлений, которые отражают активность процесса, и антиагреганты/антикоагулянты для проявлений, связанных с тромбозом/АФС;
- *гематологические проявления*: лечение тромбоцитопении при СКВ включает в себя высокие дозы ГК (в том числе пульс-терапию метилпреднизолоном) и/или внутривенное введение иммуноглобулина; могут использоваться [микофенолата мофетил](#), [азатиоприн](#) или [циклоспорин](#), в рефрактерных случаях - [ритуксимаб](#) или циклофосфамид;
- *волчаночный нефрит*: [микофенолата мофетил](#) или внутривенно низкие дозы циклофосфамида рекомендуются в качестве начальной (индукционной) терапии. У пациентов с высоким риском почечной недостаточности (сниженная скорость клубочково-вой фильтрации, гистологически наличие полуний, или фибриноидный некроз, или тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз) также можно использовать внутривенно высокие дозы циклофосфамида, для поддерживающей терапии следует использовать микрофенолат или [азатиоприн](#). В резистентных случаях можно комбинировать микрофенолат с небольшой дозой циклоспорина;
- *антифосфолипидный синдром*: при выявлении антифосфолипидных антител целесообразно назначение антиагрегантов, при наличии тромбозов лечение проводится как при первичном АФС (антикоагулянты).

## 5.6. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Первичная профилактика разработана недостаточно, необходимо избегать избыточной инсоляции, которая является потенциальным триггерным фактором развития СКВ.

Вторичная профилактика. Согласно клиническим рекомендациям EULAR 2019, особое внимание следует уделять профилактике коморбидных состояний, таких как инфекции и кардиоваскулярная патология. Пациентов с СКВ следует оценивать на



наличие общих и связанных с заболеванием факторов риска развития инфекций, таких как пожилой возраст, сахарный диабет, поражение почек, иммуносупрессивная/биологическая терапия и прием ГК. Рекомендуются общие профилактические меры (включая вакцинацию против гриппа и пневмококка) и раннее выявление и лечение инфекции. Пациенты с СКВ должны регулярно проходить оценку на наличие традиционных и связанных с болезнью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая персистирующую активность заболевания, увеличение продолжительности заболевания, средние/высокие титры антифосфолипидных антител, поражение почек (особенно персистирующая протеинурия и/или КК <60 мл/мин) и постоянный прием ГК. Исходя из индивидуального профиля сердечно-сосудистого риска, пациентам с СКВ может назначаться профилактическая терапия, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Аспирин\*) и/или гиполипидемические средства.



## Глава 6 Системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, - это системное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит иммунное воспаление и ва-зоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, приводящие к активации процессов фиброобразования и развитию склероза в различных органах и тканях.

### 6.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

- ССД относится к склеродермической группе болезней, куда входят также очаговая склеродермия, индуцированные формы склеродермии, диффузный эозинофильный фасциит и другие заболевания.
- Ведущими клиническими проявлениями ССД являются следующие синдромы, каждый из которых может быть определяющим тяжесть состояния в конкретных клинических случаях: феномен Рейно; собственно склеродерма (уплотнение кожи); дигитальные язвы (кончиков пальцев); легочная артериальная гипертензия (ЛАГ); интерстициальный легочный фиброз (интерстициальное поражение легких - ИПЛ); поражение почек, которое может осложняться склеродермическим почечным кризом; поражение суставов и мышц (артрит/артралгии, миозит); поражение ЖКТ (гипотония пищевода, рефлюкс-эзофагит, стриктура пищевода, диспепсия, запор, псевдообструкция кишечника, псеводивертикулез). В настоящее время на первое место среди причин преждевременной смерти у больных ССД выходит ИПЛ.
- При ССД встречаются отдельные клинические формы, отличающиеся по картине болезни и течению: CREST-синдром (сочетание кальциноза, синдрома Рейно, дисфункции пищевода, склеродактилии и телеангиэктазии); ювенильная склеродермия; «склеродермия без склеродермии» - наличие типичных признаков сосудистого поражения и поражения внутренних органов без характерного поражения кожи; перекрестные синдромы (сочетание признаков склеродермии и других системных ревматических болезней - РА, СКВ и др.).

### 6.2. ШИФРЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

- М34. Системный склероз (синоним принятого в России термина «системная склеродермия»).
- М34.0. Прогессирующий системный склероз.
- М34.1. CREST-синдром.
- М34.2. Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями.
- М34.8. Другие формы системного склероза - системный склероз с поражением легких (J99.1), миопатией (G73.7).
- М34.9. Системный склероз неуточненный.

### 6.3. ДИАГНОСТИКА

Диагноз ССД устанавливается на основании клинической картины и выявления характерных аутоантител, при этом подразумевается применение ряда инструментальных исследований, таких как капилляроскопия и компьютерная томография (КТ) легких. Целесообразно использование классификационных критериев ACR/EULAR 2019 (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Классификационные критерии ACR/EULAR 2019 для системной склеродермии

Параметр	Признаки	Баллы
Утолщение кожи пальцев обеих рук, распространяющееся проксимальнее пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий)	–	9
Утолщение кожи пальцев (учитывается только максимальный балл)	Плотный отек пальцев	2
	Склеродактилия (дистальнее пястно-фаланговых суставов)	4
Изменения кончиков пальцев (учитывается только максимальный балл)	Язвы кончиков пальцев	2
	Рубцы на кончиках пальцев	3
Телеангиэктазия	–	2
Изменения капилляров ногтевого ложа	–	2
ЛАГ и/или ИПЛ (максимальный балл 2)	ЛАГ	2
	ИПЛ	2
Феномен Рейно	–	3
Аутоантитела, характерные для склеродермы (максимальный балл 3)	Антицентромерные	3
	антитела к топоизомеразе I	
	антитела к РНК-полимеразе III	

Для подтверждения диагноза ССД необходимо иметь сумму баллов 9 или более.

#### 6.4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

##### 6.4.1. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Физическая активность и лечебная физкультура имеют существенное значение в реабилитации больных ССД. На любой стадии заболевания могут назначаться дыхательные упражнения, ЛФК для мимических мышц лица, кистей и стоп. При низкой активности болезни могут добавляться занятия в группе, на тренажерах с умеренными аэробными нагрузками.

##### 6.4.2. ДИЕТА

Диетические рекомендации имеют важное значение, поскольку для ССД характерен комплекс патологических процессов, приводящих к гипомобильности ЖКТ, которая приводит к гастроэзофагеальному рефлюксу, чрезмерному росту бактерий в тонком кишечнике (синдром избыточного бактериального роста), пневматозу кишечника, мальабсорбции, запорам, псевдообструкции, диарее. Рекомендуется принимать пищу часто и небольшими порциями (в положении сидя во время и после еды или полусидя благодаря приподнятому изголовью кровати); избегать раздражающей пищи, приема пищи или перекусывания перед сном. Пациентам с диареей назначают диету с низким содержанием жиров, применяют триглицериды со средней длиной углеводной цепи, избегают лактулозы и фруктозы.

##### 6.4.3. АППАРАТНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

На этапе высокой активности не проводится. В период низкой активности применяются (с невысоким уровнем доказательности эффективности) электрофорез, ионофорез, фонофорез различных сосудистых и антифиброзных (гиалуронидаза) препаратов.

##### 6.4.4. ОРТЕЗИРОВАНИЕ

Может применяться для коррекции суставных контрактур вследствие уплотнения кожи и кальциноза мягких тканей.

#### 6.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ортопедические операции (пластика мягких тканей, артропластика) применяются при формировании стойких контрактур вследствие уплотнения кожи, кальциноза мягких тканей, хронического артрита. При развитии сухой гангрены вследствие тяжелых сосудистых нарушений применяется ампутация некротизированных тканей пальцев. При сужении ротовой щели вследствие уплотнения кожи применяется билатеральная комиссуротомия. В случае возникновения стриктур пищевода используется эндоскопическое расширение пищевода, при неэффективности - антирефлюксная хирургия (разные методы хиатопластики, фундопликации). При псевдообструкции кишечника может потребоваться колоноскопическая декомпрессия. В случаях перфорации кишечника и развития перитонита проводятся соответствующие полостные операции.

#### 6.5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

##### 6.5.1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ/СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммуносупрессивная терапия синтетическими препаратами применяется при различных формах ССД с целью подавления иммунного воспаления. Большинство из них применяются также при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях, относясь к категории СБВП (определение и основные характеристики - см. раздел 1.5.1).

Основные особенности:

- Синтетические иммуносупрессоры назначаются при разных вариантах ССД, но наиболее часто при прогрессирующем поражении кожи, опорно-двигательного аппарата (суставы, мышцы), ИПЛ, кардите, серозите.
- Иммуносупрессоры могут комбинироваться с препаратами других групп.
- Большинство СБВП/иммуносупрессоров требуют регулярного клинико-лабораторного мониторинга безопасности.
- Микофенолата мофетил, который входит в российские клинические рекомендации по лечению СКВ, не имеет официальной регистрации показаний при этом заболевании (отмечено в табл. 6.2, информация о режиме дозирования приводится на основании существующих рекомендаций, опубликованных данных и практического опыта).
- Д-пеницилламин (пеницилламин), который официально зарегистрирован для лечения ССД, в настоящее время не упоминается в рекомендациях EULAR, его применение ограничивается высокой токсичностью, поэтому сейчас дозировки рекомендуют ограничивать 500 мг/сут.

Таблица 6.2. Синтетические иммуносупрессивные препараты для лечения системной склеродермии

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Циклофосфамид	Внутривенно капельно: 500–750 мг/м <sup>2</sup> поверхности тела в месяц в течение 6 мес; режим дозирования может быть индивидуализирован в конкретных клинических случаях. Внутрь: 1–2 мг/кг массы тела (100–150 мг/сут)	Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флаконы 500, 1000 мг. Внутрь: таблетки, покрытые сахарной оболочкой, 50 мг
Микофенолата мифетил <i>Препарат официально не зарегистрирован для лечения ССД, назначается по решению консилиума/врачебной комиссии</i>	Начальная доза: 500 мг 2 раза/день, через 2 нед возможно повышение до полной дозы 1000–1500 мг 2 раза/день (2000–3000 мг/сут)	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг; капсулы 250 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Повышенная чувствительность к препарату или компонентам лекарственной формы (например, маннитол); кахексия; выраженное угнетение костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); сердечная недостаточность; активные инфекции; цистит; задержка мочеиспускания; беременность и лактация. С осторожностью: тяжелые заболевания печени и/или почек, подагра, адреналэктомия, нефроуролитиаз. После применения требуется употребление пациентом достаточного количества жидкости для форсирования диуреза. Не рекомендуется использовать грейпфруты и грейпфрутовый сок (снижение эффективности)	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин, общий анализ мочи — перед каждым введением, затем те же тесты на другой день после введения и через 5–7 дней. При развитии острой/обострении хронической инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления
Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша–Нихана и Келли–Зигмиллера); одновременный прием с азатиоприном, возраст до 14 лет, беременность и период лактации. С осторожностью: заболевания ЖКТ (в фазе обострения), одновременный прием с такролимусом, сиролимусом, с препаратами, влияющими на печеночно-кишечный цикл (колестирамин, севеламер, антибиотики) и глюкуронирование (изавуконазол, телмисартан)	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления



МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Азатиоприн	50 мг 2–3 раза/день	Внутрь: таблетки по 50 мг
Метотрексат	Начальная доза: 7,5–10 мг/нед, с постепенным повышением до 20–25 мг/нед (максимально переносимая доза в указанных пределах)	Внутрь: таблетки 2,5 и 5 мг. Подкожно: в виде готовых шприцев в дозировках от 7,5 до 30 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для инъекций (ампулы и флаконы по 10 мг)
Д-пеницилламин (пеницилламин)	Внутрь: по 250 мг/сут в течение 1-го месяца применения препарата. Затем дозу повышают каждые 4–12 нед на 250 мг до максимально 1 г/сут с последующим снижением после развития эффекта до 250–500 мг/сут	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

Окончание табл. 6.2

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Активные инфекции; выраженные изменения функции почек и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); беременность и кормление грудью; повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина — еженедельно в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз в месяц. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления
	Активные инфекции; выраженные изменения функции почек (КК <60 мл/мин) и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); язвенное поражение ЖКТ в активной фазе; гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата; вакцинация живыми вакцинами; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при сахарном диабете, ожирении, заболеваниях легких, в детском и пожилом возрасте	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз в мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Для повышения безопасности лечения рекомендуется назначать фолиевую кислоту внутрь в дозе 1–5 мг/сут (в дни, когда пациент не получает метотрексат)
	Агранулоцитоз; почечная недостаточность; нарушения гемопоэза; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 3 лет; повышенная чувствительность к пеницилламину и другим компонентам препарата. Не следует применять в комбинации с препаратами золота, аминохинолиновыми и цитостатическими препаратами, фенилбутазоном. С осторожностью: при проведении хирургических вмешательств, анемия, протеинурия	Требуется постоянное врачебное наблюдение: уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — до начала лечения, далее через 3 дня и 7 дней, еженедельно в течение 1 мес лечения, анализ мочи и клинический анализ крови — 1 раз в 2 нед в течение первых 6 мес лечения, в дальнейшем — ежемесячно; 1 раз в 6 мес контролируют функцию почек и печени; общие и неврологические исследования — каждый месяц

6.5.2. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.2. Основные особенности:

- В России нет ни одного официально зарегистрированного препарата для лечения ССД.

Таблица 6.3. Генно-инженерные биологические препараты для лечения системной склеродермии

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
<p>Ритуксимаб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• анти-В-лимфоцитарный препарат</li> <li>• есть биоаналоги</li> </ul> <p><i>Препарат официально не зарегистрирован для лечения ССД, назначается по решению консилиума/врачебной комиссии</i></p>	<p>Цикл терапии состоит из 2 введений: 500–1000 мг в 1-й день лечения, затем 500–1000 мг через 2 нед; циклы терапии повторяются каждые 6 мес</p>	<p>Флаконы по 500, 300 и 100 мг. Внутривенно капельно через инфузионный насос в разведении 4 мг/мл со скоростью 50 мг/ч с постепенным повышением до 600 мг/ч (повторные инфузии). Перед инфузией требуется премедикация анальгетиками/антипиретиками, антигистаминными препаратами, метилпреднизолоном внутривенно 100 мг.</p> <p>Препарат целесообразно назначать в комбинации с метотрексатом или другими иммуносупрессорами</p>

• **Ритуксимаб** не имеет официальной регистрации показаний при ССД (отмечено в табл. 6.3, информация о режиме дозирования приводится на основании существующих рекомендаций, опубликованных данных и практического опыта), но при этом включен в российские клинические рекомендации. Он, как правило, назначается курсами после неуспеха стандартной терапии, наиболее часто при ИПЛ в рамках ССД.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Острые инфекции; выраженный первичный и вторичный иммунодефицит; гиперчувствительность к препарату и его компонентам, к мышьяку, к мышьяку; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет, беременность и кормление грудью. С осторожностью: при хронических инфекциях, дыхательной недостаточности, нейтропении &lt;1,5 тыс./мкл, тромбоцитопении &lt;75 тыс./мкл</p>	<p>Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес, уровень IgG — перед каждым введением. При развитии инфекции запланированный цикл терапии переносится до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес</p>

### 6.5.3. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.4, основная информация дана в табл.

#### 6.4. Основные особенности:

- Применения ГК при ССД желательно избегать, при необходимости они назначаются с осторожностью в минимально необходимых дозах (как правило, до 15 мг в пересчете на **преднизолон**), поскольку ГК, особенно высокие дозы, могут спровоцировать развитие склеродермического почечного криза.

Таблица 6.4. Глюкокортикоидные препараты для лечения системной склеродермии

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Преднизолон	Внутрь: 10–15 мг/сут в 1 прием со снижением до поддерживающих доз $\leq 7,5$ мг 1 раз/день после достижения стабильного улучшения	Внутрь: таблетки 5 мг
Метилпреднизолон	Внутрь: 8–12 мг/сут в 1 прием со снижением до поддерживающей дозы $\leq 6$ мг в день в 1 прием. Внутривенно: внутривенно капельно 250–500 мг в нед	Внутрь: таблетки 4 мг. Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг

- Показаниями к назначению ГК при ССД считаются: воспалительная миопатия, артрит, полисерозит, кардит, быстро прогрессирующее поражение кожи, легких.
- При ССД ГК назначаются, как правило, в комбинации с синтетическими иммуносупрессорами или ГИБП.
- Длительность лечения ГК определяется индивидуально на основании динамики состояния пациента.

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Системный микоз; герпетическое поражение глаз; острый инфаркт миокарда; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к преднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, тиреотоксикозе, гипотиреозе, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения преднизолона
	Системный микоз; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к метилпреднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови; частота зависит от схемы применения метилпреднизолона. Контроль гликемии — не реже чем 1 раз в 3 мес

#### 6.5.4. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.5, основная информация дана в табл.

6.5. Основные особенности:

- НПВП при ССД используются достаточно редко в качестве симптоматических препаратов при суставно-мышечных проявлениях.

Таблица 6.5. Нестероидные противовоспалительные препараты, наиболее часто применяемые при лечении системной склеродермии

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Мелоксикам</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2</li> </ul>	<p>Внутрь: 7,5–15 мг 1 раз/день</p>	<p>Внутрь: таблетки 7,5 и 15 мг</p>

- При ССД за счет нарушения моторики ЖКТ риск соответствующих НР со стороны НПВП может быть повышен, поэтому предпочтение должно отдаваться селективным ЦОГ-2 ингибиторам, при необходимости в сочетании с ИПП.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к мелоксикаму или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; выраженная сердечная недостаточность; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; непереносимость лактозы; беременность и грудное вскармливание; для внутримышечных форм — детский возраст.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, cerebrovascularных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя, в пожилом возрасте</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Целекоксиб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• селективный ингибитор ЦОГ-2</li> </ul>	<p>100–200 мг 1–2 раза/день; 400 мг 1 раз/день</p>	<p>Внутрь: капсулы 100, 200 и 400 мг</p>

Окончание табл. 6.5

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к цефекоксиму или другим компонентам препарата, к сульфонидам; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; ИБС; цереброваскулярные заболевания; геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; выраженные заболевания периферических сосудов; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; возраст до 18 лет.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов CYP2C9, курении, алкоголизме</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

### 6.5.5. ВАЗОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Вазоактивные («сосудистые») препараты с различными механизмами действия назначаются для коррекции нарушений микроциркуляции вследствие синдрома Рейно и фибрози-рования тканей, а также при ЛАГ и склеродермической нефропатии.

Основные особенности:

- При синдроме Рейно и ишемических изменениях тканей (дигитальные язвы и др.) применяются блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), простаноиды, в резистентных случаях - антагонисты эндотелиновых рецепторов, редко - ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин.
- При ЛАГ применяются ингибиторы ФДЭ-5, антагонисты эндотелиновых рецепторов, [илопрост](#), [риоцигуат](#).
- Все препараты, за исключением простаноидов, назначаются длительно (продолжительность лечения определяется индивидуально). Простаноиды применяются внутривенно курсами 2-3 раза в год или при ухудшении состояния, [илопрост](#) доступен в виде ингаляций для длительного непрерывного применения.
- Препараты указанных выше групп назначаются при ССД по следующим показаниям: синдром Рейно; хронические облитерирующие заболевания артерий; ЛАГ или ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. В табл. 6.6 приведены лекарственные формы, предназначенные для применения по этим показаниям. Антидепрессант [флуоксетин](#) не зарегистрирован по таким показаниям, однако присутствует в российских и международных клинических рекомендациях.
- Ингибиторы АПФ (в первую очередь [каптоприл](#)) играют особую роль при лечении склеродермического почечного криза и должны применяться при этом состоянии. В то же время есть данные о том, что длительное их применение не снижает риска этого осложнения и даже, вероятно, является фактором, ассоциированным с развитием почечного криза.

Таблица 6.6. Вазоактивные препараты и препараты для лечения легочной артериальной гипертензии, наиболее часто применяемые для лечения системной склеродермии



МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Нифедипин • селективный блокатор кальциевых каналов II класса	Внутрь: 10–20 мг 2–3 раза/день (20–60 мг/день в 2–3 приема)	Внутрь: таблетки 10 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, пролонгированного действия 20 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст.); коллапс; кардиогенный шок; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелый аортальный стеноз; повышенная чувствительность к нифедипину; беременность и лактация. С осторожностью: при остром инфаркте миокарда, тяжелых нарушениях мозгового кровообращения, сахарном диабете, нарушениях функции печени и почек, при злокачественной АГ и гиповолемии, а также у больных, находящихся на гемодиализе. У больных с нарушениями функции печени и/или почек следует избегать применения нифедипина в высоких дозах. У пациентов пожилого возраста более вероятно уменьшение церебрального кровотока из-за резкой периферической вазодилатации. Применение совместно с антигипертензивными препаратами, бета-блокаторами может привести к снижению АД. Отменять нифедипин следует постепенно, поскольку при внезапном прекращении приема (особенно после длительного лечения) возможно развитие синдрома отмены	Контроль АД. Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Силденафил • ингибитор ФДЭ-5	Внутрь: 20 мг 3 раза/день	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

Продолжение табл. 6.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; веноокклюзионная болезнь легких; совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме; совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в том числе кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром); с гипотензивными средствами — стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симптоматической артериальной гипотензии; потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невралгии зрительного нерва; наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит); тяжелое нарушение функции печени (&gt;9 баллов по шкале Чайлд–Пью); инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД &lt;90 мм рт.ст., диастолическое АД &lt;50 мм рт.ст.); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет; лактация. Применять во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. С осторожностью: I или IV кл. ЛАГ (эффективность и безопасность не установлены); анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз); заболевания, сопровождающиеся кровотечением; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, АГ (АД &gt;170/100 мм рт.ст.); обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия); синдром множественной системной атрофии; гиповолемия; передняя неартериитная ишемическая невралгия зрительного нерва в анамнезе; совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в том числе эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и альфа-адреноблокаторами; совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4</p>	<p>Контроль АД. У пациентов с факторами риска развития ишемической невралгии зрительного нерва (возраст старше 50 лет, сахарный диабет, АГ, ИБС, гиперлипидемия, курение) — периодический осмотр офтальмологом</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Риоцигуат • стимулятор растворимой гуанилатциклазы</p>	<p>Внутрь: 1 мг 3 раза/день; индивидуально доза может повышаться, если не развивается артериальная гипотензия, до максимальной суточной дозы 7,5 мг</p>	<p>Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 мг</p>

Продолжение табл. 6.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амилнитрит) в любой лекарственной форме; одновременное применение с препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), в том числе с препаратами группы ингибиторов ФДЭ-5 (такими, как силденафил, варденафил, тадалафил) или с препаратами группы неспецифических ингибиторов ФДЭ (такими, как дипиридамол и теофиллин); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелые нарушения функции печени (&gt;9 баллов по шкале Чайлд–Пью, класс С); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое АД &lt;95 мм рт.ст.); тяжелые нарушения функции почек (КК &lt;15 мл/мин); применение у пациентов, находящихся на гемодиализе; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к риоцигату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. С осторожностью: у пациентов с ЛАГ, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию, или у пациентов с исходной артериальной гипотензией, гиповолемией либо тяжелой обструкцией путей оттока из левого желудочка или вегетативной дисфункцией; при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP1A1 (такими, как эрлотиниб) и мощными ингибиторами P-gp/BCRP (такими, как циклоспорин); у пациентов с нарушениями функции почек (КК &lt;80 мл/мин, но &gt;15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью, класс В); у пациентов возраста 65 лет и старше</p>	<p>Контроль АД, регулярный контроль уровня гемоглобина и эритроцитов (риск анемии)</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Флуоксетин</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина</li> </ul> <p><i>Препарат не зарегистрирован официально для применения при ССД, синдроме Рейно или ЛАГ, выписывается на основании решения консилиума врачебной комиссии</i></p>	<p>Внутрь: 20 мг 1 раз/день</p>	<p>Внутрь: капсулы 20 мг</p>
<p>Илопрост</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>простаноид, синтетический аналог простаглицлина</li> </ul>	<p>Внутривенно: по 20 мкг (реже 50 мкг) в виде медленной инфузии (≥6 ч) в течение 3–5 дней, индивидуально возможно более длительное применение — до 4 нед. Ингаляционно: по 5 мкг 6–9 раз/сут с помощью ингаляционной системы длительно</p>	<p>Внутривенно: концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мкг/мл, ампулы 1 и 2.5 мл. Ингаляционно: раствор для ингаляций 20 мкг/мл, ампулы 1 мл</p>

Продолжение табл. 6.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Повышенная чувствительность к препарату; одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы и в течение 14 дней после их отмены; одновременный прием тиоридазина, лимозида; тяжелые нарушения функции почек (КК <10 мл/мин) и печени; атония мочевого пузыря; период лактации; беременность; возраст до 18 лет. С осторожностью: сахарный диабет, эпилепсия (в том числе в анамнезе), чрезмерное похудание, болезнь Паркинсона, суицидальная настроенность	Клиническое наблюдение
	Состояния, повышающие риск кровотечения (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровотечение); тяжелая ИБС или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в течение последних 6 мес; острая сердечная недостаточность или хроническая застойная сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; тяжелые нарушения ритма сердечных сокращений; подозрение на застойные явления в малом круге кровообращения; период лактации; беременность; повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата. С осторожностью: у пациентов с нарушением мозгового кровообращения за последние 3 мес, при почечной недостаточности, требующей диализа, при циррозе печени, у пациентов с исходно низкими цифрами АД; у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца. Для ингаляционной формы дополнительно: с осторожностью применять при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и тяжелой бронхиальной астме	Контроль АД. Регулярный контроль уровня гемоглобина, гематокрита и эритроцитов (риск тромбоцитопении, кровотечений)

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Алпростадил • простаноид, синтетический аналог простагландина E1	Внутривенно: капельно в течение 2 ч 20–40 мкг 1–2 раза/день либо 60 мкг 1 раз/день в течение 10–15 дней, индивидуально возможно более длительное применение — до 4 нед	Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 20 мкг; концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мкг/мл

Продолжение табл. 6.6

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; выраженные нарушения ритма сердца; обострение ИБС; перенесенный в последние 6 мес инфаркт миокарда; отек легких; инфильтративные заболевания легких; ХОБЛ; дисфункция печени (повышение уровня АСТ, АЛТ, $\gamma$ -глутамилтранспептидазы); заболевания с повышенным риском возникновения кровотечений (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелое поражение сосудов головного мозга, пролиферативная ретинопатия со склонностью к кровотечениям, обширная травма); сопутствующая терапия сосудорасширяющими и антикоагулянтными препаратами; беременность; период лактации; возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к алпростадилу и другим компонентам препарата. С осторожностью: при артериальной гипотензии, сердечно-сосудистой недостаточности, пациентам, находящимся на гемодиализе (лечение следует проводить в постдиализном периоде), пациентам с сахарным диабетом 1-го типа	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, $\gamma$ -ГТП — на фоне лечения

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Бозентан • неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов	Внутрь: 62,5 мг 2 раза/сут, через 4 нед доза повышается до 125 мг 2 раза/сут, длительно	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 62,5 и 125 мг; таблетки диспергируемые 32 мг (лекарственная форма, предназначенная для детей)

Продолжение табл. 6.6

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (7 и более баллов по шкале Чайлд–Пью); исходное повышение активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза от ВГН; одновременный прием циклоспорина; применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма); повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата. С осторожностью: тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД <85 мм рт.ст.), ХОБЛ, легкие нарушения функции печени (<7 баллов по шкале Чайлд–Пью); при ЛАГ I кл. (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности применения)	Уровень гемоглобина в периферической крови — до начала лечения, 1 раз в месяц в течение первых 4 мес лечения, затем 1 раз в 3 мес. Сывороточные уровни АЛТ, АСТ — до начала лечения, затем каждые 2 нед при повышении дозы препарата, ежемесячно на фоне приема стабильной дозы

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Каптоприл • ингибитор АПФ	Внутрь: начальная доза — по 6,25–12,5 мг 2–3 раза/сут. При недостаточном эффекте дозу постепенно увеличивают до 25–50 мг 3 раза/сут	Внутрь: таблетки 25 и 50 мг

Окончание табл. 6.6



	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Повышенная чувствительность к каптоприлу и другим ингибиторам АПФ; двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз почечной артерии единственной почки; стеноз устья аорты, трансплантация почек; беременность и период лактации; возраст до 18 лет. С осторожностью: при указаниях в анамнезе на наследственный или идиопатический ангионевротический отек, при аортальном стенозе, церебро- и кардиоваскулярных заболеваниях (в том числе при недостаточности мозгового кровообращения, ИБС, коронарной недостаточности), при угнетении костномозгового кроветворения, при сахарном диабете, гиперкалиемии, двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, состоянии после трансплантации почек, почечной и/или печеночной недостаточности, на фоне диеты с ограничением натрия, состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в том числе при диарее, рвоте), у пациентов пожилого возраста	Контроль АД

#### 6.5.6. АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Группа антипролиферативных средств при СД представлена одним препаратом - ингибитором протеинтирозинкиназы нинтеданибом. Препарат используется для лечения ИПЛ на фоне ССД, но существуют и другие показания в области онкологии и пульмонологии (табл. 6.7).

Основные особенности:

- **Нинтеданиб** назначают пациентам с ССД при прогрессирующем течении легочного фиброза, что подразумевает наличие снижения функциональных легочных тестов
- Таблица 6.7. Препараты иммуноглобулинов, применяемые для лечения системной склеродермии

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Нинтеданиб • ингибитор тирозинкиназы	Внутрь: 150 мг 2 раза/день; при возникновении НР (диарея, тошнота, повышенные трансаминазы и др.) доза может быть снижена до 100 мг 2 раза/день	Внутрь: капсулы мягкие 100 и 150 мг

на 10% и более от исходной величины за 6 мес либо сочетание прогрессирования КТ-симптомов легочного фиброза со снижением этих параметров на меньшую величину или с прогрессированием одышки за период в 6 мес.

- При отсутствии эффекта микофенолата мофетила или других иммуносупрессантов при ИПЛ у больных ССД также целесообразно рассмотреть возможность назначения нинтеданиба. При необходимости возможно сочетание нинтеданиба с иммуносупрессантами (в частности, с микофенолата мофетилем).
- Лечение проводят длительно, с обязательным контролем показателей функциональных легочных тестов.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Повышенная чувствительность к нинтеданибу, сое, арахису или любому вспомогательному компоненту препарата; нарушения функции печени средней и тяжелой степени; нарушения функции почек тяжелой степени (КК &lt;30 мл/мин); активные метастазы в головной мозг; беременность и период лактации; возраст до 18 лет. С осторожностью: нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; у пациентов, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам, имеющих в анамнезе язвенную болезнь, дивертикулез или получающих сопутствующую терапию ГК или НПВП; а также у пациентов, которые ранее подвергались хирургическим вмешательствам на органах брюшной полости; артериальная тромбоземия. После обширных хирургических вмешательств (включая абдоминальные) препарат можно назначать не ранее чем через 4 нед</p>	<p>Уровень гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов в периферической крови, уровни АЛТ, АСТ — до начала лечения, затем ежемесячно в течение первых 3 мес лечения, затем — 1 раз в 3 мес</p>

### 6.5.7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

При склеродермическом поражении ЖКТ могут применяться ИПП, прокинетики (метоклопрамид, [домперидон](#), [прукалоприд](#)), слабительные, антибиотики ([метронидазол](#), [ципрофлоксацин](#), макролиды, цефалоспорины), пробиотики, [октреотид](#).

В связи с развитием коморбидной/интеркуррентной патологии, а также для профилактики осложнений терапии применяются антиостеопоретические средства (назначение как минимум комбинации витамина D и кальция необходимо всем больным, получающим ГК), препараты для лечения нарушений липидного обмена (статины и пр.), антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты для лечения сопутствующих инфекций. Для улучшения переносимости метотрексата рекомендуется назначение фолиевой кислоты внутрь. Начальные режимы дозирования: 1-5 мг 1 раз/нед на другой день после применения метотрексата. При неудовлетворительной переносимости метотрексата доза фолиевой кислоты может быть увеличена путем назначения ее ежедневно (в дни без приема метотрексата).

При выборе индивидуальной стратегии лечения для конкретного пациента необходимо учитывать соответствующие лекарственные взаимодействия.

### 6.5.8. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

При лечении ССД необходимо применять комплексный подход, основанный на сочетании коррекции нарушений микроциркуляции (вазоактивная терапия) и иммуновоспалительного процесса (иммуносупрессоры/ГИБП). Препаратом первого ряда обычно бывает [нифедипин](#), обычно он сочетается с синтетическими иммуносупрессивными препаратами ([метотрексат](#), [микофенолата мофетил](#), [азатиоприн](#)). Следует избегать необоснованного назначения ГК всем пациентам и назначать их по строгим показаниям (см. раздел 6.5.3). Международные рекомендации EULAR 2017 фокусируются на ведущих клинических синдромах при ССД, определяющих тяжесть состояния и прогноз конкретного больного, и предлагают основные медикаментозные средства для их терапии.

- Феномен Рейно: блокаторы кальциевых каналов ([нифедипин](#)); при недостаточном ответе - блокаторы ФДЭ-5 ([силденафил](#)); внутривенно - простаноиды, [флуоксетин](#).
- Дигитальные язвы: внутривенно - простаноиды, блокаторы ФДЭ-5, [бозентан](#).
- ЛАГ: [бозентан](#), блокаторы ФДЭ-5, [риоцигуат](#); внутривенно - простаноиды ([илопрост](#)).
- Поражение кожи и ИПЛ: [метотрексат](#), [циклофосфамид](#).
- Склеродермический почечный криз: ингибиторы АПФ.

- Склеродермическое поражение ЖКТ: ИПП, прокинетики, антибиотики (см. раздел 6.5.7).

Российские клинические рекомендации дополняют эту терапию возможностью назначения в резистентных случаях ГИБП ([ритуксимаб](#)), эффективность которого оценена в первую очередь при тяжелом поражении кожи и легких. При тяжелом (с нарушением легочной функции) и прогрессирующем ИПЛ показано назначение нинтеданиба (зарегистрирован для лечения ССД в РФ в конце 2019 г.).

## 6.6. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Первичная профилактика разработана недостаточно, целесообразно по возможности избегать контакта с химическими веществами, которые являются триггерными факторами развития ССД, хотя описаны десятки различных соединений, потенциально индуцирующих заболевание, - кремниевая пыль, хлорвинил, трихлорэтилен, органические растворители, эпоксидные смолы, некоторые лекарства ([блеомицин](#) и пр.) и многие другие.

Вторичная профилактика. При синдроме Рейно для профилактики сосудистых нарушений, помимо лекарственной терапии, существуют рекомендации: избегать воздействия провоцирующих факторов (переохлаждений, стрессовых ситуаций, травм пальцев); отказаться от курения, потребления кофе, приема вазоконстрикторов ([клонидин](#), симпатомиметики, наркотики, эрготамины, агонисты серотонина, эстрогены, интерфероны, [циклоспорин](#)).

## Глава 7 ДЕРМАТОМИОЗИТ/ПОЛИМИОЗИТ

Дерматомиозит (ДМ) - это системное аутоиммунное заболевание, представитель группы идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ), в основе которых лежит воспалительное поражение поперечнополосатой мускулатуры с развитием прогрессирующей мышечной слабости, которое характеризуется симметричным поражением проксимальной мускулатуры в сочетании с поражением кожи.

### 7.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

- Кроме ДМ в группу ИВМ входят: полимиозит (ПМ), аналогичный ДМ по основным проявлениям, но без типичного поражения кожи; ювенильный ДМ; опухолевый ДМ/ПМ (ассоциированный с онкологической патологией); антисинтетазный синдром (подтип с антисинтетазными антителами: anti-Jo-1 и др.), характеризующийся своеобразным поражением кожи рук («рука механика») и частым развитием внесыщечных проявлений (артрит, синдром Рейно, ИПЛ); миозит с включениями (обособленный вариант со специфической картиной при биопсии мышц, поражением проксимальной, дистальной и дыхательной мускулатуры); некротизирующие иммуноопосредованные миопатии, включающие некротизирующий миозит на фоне приема статинов и миозит, ассоциированный с анти-SRP-антителами (антитела против частиц сигнального распознавания); миозит при системных заболеваниях соединительной ткани и перекрестных синдромах. Несмотря на значительные отличия по клинике и течению, с точки зрения ведения больных в клинических рекомендациях ИВМ часто рассматриваются как единая категория.
- Помимо миопатии и кожных синдромов при ИВМ могут развиваться системные проявления, в частности ИПЛ, которое бывает определяющим в плане прогноза.
- При опухолевом ДМ/ПМ на первом месте стоит лечение основного онкологического заболевания, но часто симптоматика миозита требует лечения, как при идиопатическом ДМ/ПМ.

### 7.2. ШИФРЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО

#### ПЕРЕСМОТРА

- М33. Дерматополимиозит.
- М33.0. Юношеский дерматомиозит.
- М33.1. Другие дерматомиозиты.
- М33.2. Полимиозит.
- М33.9. Дерматополимиозит неуточненный.
- М36.0. Дермато(поли)миозит при новообразованиях (C00-D48).

### 7.3. ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина ДМ/ПМ включает основные синдромы: проксимальную миопатию, проявляющуюся мышечной слабостью в проксимальных отделах конечностей, позвоночнике, мышцах глотки и гортани с дисфагией и дисфонией, сопровождающуюся повышением «мышечных» ферментов (креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, АСТ, АЛТ), и типичные кожные проявления (при ДМ - эритема и папулы Готтрона, гелиотропная эритема). При ДМ/ПМ могут определяться характерные изменения при электромиографии, МРТ мышц, важную роль в диагностике ДМ/ПМ и других вариантов ИВМ играет биопсия мышц.

Опубликованы классификационные критерии ACR/EULAR 2017 (табл. 7.1) для ИВМ.

Таблица 7.1. Классификационные критерии ACR/EULAR 2017 для идиопатических воспалительных миопатий у взрослых и детей

Классификационные критерии могут использоваться, если нет лучшего объяснения симптоматики		
Показатель	Баллы	
	Без биопсии мышц	С биопсией мышц
<i>Возраст начала</i>		
Возраст начала первых симптомов, связанных с заболеванием, $\geq 18$ и $< 40$ лет	1,3	1,5
Возраст начала первых симптомов, связанных с заболеванием, $\geq 40$ лет	2,1	2,2
<i>Мышечная слабость</i>		
Объективная симметричная слабость, обычно прогрессирующая, в проксимальных отделах верхних конечностей	0,7	0,7
Объективная симметричная слабость, обычно прогрессирующая, в проксимальных отделах нижних конечностей	0,8	0,5
Сгибатели шеи относительно слабее, чем разгибатели шеи	1,9	1,6
Проксимальные мышцы ног относительно слабее дистальных мышц ног	0,9	1,2
<i>Кожные проявления</i>		
Гелиотропная эритема	3,1	3,2
Папулы Готтрона (Gottron's)	2,1	2,7
Симптом (эритема) Готтрона	3,3	3,7

Окончание табл. 7.1

Классификационные критерии могут использоваться, если нет лучшего объяснения симптоматики		
Показатель	Баллы	
	Без биопсии мышц	С биопсией мышц
<i>Другие клинические проявления</i>		
Дисфагия или нарушение моторики пищевода	0,7	0,6
<i>Лабораторные тесты</i>		
Анти-Jo-1 (анти-гистидил-тРНК синтетазные) антитела	3,9	3,8
Повышенные сывороточные уровни креатинфосфокиназы, или лактатдегидрогеназы, или АСТ, или АЛТ (выше ВГН)	1,3	1,4
<i>Особенности биопсии мышц</i>		
Инфильтрация эндомизия мононуклеарными клетками, окружающими, но не проникающими в мышечное волокно	–	1,7
Инфильтрация мононуклеарами в перимизии и/или периваскулярно	–	1,2
Перифасцикулярная атрофия	–	1,9
Окаймленные вакуоли	–	3,1

Вероятность правильного отнесения больного к группе ИВМ предлагается оценивать на основании оценки симптоматики в баллах (см. табл. 7.1) с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim>), при этом, по мнению экспертов, понятие «определенная ИВМ» должна равняться вероятности  $\geq 90\%$ , что соответствует общему суммарному баллу  $\geq 7,5$  без биопсии мышц и  $\geq 8,7$  с биопсией мышц. Существует алгоритм для дополнительного уточнения нозологической принадлежности внутри группы ИВМ на основании характеристики поражения кожи, групп мышц и других симптомов.

#### 7.4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

##### 7.4.1. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА



В период высокой активности болезни рекомендуется индивидуализированная ЛФК с учетом тяжести состояния пациента (с применением пассивных движений, изометрических упражнений, дыхательной гимнастики). По мере снижения активности болезни и уменьшения мышечной слабости постепенно переходят на активные движения и активные дыхательные упражнения, аэробные нагрузки.

#### 7.4.2. ДИЕТА

В период высокой активности болезни подавляющее большинство пациентов получает высокие дозы ГК, для профилактики ряда НР есть специальные диетические рекомендации (см. раздел 5.4.2), за исключением обогащения диеты кальцием в связи с риском развития кальциноза мягких тканей. В тяжелых случаях при псевдобульбарных расстройствах с нарушением глотания кормление должен осуществлять средний медицинский персонал для профилактики аспирации, в тяжелых случаях - показана постановка назогастрального зонда и энтеральное питание специальными смесями.

#### 7.4.3. АППАРАТНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

На этапе высокой активности не проводится. В период низкой активности может проводиться магнитотерапия с применением импульсного магнитного поля, имеется также опыт бальнеотерапии (Мертвое море) - с минимальными уровнями доказательности эффективности.

#### 7.4.4. ОРТЕЗИРОВАНИЕ

Может применяться при формировании контрактур на фоне кальциноза мягких тканей.

#### 7.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При ДМ/ПМ на фоне онкопатологии удаление опухоли может привести к излечению или значительному улучшению. Иногда хирургическое лечение применяется при кальцинозе мягких тканей. При выраженном стойком нарушении глотания (особенно при миозите с включениями) прибегают к баллонной дилатации, крикофарингеальной миотомии.

### 7.5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

#### 7.5.1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ/ СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммуносупрессивная терапия синтетическими препаратами является важным компонентом лечения ИВМ. Большинство из них применяются также при РА и других иммуно-спалительных заболеваниях, относясь к категории сБПВП (определение - см. раздел 1.5.1).

Основные особенности:

- Синтетические иммуносупрессоры назначаются, как правило, в сочетании с ГК, могут комбинироваться с ГИБП.
- Большинство сБПВП/иммуносупрессоров требуют регулярного клинико-лабораторного мониторинга безопасности.

Таблица 7.2. Синтетические иммуносупрессивные препараты для лечения дерматомиозита/полимиозита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Гидроксихлорохин	200–400 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки по 200 мг
Циклофосфамид	Внутривенно капельно: 800–1000 мг 1 раз/мес; 400 мг 1 раз/2 нед; длительность применения определяется индивидуально в конкретных клинических случаях	Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флаконы 500, 1000 мг

• Микофенолата мофетил, который входит в клинические рекомендации по лечению ДМ/ПМ, не имеет официальной регистрации показаний при этом заболевании (отмечено в табл. 7.2, информация о режиме дозирования приводится на основании существующих рекомендаций, опубликованных данных и практического опыта).

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Ретинопатия; детский возраст до 6 лет; беременность; непереносимость лактозы; гиперчувствительность к производным 4-аминохинолина	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес; определение остроты зрения, осмотр глазного дна, оценка цветового зрения и полей зрения — 1 раз в 6 мес
Повышенная чувствительность к препарату или компонентам лекарственной формы (например, маннитол); кахексия; выраженное угнетение костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); сердечная недостаточность; активные инфекции; цистит; задержка мочеиспускания; беременность и лактация. С осторожностью: тяжелые заболевания печени и/или почек, подагра, адреналэктомия, нефроуролитиаз. После применения требуется употребление пациентом достаточного количества жидкости для форсирования диуреза. Не рекомендуется использовать грейпфруты и грейпфрутовый сок (снижение эффективности)	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин, общий анализ мочи — перед каждым введением, затем те же тесты на другой день после введения и через 5–7 дней. При развитии острой/обострении хронической инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Микофенолата мофетил <i>Препарат официально не зарегистрирован для лечения ДМ/ПМ, назначается по решению консилиума/врачебной комиссии</i>	Начальная доза 500 мг 2 раза/день, через 2 нед возможно повышение до полной дозы 1000 мг 2 раза/день (2000 мг/сут)	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг; капсулы 250 мг
Азатиоприн	50–100 мг 2 раза/день	Внутрь: таблетки по 50 мг

Продолжение табл. 7.2

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша–Нихана и Келли–Зигмиллера); одновременный прием с азатиоприном; детский возраст до 14 лет; беременность и период лактации. С осторожностью: заболевания ЖКТ (в фазе обострения), одновременный прием с такролимусом, сиролимусом, с препаратами, влияющими на печеночно-кишечный цикл (коlestирамин, севеламер, антибиотики) и глюкуронырование (изавуконазол, телмисартан)	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления
	Активные инфекции; выраженные изменения функции почек и печени, гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); беременность и кормление грудью; повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина — еженедельно в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз/мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Метотрексат	Начальная доза: 7,5–10 мг/нед, с постепенным повышением до 20–25 мг/нед (максимально переносимая доза в указанных пределах)	Внутрь: таблетки 2,5 и 5 мг. Подкожно: в виде готовых шприцев в дозировках от 7,5 до 30 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для инъекций (ампулы и флаконы по 10 мг)
Циклоспорин	Внутрь: 3–5 мг/кг массы тела в сут	Внутрь: капсулы мягкие 10, 25, 50, 100 мг; капсулы 25, 50, 100 мг; раствор для приема внутрь 100 мг/1 мл; флаконы 50 мл в комплекте с мерным шприцем и канюлей

Окончание табл. 7.2

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Активные инфекции; выраженные изменения функции почек (КК <60 мл/мин) и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); язвенное поражение ЖКТ в активной фазе; гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата; вакцинация живыми вакцинами; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при сахарном диабете, ожирении, заболеваниях легких, в детском и пожилом возрасте	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз/мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Для повышения безопасности лечения рекомендуется назначать фолиевую кислоту внутрь в дозе 1–5 мг/сут (в дни, когда пациент не получает метотрексат)
Повышенная чувствительность к циклоспорину или любому другому компоненту препарата; нарушение функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом и концентрацией креатинина в плазме крови не более 200 мкмоль/л у взрослых и 140 мкмоль/л у детей); неконтролируемая АГ; инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии; злокачественные новообразования; возраст до 18 лет, за исключением нефротического синдрома. С осторожностью: у пациентов в возрасте ≥65 лет, пациентов с гиперкалиемией и гиперурикемией, заболеваниями печени, болезнью Бехчета с неврологическими проявлениями, черепно-мозговой травмой или заболеваниями головного мозга, эпилепсией, алкоголизмом	Контроль АД. Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин, электролиты — до начала и через 2 нед после начала лечения, липиды крови — до начала и через 1 мес после начала лечения, далее — ежемесячно

### 7.5.2. ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.2. Основные особенности:

- В клинические рекомендации входит анти-В-клеточный препарат [ритуксимаб](#), который применяется при формах ДМ/ПМ с неблагоприятным прогнозом и резистентности к другой терапии.

Таблица 7.3. Генно-инженерные биологические препараты для лечения дерматомиозита/полимиозита

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Ритуксимаб • анти-В-лимфоцитарный препарат • есть биоаналоги <i>Препарат официально не зарегистрирован для лечения СКВ, назначается по решению консилиума/врачебной комиссии</i>	Цикл терапии состоит из 2 введений: 1000 мг в 1-й день лечения, затем 1000 мг через 2 нед. Циклы терапии могут повторяться каждые 6 мес	Флаконы по 500, 300 и 100 мг. Внутривенно капельно через инфузионный насос в разведении 4 мг/мл со скоростью 50 мг/ч с постепенным повышением до 600 мг/ч (повторные инфузии). Перед инфузией требуется премедикация анальгетиками/антипиретиками, антигистаминными препаратами, метилпреднизолоном внутривенно 100 мг. Препарат целесообразно назначать в комбинации с метотрексатом или другими иммуносупрессорами

- [Ритуксимаб](#) не имеет официальной регистрации показаний при ДМ/ПМ (отмечено в табл. 7.3, информация о режиме дозирования приводится на основании существующих рекомендаций, опубликованных данных и практического опыта), но при этом включен в российские клинические рекомендации.
- [Ритуксимаб](#) может сочетаться с ГК и синтетическими иммуносупрессорами (при одновременном или последовательном назначении); не рекомендуется одновременное назначение ГИБП и циклофосфида.



Противопоказания	Мониторинг безопасности
Острые инфекции; выраженный первичный и вторичный иммунодефицит, гиперчувствительность к препарату и его компонентам, к мышечным белкам; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; возраст до 18 лет, беременность и кормление грудью. Применять с осторожностью при хронических инфекциях, дыхательной недостаточности, нейтропении <1,5 тыс./мкл, тромбоцитопении <75 тыс./мкл	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови. АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес, уровень IgG — перед каждым введением. При развитии инфекции запланированный цикл терапии переносится до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

### 7.5.3. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. разделы 1.5.4; 5.5.3, основная информация дана в табл.

#### 7.4. Основные особенности:

- ГК при ДМ/ПМ и вообще ИВМ занимают основное место на первом этапе лечения, за исключением отдельной формы ИВМ - миозита с включениями.
- ГК могут назначаться в сочетании с препаратами из групп синтетических иммуносупрессоров, ГИБП.
- При ДМ/ПМ ГК назначаются в виде следующих вариантов терапии: подавляющие дозы ГК внутрь; пульс-терапия метилпреднизолоном; поддерживающие дозы ГК внутрь.
- Для контроля эффективности, помимо клинических данных, применяются оценка сывороточного уровня креатинфосфокиназы, данные игольчатой электромиографии.
- Подавляющие дозы ГК внутрь - 1-1,5 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон (дозировка избирается в зависимости от активности болезни у конкретного пациента), при этом доза разбивается на 3-4 приема (основная - в ранние утренние часы). Продолжительность лечения подавляющей дозой ГК, как правило, составляет  $\geq 3$  мес; после достижения стабильного клинического эффекта начинают постепенное снижение дозы в темпе 1-2 мг в 7-10 дней до достижения уровня поддерживающих доз; скорость снижения может изменяться в конкретных случаях в зависимости от стабильности ответа на терапию, переносимости, коморбидности и пр.
- Пульс-терапия метилпреднизолоном применяется при тяжелых резистентных формах (ИПЛ, миокардит, тяжелая дисфагия) обычно в стационарных условиях и проводится в дозировках 500-1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 3 последовательных дней; в конкретных клинических случаях продолжительность курса пульс-терапии может уменьшаться до 1-2 дней и повторяться при необходимости.
- Поддерживающие дозы ГК ( $\leq 10$  мг в день в пересчете на преднизолон в 1 прием) при ДМ/ПМ применяются неограниченно долго (зачастую годами), в зависимости от конкретной ситуации.

Таблица 7.4. Глюкокортикоидные препараты для лечения дерматомиозита/полимиозита



МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Преднизолон	Внутрь: подавляющие дозы — 1–1,5 мг/кг/сут в 3–4 приема (обычно 60–100 мг/сут); поддерживающие дозы ≤10 мг/день в 1 прием	Внутрь: таблетки 5 мг
Метилпреднизолон	Внутрь: подавляющие дозы — 1 мг/кг/сут в 3–4 приема (обычно 48–80 мг/сут); поддерживающие дозы ≤8 мг/день в 1 прием. Внутривенно: капельно 500–1000 мг/сут в течение 1–3 дней	Внутрь: таблетки 4 мг. Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Системный микоз; герпетическое поражение глаз; острый инфаркт миокарда; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к преднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, тиреотоксикозе, гипотиреозе, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения преднизолона
Системный микоз; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к метилпреднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови; частота зависит от схемы применения метилпреднизолона. Контроль гликемии — не реже чем 1 раз в 3 мес

#### 7.5.4. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Общая характеристика - см. раздел 5.5.6, основная информация дана в табл.

#### 7.5. Основные особенности:

- Внутривенные иммуноглобулины применяются при тяжелых формах ДМ/ПМ, ювенильном ДМ.

Таблица 7.5. Препараты иммуноглобулинов, применяемые для лечения дерматомиозита/полимиозита

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Имуноглобулин человека нормальный <i>Препараты не зарегистрированы по показанию «дерматомиозит/полимиозит», назначаются по решению консилиума/врачебной комиссии</i>	1000 мг/кг 1 раз/мес в течение 4–6 мес	Внутривенно: раствор для инфузий 50 мг/мл, флаконы 10, 25, 50, 100 мл; раствор для инфузий 1,25 г/25 мл, бутылка; раствор для инфузий 50 мг/мл, бутылка 25 или 50 мл

Препараты внутривенных иммуноглобулинов применяются при ИВМ в комбинации с ГК и другими противовоспалительными/иммуномодулирующими средствами.

Препараты иммуноглобулинов не зарегистрированы по показанию «ДМ», но входят в российские и международные клинические рекомендации.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Гиперчувствительность к компонентам препарата; дефицит IgA (связанный с наличием аутоантител). С осторожностью: лицам, страдающим аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, рецидивирующая крапивница) или склонным к аллергическим реакциям (в этом случае возможно введение с премедикацией антигистаминными препаратами и/или ГК)	Клиническое наблюдение. Анализ крови на IgA — перед началом лечения

#### 7.5.5. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

При кальцинозе мягких тканей могут использоваться: низкие дозы варфарина; гель с гидроксидом алюминия; [дилтиазем](#); бисфосфонаты. В связи с развитием коморбидной/ интеркуррентной патологии, а также для профилактики осложнений терапии часто применяются: антиостеопоретические средства [назначение как минимум комбинации витамина D и кальция (с осторожностью при кальцинозе) необходимо всем больным, получающим ГК], препараты для профилактики лекарственных осложнений (ингибиторы протонной помпы и др.), антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты для лечения сопутствующих инфекций. Для улучшения переносимости метотрексата рекомендуется назначение фолиевой кислоты внутрь. Начальные режимы дозирования: 1-5 мг 1 раз/нед (на другой день после применения метотрексата). При неудовлетворительной переносимости метотрексата доза фолиевой кислоты может быть увеличена путем назначения ее ежедневно (в дни без приема метотрексата). При выборе индивидуальной стратегии лечения для конкретного пациента необходимо учитывать соответствующие лекарственные взаимодействия.

#### 7.5.6. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Препаратами 1-го ряда при лечении ДМ/ПМ и большинства других форм ИВМ являются ГК внутрь в подавляющих дозах. При необходимости это лечение дополняется пульс-терапией метилпреднизолоном (при тяжелых системных проявлениях). Параллельно ГК обычно назначаются [метотрексат](#), [азатиоприн](#), реже - [циклоспорин](#).

Резистентные формы ДМ, сопровождающиеся тяжелой дисфагией, особенно при юве-нильном ДМ, служат показанием для назначения внутривенных препаратов человеческого иммуноглобулина.

При резистентном поражении кожи и невысокой воспалительной активности может применяться [гидрохлорохин](#).

При прогрессирующем ИПЛ, тяжелом поражении кожи назначаются [циклофосфамид](#), [микофенолата мофетил](#), в резистентных случаях - [ритуксимаб](#) (в том числе при антисин-тетазном синдроме, миозите, ассоциированном с анти-SRP-антителами).

Лечение миозита с включениями представляет собой отдельную серьезную проблему. При этой форме ИВМ стандартная терапия комбинацией ГК и иммуносупрессантов неэффективна, и заболевание медленно, но постоянно прогрессирует. Несмотря на противоречивые данные клинических исследований, препаратом выбора может быть внутривенный иммуноглобулин ([иммуноглобулин человека нормальный](#)).

#### 7.6. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Первичная профилактика идиопатических ИВМ разработана недостаточно, профилактикой опухолевого ДМ/ПМ может служить ранняя диагностика и радикальное лечение разных видов рака.

Источник KingMed.info

Вторичная профилактика: показано активное врачебное наблюдение (диспансеризация) с врачебными осмотрами не реже 1 раза в 3 мес, регулярным определением креатинфосфокиназы и игольчатой электромиографии. Целесообразен скрининговый онкопоиск ежегодно в первые 5 лет болезни. Пациентам следует избегать факторов, приводящих к обострению (инсоляция, инфекции, травмы, стресс и т.д.).

## Глава 8 ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ И РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ

Гигантоклеточный артериит (ГКА, болезнь Хортона) - системный васкулит, относящийся к васкулитам крупных сосудов, характеризуется гранулематозным воспалением аорты и ее ветвей, а также височных артерий, развивается в возрасте после 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.

Ревматическая полимиалгия (РП) - хроническое воспалительное заболевание, поражающее лиц пожилого возраста, характеризующееся вовлечением области плечевого и тазового пояса, высоким острофазовым ответом и частым сочетанием с ГКА.

### 8.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

- РП - достаточно распространенная патология, частота в популяции лиц  $\geq 50$  лет составляет 10-50 случаев на 100 тыс. населения.
- ГКА сочетается с РП в 40-60% случаев.

### 8.2. ШИФРЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

- M31.5. Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией.
- M31.6. Другие гигантоклеточные артерииты.
- M35.3. Ревматическая полимиалгия.

### 8.3. ДИАГНОСТИКА

Для диагностики РП предлагается использовать классификационные критерии ACR/EULAR 2012 (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Классификационные критерии ACR/EULAR 2012 для ревматической полимиалгии

Обязательные критерии: возраст 50 лет и старше, двусторонняя боль в плече и повышенные СРБ и/или СОЭ		
Симптомы	Баллы без УЗИ	Баллы с УЗИ
Утренняя скованность >45 мин	2	2
Боль в бедрах или ограничение подвижности	1	1
Отсутствие ревматоидного фактора или АЦЦП	2	2
Отсутствие вовлечения суставов	1	1
По меньшей мере одно плечо с субдельтовидным бурситом, и/или теносиновитом бицепса, и/или с синовитом плечевого сустава (задним или подмышечным) и по меньшей мере одно бедро с синовитом и/или бурситом в области большого вертела — ультразвуковое исследование (УЗИ)	–	1
Оба плеча с субдельтовидным бурситом, теносиновитом бицепса или синовитом плечевого сустава	–	1

Диагноз РП может считаться обоснованным при наличии обязательных критериев и значении суммы других критериев, либо 4 и более баллов без применения УЗИ суставов, либо 5 или более баллов с применением УЗИ.

Для ГКА до сих пор повсеместно используются критерии ACR 1990. Для подтверждения диагноза у больного должны присутствовать не менее 3 из 5 критериев:

- возраст старше 50 лет;

- появление новых головных болей (включая изменение характера и/или локализации);
- изменения височной артерии (болезненность при пальпации или ослабление пульсации);
- повышение СОЭ (более 50 мм/ч по Вестергрену);
- изменения при биопсии височной артерии (картина васкулита с сужением просвета сосуда, повреждение интимы, диффузная, преимущественно мононуклеарная инфильтрация, многоядерные гигантские клетки).

В последние годы для подтверждения диагноза ГКА используются неинвазивные методики - УЗИ, МРТ, КТ височных артерий, аорты и ее ветвей.

#### 8.4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

##### 8.4.1. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Полезно применение индивидуальной программы упражнений для пациентов с РП, нацеленной на поддержание мышечной массы и функций, а также снижение риска падений, особенно у пожилых людей при длительном лечении ГК, а также у ослабленных пациентов.

##### 8.4.2. ДИЕТА

В период высокой активности болезни подавляющее большинство пациентов получает высокие дозы ГК, для профилактики ряда НР есть специальные диетические рекомендации (см. раздел 5.4.2).

##### 8.4.3. АППАРАТНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

Не применяется.

##### 8.4.4. ОРТЕЗИРОВАНИЕ

Может применяться хождение с тростью.

##### 8.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При гемодинамически значимых стенозах крупных артерий применяется сосудистая хирургия, уровень технического успеха реваскуляризации верхних конечностей колеблется: от 50% - в случае окклюзии; до 100% - в случае стеноза. Также проводится хирургическое лечение связанных с ГКА аневризм аорты. Хирургическое лечение должно проводиться в период низкой воспалительной активности и на низких дозах стероидов.

#### 8.5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

##### 8.5.1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ/СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммуносупрессивная терапия синтетическими препаратами занимает важное место в лечении ГКА и применяется при РП. Эти препараты применяются также при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях, относясь к категории СБВП (определение и характеристики - см. раздел 1.5.1, основная информация дана в табл. 8.2).

Основные особенности:

- Синтетические иммуносупрессоры назначаются при ГКА в сочетании с ГК в случае, когда нет достаточного ответа на ГК.



- При РП рекомендуется назначение метотрексата либо в резистентных к ГК случаях, либо в качестве стероид-сберегающего препарата.
- При ГКА основным иммуносупрессором также является [метотрексат](#), в российских рекомендациях также присутствуют [азатиоприн](#) и циклофосфан для резистентных случаев.

Таблица 8.2. Синтетические иммуносупрессивные препараты для лечения ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Метотрексат	7,5–15 мг/нед	Внутрь: таблетки 2,5 и 5 мг. Подкожно: в виде готовых шприцев в дозировках от 7,5 до 30 мг. Внутримышечно и внутривенно: раствор для инъекций (ампулы и флаконы по 10 мг)
Азатиоприн	50 мг 2–3 раза/день	Внутрь: таблетки по 50 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Активные инфекции; выраженные изменения функции почек (КК <60 мл/мин) и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); язвенное поражение ЖКТ в активной фазе; гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата; вакцинация живыми вакцинами; беременность и кормление грудью. С осторожностью: при сахарном диабете, ожирении, заболеваниях легких, в детском и пожилом возрасте	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз/мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Для повышения безопасности лечения рекомендуется назначать фолиевую кислоту внутрь в дозе 1–5 мг/сут (в дни, когда пациент не получает метотрексат)
Активные инфекции; выраженные изменения функции почек и печени; гематологические расстройства (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия); беременность и кормление грудью; повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина — еженедельно в начале лечения, в дальнейшем — 1 раз/мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Циклофосфамид	Внутривенно капельно: 500–1000 мг 1 раз/мес; режим дозирования может быть индивидуализован в конкретных клинических случаях	Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы 200 мг; порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флаконы 500, 1000 мг

Окончание табл. 8.2

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Повышенная чувствительность к препарату или компонентам лекарственной формы (например, маннитол); кахексия; выраженное угнетение костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); сердечная недостаточность; активные инфекции; цистит; задержка мочеиспускания; беременность и лактация. С осторожностью: тяжелые заболевания печени и/или почек, подагра, адrenaлэктомия, нефроуролитиаз. После применения требуется употребление пациентом достаточного количества жидкости для форсирования диуреза. Не рекомендуется использовать грейпфруты и грейпфрутовый сок (снижение эффективности)	Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин, общий анализ мочи — перед каждым введением, затем те же тесты — на другой день после введения и через 5–7 дней. При развитии острой/обострении хронической инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления

### 8.5.2. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.2, основная информация дана в табл.

#### 8.3. Основные особенности:

- В России для лечения ГКА официально зарегистрирован препарат тоцилизумаб в подкожной форме. В инструкции по применению тоцилизумаба во внутривенной форме указаний на регистрацию при ГКА нет.
- Препарат рекомендован для применения при ГКА в случае недостаточного ответа на высокие дозы ГК и наличия рисков при их назначении. Применение неопределенно длительное, в сочетании с ГК, продолжительность определяется индивидуально.

Таблица 8.3. Генно-инженерные биологические препараты для лечения гигантоклеточного артериита

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Тоцилизумаб • ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6Р)	Подкожно: 162 мг 1 раз/нед	Подкожно: шприц-тюбик/автоинжектор с расствором для подкожного введения. <i>Существует внутривенная форма тоцилизумаба, но для нее нет сведений о регистрации по показанию ГКА</i>

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Активные инфекции; гиперчувствительность к препарату и его компонентам, беременность. С осторожностью: при кормлении грудью, активных заболеваниях печени и печеночной недостаточности, демиелинизирующих заболеваниях, рецидивирующих инфекциях, дивертикулите в анамнезе (риск перфорации кишечника)	Число эритроцитов, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, холестерин, триглицериды, ЛПНП — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

### 8.5.3. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.4, основная информация дана в табл.

#### 8.4. Основные особенности:

- ГК при РП и ГКА являются основой лечения, особенно на начальном его этапе.
- ГК могут назначаться в сочетании с препаратами из групп синтетических иммуносупрессоров, ГИБП.
- При РП начальная доза ГК составляет 12,5-25 мг в эквиваленте преднизолона в день, в среднем - 15 мг/сут при однократном приеме в ранние утренние часы; по достижении ремиссии производится постепенное снижение дозировки, сначала по 1 мг/мес до дозы 10 мг/сут, далее по 0,5 мг/мес до отмены (при условии сохранения ремиссии).

- При активном ГКА рекомендуется начать терапию высокими дозами ГК (40-60 мг/сут в эквиваленте преднизолона) для индукции ремиссии. После того как болезнь контролируется, рекомендуется уменьшить дозу ГК до целевой дозы 15-20 мг/сут в течение 2-3 мес и через 1 год до  $\leq 5$  мг/сут.
- В случае наличия серьезной симптоматики поражения органа зрения при активном ГКА возможно назначение метилпреднизолона внутривенно в дозе 250-1000 мг/сут в течение 1-3 дней в дополнение к приему ГК внутрь.

Таблица 8.4. Глюкокортикоидные препараты для лечения ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Преднизолон	Внутрь начальные дозы: при РП — 12,5–25 мг/сут. при ГКА — 40–60 мг/сут; постепенное снижение дозы после достижения ремиссии/ хорошего контроля над активностью болезни	Внутрь: таблетки 5 мг
Метилпреднизолон	Внутрь начальные дозы: при РП — 10–20 мг/сут. при ГКА — 32–48 мг/сут; постепенное снижение дозы после достижения ремиссии/ хорошего контроля над активностью болезни. Внутривенно: капательно 250–1000 мг 1 раз/сут в течение 1–3 дней	Внутрь: таблетки 4 мг. Внутривенно: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг — при РП не рекомендуется, при ГКА возможно применение в стационарных условиях по специальным показаниям (см. выше)

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Системный микоз; герпетическое поражение глаз; острый инфаркт миокарда; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к преднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, тиреотоксикозе, гипотиреозе, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения преднизолона
Системный микоз; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к метилпреднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови; частота зависит от схемы применения метилпреднизолона. Контроль гликемии — не реже чем 1 раз в 3 мес

#### 8.5.4. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Необходимо применение антиостеопоретических средств (назначение как минимум комбинации витамина D и кальция необходимо всем больным, получающим ГК). Для улучшения переносимости метотрексата рекомендуется назначение фолиевой кислоты внутрь. Начальные режимы дозирования: 1-5 мг 1 раз/нед (на другой день после применения метотрексата). При неудовлетворительной переносимости метотрексата доза фолиевой кислоты может быть увеличена путем назначения ее ежедневно (в дни без приема метотрексата). При выборе индивидуальной стратегии лечения для конкретного пациента необходимо учитывать соответствующие лекарственные взаимодействия.

#### 8.5.5. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Рекомендации EULAR по лечению РП и ГКА, а также российские клинические рекомендации очень близки по идеологии. Лечение начинается с применения относительно высоких доз ГК *per os* (при ГКА выше) с постепенным снижением дозировок до отмены при РП или минимальной поддерживающей дозы при ГКА (см. раздел 8.5.3). Рекомендации не поддерживают применение НПВП, а также

антикоагулянтов и антиагрегантов у данной группы пациентов, если только эти препараты не назначены по поводу сопутствующих заболеваний. В случаях недостаточного ответа или рецидивов рекомендуется назначение синтетических иммуносупрессоров (в первую очередь небольших доз метотрексата) при обоих заболеваниях, а также ГИБП - тоцилизумаба - при ГКА. Другой причиной назначения тоцилизумаба или метотрексата при ГКА может быть повышенный риск побочных эффектов или осложнений, связанных с ГК, из-за коморбидной патологии (сахарный диабет и др.).

#### 8.6. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Первичная профилактика не разработана.

Вторичная профилактика состоит в правильном применении клинических рекомендаций, в том числе в отношении темпов снижения дозы ГК. При обострениях необходимо вновь назначать индукционную дозу стероидов. Длительное применение тоцилизумаба обладает противорецидивным эффектом на фоне снижения ГК вплоть до отмены.



## Глава 9 ПОДАГРА

Подагра - системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов мочевой кислоты (моноурата натрия) и развивающимся в связи с этим воспалением у людей с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

### 9.1. основные факты

- Подагра - частое заболевание, распространенность подагры в мире в последние десятилетия непрерывно увеличивается, соперничая с РА.
- Заболевают подагрой в основном мужчины среднего возраста (40-50 лет).
- В основе развития воспаления при подагре лежат 2 процесса: нарушение обмена пуриновых оснований, что приводит к накоплению и отложению в тканях кристаллов мочевой кислоты (моноурата натрия), и патологическая реакция иммунной системы на эти кристаллы, сопровождающаяся формированием инфламмасом - компонента системы врожденного иммунитета, представляющего собой белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, который приводит к запуску воспалительной реакции (активации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18) при контакте клетки с кристаллами мочевой кислоты.
- Для подагры характерен очень широкий спектр коморбидных состояний (уролитиаз, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, дислипидемии, АГ и др.), которые необходимо учитывать при определении тактики лечения.
- Кроме идиопатической (первичной) подагры существует несколько разновидностей вторичной подагры, которая развивается на фоне других болезней или индуцируется химическими веществами, лекарствами.

### 9.2. ШИФРЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО

#### ПЕРЕСМОТРА

- M10. Подагра.
  - M10.0. Идиопатическая подагра, Подагрический бурсит, Первичная подагра, Подагрические узлы [уратные тофусы] в сердце (I43.8).
  - M10.1. Свинцовая подагра.
  - M10.2. Лекарственная подагра.
  - M10.3. Подагра, обусловленная нарушением почечной функции.
  - M10.4. Другая вторичная подагра.
  - M10.9. Подагра неуточненная.

### 9.3. ДИАГНОСТИКА

Основные клинические проявления подагры:

- рецидивирующие атаки острого артрита;
- накопление кристаллов уратов в тканях с образованием тофусов;
- нефролитиаз (почечнокаменная болезнь), подагрическая нефропатия. В развитии подагры выделяют 3 стадии:
- острый подагрический артрит;
- периоды между приступами подагрического артрита (межприступная подагра);



- хроническая тофусная подагра.

В 2018 г. опубликованы рекомендации EULAR по диагностике подагры.

- Поиск кристаллов в синовиальной жидкости или аспиратах тофуса рекомендуется для каждого человека с подозрением на подагру, потому что обнаружение кристаллов моноурата натрия позволяет точно поставить диагноз подагры.
- Подагра должна подозреваться при диагностике любого острого артрита у взрослого человека. Когда анализ синовиальной жидкости невозможен, клинический диагноз подагры подтверждается следующими предположительными признаками: моноартикулярное поражение стопы (особенно первого плюснефалангового сустава) или голеностопного сустава; предыдущие аналогичные эпизоды острого артрита; быстрое начало сильной боли и отека (в худшем случае через <24 ч); эритема; мужской пол и связанные сердечно-сосудистые заболевания и гиперурикемия. Эти особенности весьма убедительны, но не специфичны для подагры.
- Настоятельно рекомендуется проводить аспирацию и исследование синовиальной жидкости на наличие кристаллов у любого пациента с неуточненным воспалительным артритом.
- Диагноз подагры не следует ставить при наличии только гиперурикемии.
- Когда клинический диагноз подагры является неопределенным и идентификация кристаллов невозможна, пациенты должны быть обследованы с помощью методов визуализации для поиска отложения кристаллов моноурата натрия и особенностей любого альтернативного диагноза.
- Обычная рентгенография показана для поиска свидетельств осаждения кристаллов моноурата натрия, но имеет ограниченную ценность для диагностики приступа подагры. Ультразвуковое сканирование может быть более полезным в установлении диагноза у пациентов с подозрением на подагру или хроническим подагрическим артритом путем обнаружения тофусов, не очевидных при клиническом обследовании, или двойного контура на поверхностях хряща, что весьма характерно для отложений урата в суставах.
- Факторы риска хронической гиперурикемии следует искать у каждого человека с подагрой, а именно: хроническое заболевание почек; избыточный вес; медикаменты [включая применение диуретиков, низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирин®), циклоспорина, такролимуса]; излишнее употребление алкоголя (особенно пива и крепких спиртных напитков), недietetических газированных напитков, мяса и моллюсков.
- Рекомендуется систематическая оценка наличия сопутствующих заболеваний у людей с подагрой, включая ожирение, почечную недостаточность, гипертонию, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, диабет и дислипидемию. Таким образом, достоверным диагноз подагры может считаться, только если он подтвержден получением кристаллов моноурата натрия из синовиальной жидкости или содержимого узла, напоминающего тофус.

#### 9.4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

##### 9.4.1. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Во внеприступный период пациенты должны заниматься как минимум ЛФК, оптимально в группах, желательно с применением достаточно интенсивных аэробных упражнений. Это позволяет не только улучшить микроциркуляцию и подвижность в суставах, но и контролировать массу тела.

##### 9.4.2. ДИЕТА

Диета играет одну из ключевых ролей в борьбе с подагрой. Пациентам следует избегать употребления продуктов:

- способствующих гиперурикемии (малопуриновая диета, диета № 6 по Певзнеру);
- содержащих большое количество пуринов:
  - мясо (включая мясные субпродукты - почки, мозги, печень);
  - рыба;
- стимулирующих синтез пуринов/мочевой кислоты:
  - большое количество соевого белка;
  - напитки, содержащие сахара, особенно фруктозу;
- задерживающих выведение мочевой кислоты: - алкоголь.

Целесообразно употребление продуктов, способствующих снижению уровня мочевой кислоты (МК) в крови:

- молочные продукты и сывороточные белки;
- витамин С;
- вишня и вишневый сок;
- чай;
- кофе.

#### 9.4.3. АППАРАТНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

Могут применяться во вреприступном периоде, в том числе при хроническом артрите, с учетом возможных противопоказаний со стороны сопутствующей патологии. Наиболее часто применяются магнитотерапия с применением импульсного магнитного поля, фоно-форез лекарственных препаратов, криотерапия, бальнеотерапия.

#### 9.4.4. ОРТЕЗИРОВАНИЕ

Ортезирование может применяться для коррекции умеренных деформаций и нестабильности суставов кистей и стоп, коленных суставов, обладает удовлетворительной симптоматической эффективностью и положительным влиянием на функцию, но требует индивидуального подхода и комплаентности больного.

#### 9.4.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При наличии тяжелых деформаций и обезображивающих тофусов применяются удаление тофусов из мягких тканей, ампутация пальцев, резекция костных тофусов и артропластика. Хирургическое лечение целесообразно проводить вне приступа подагры на фоне подобранной уратснижающей терапии.

### 9.5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

#### 9.5.1. УРАТСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Уратснижающая терапия - это применение препаратов, снижающих концентрацию МК в сыворотке крови (табл. 9.1). Основные особенности:

- Поскольку гиперурикемия является одним из важнейших патогенетических механизмов и проявлений подагры, ее коррекция представляется необходимой для

достижения успеха лечения, что отражено в отечественных и международных клинических рекомендациях.

- Антигиперурикемическая (уратснижающая) терапия проводится с целью достижения общепринятого целевого сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л (для больных тяжелой тофусной подагрой - <300 мкмоль/л), который обеспечивает уменьшение накопления уратов в организме, в том числе уменьшение размера тофусов, а также снижение частоты приступов подагры.
- Уратснижающая терапия уменьшает риск острого подагрического артрита с достаточной степенью доказательности только через 1 год после начала ее проведения и не влияет на риск развития приступов подагры в первые 6 мес.
- В России в настоящее время зарегистрированы 2 уратснижающих препарата из группы ингибиторов ксантиноксидазы. Препараты не следует назначать в момент острого приступа подагры, они предназначены для длительного применения для вторичной профилактики рецидивов артрита.

Таблица 9.1. Уратснижающие препараты для лечения подагры

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Аллопуринол • ингибитор ксантиноксидазы	Начальная доза — 100 мг 1 раз/день, с постепенным повышением под контролем сывороточного уровня МК (каждые 2–4 нед), оптимальная доза устанавливается индивидуально вплоть до максимальной 900 мг/сут в 3 приема	Внутрь: таблетки 100 и 300 мг
Фебуксостат • ингибитор ксантиноксидазы	80 мг 1 раз/день, при необходимости (если концентрация МК через 3–4 нед выше 360 мкмоль/л) доза может быть повышена до 120 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 и 120 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3 лет (с учетом твердой лекарственной формы). Беременность и период грудного вскармливания. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав таблеток входит лактозы моногидрат — только для таблеток 100 мг). С осторожностью: нарушения функции печени, гипотиреоз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, первичный гемохроматоз, одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или диуретиков, детский возраст (до 15 лет назначают только во время цитостатической терапии лейкозов и других злокачественных заболеваний, а также симптоматического лечения ферментных нарушений), пожилой возраст, нарушение функции почек (нарушение функции почек может приводить к задержке препарата и его метаболитов в организме с последующим удлинением T <sub>1/2</sub> этих соединений из плазмы крови)	Уровни АЛТ, АСТ в сыворотке крови — 1 раз в 2 нед в период повышения дозы, в дальнейшем — 1 раз/мес, при стабильной дозировке — 1 раз в 3 мес
Повышенная чувствительность к фебуксостату и любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность, класс С (10–15 баллов) по шкале Чайлд–Пью; тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин); непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и лактация; возраст до 18 лет. С осторожностью: печеночная недостаточность, класс В (7–9 баллов) по шкале Чайлд–Пью; серьезные аллергические реакции в анамнезе, гипопункция щитовидной железы, ИБС, застойная сердечная недостаточность, одновременный прием с меркаптопурином или азатиоприном, трансплантация органов, синдром Леша–Нихана	Уровни АЛТ, АСТ в сыворотке крови — 1 раз в 2 нед в период подбора дозы, в дальнейшем — 1 раз/мес, при стабильной дозировке — 1 раз в 3 мес

## 9.5.2. ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.2, основная информация дана в табл. 9.2.

Основные особенности:

- Для лечения подагры зарегистрирован один ГИБП - [канакинумаб](#).
- [Канакинумаб](#) предназначен для лечения частых острых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению НПВП и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами ГК.

Таблица 9.2. Генно-инженерные биологические препараты для лечения подагры

МНН, механизм действия, наличие/отсутствие биоаналога	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения, особенности применения
Канакинумаб • ингибитор интерлейкина-1β	150 мг однократно; повторное введение возможно через ≥12 нед	Подкожно: раствор для подкожного введения 150 мг/мл; лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг, флакон 1 шт. в комплекте с растворителем и устройством для инъекций

- [Канакинумаб](#) вводят во время приступа подагрического артрита одномоментно подкожно. Для достижения максимальной эффективности препарат необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. Пациентам, которые не ответили на первую инъекцию препарата, повторное введение канакинумаба возможно как минимум через 12 нед после предыдущей инъекции.

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Острые инфекционные заболевания; повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность и период лактации; дети младше 2 лет. С осторожностью: у пациентов пожилого возраста; при указаниях в анамнезе на рецидивирующие инфекции или любые состояния, предрасполагающие к развитию инфекции	Число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 1–3 мес. При развитии острой инфекции лечение временно прерывается до клинического выздоровления. Скрининг на латентный ТБ — каждые 6 мес

### 9.5.3. СРЕДСТВО РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ОСТРЫХ ПРИСТУПОВ ПОДАГРЫ

Среди противовоспалительных препаратов отдельно выделяется **КОЛХИЦИН** - препарат растительного происхождения, обладающий выраженным противовоспалительным действием при остром подагрическом приступе (табл. 9.3).

Основные особенности:

- Основное показание - купирование острого приступа подагры, при этом суточная доза препарата максимально может достигать 8 мг (16 табл.): принимают сначала

Таблица 9.3. Средство для купирования острых приступов подагры (**колхицин**)

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Колхицин, сухой экстракт семян безвременника осеннего	Для купирования острого приступа подагры — 1,5–2 мг/сут (максимальная доза — 8 мг/сут) в несколько приемов через 1–2 ч. При длительном применении — 0,5–1 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,5 мг

Противопоказания	Мониторинг безопасности
Гиперчувствительность к препарату; беременность и период лактации; печеночная недостаточность; почечная недостаточность; выраженное угнетение костномозгового кроветворения. С осторожностью: больным пожилого возраста; с кахексией; имеющим тяжелые нарушения функции ЖКТ; имеющим тяжелые нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Колхицин не должен назначаться пациентам, принимающим сильные ингибиторы гликопротеина-Р и/или изофермента СYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин	Лечение необходимо проводить под тщательным гематологическим и клиническим контролем: число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ — после каждого применения по поводу острого артрита, 1 раз в 2–4 нед при длительном лечении

2 табл. (1 мг колхицина), а затем по 0,5-1,5 мг (1-3 табл.) через каждые 1-2 ч до ослабления боли. Суммарная доза препарата, принятая за день, не должна превышать 8 мг. Повторное назначение по схеме лечения острого приступа подагры может быть проведено не ранее чем через 3 дня; на практике такая высокая доза часто может приводить к различным НР (диарея, боль в животе, нейтропения, агранулоцитоз), поэтому обычно рекомендуются более низкие дозировки - 1,5-2 мг/сут. • Дополнительным показанием является поддерживающая терапия для профилактики рецидивов острого подагрического артрита до полноценного развития эффекта уратснижающих препаратов.

### 9.5.4. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Основные характеристики - см. раздел 1.5.4, основная информация дана в табл.

9.4. Основные особенности:

- ГК при подагре применяются для купирования затянувшегося приступа, резистентного к колхицину и НПВП.

Таблица 9.4. Глюкокортикоидные препараты



МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Преднизолон	Внутрь: 30–35 мг/день в 2–3 приема в течение 4–6 дней	Внутрь: таблетки 5 мг
Метилпреднизолон	Внутрь: 24–28 мг/день (в 2–3 приема) в течение 4–6 дней. Внутримышечно: 250 мг однократно	Внутрь: таблетки 4 мг. Внутривенно, внутримышечно: лиофилизат для приготовления раство- ра для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг

- Существует 2 основных метода применения ГК: внутрь средние дозы (30-35 мг/сут в эквиваленте преднизолону) коротким курсом (4-6 дней) с быстрым ступенчатым снижением и отменой; внутрисуставное или внутримышечное введение пролонгированных препаратов ГК для лечения подагры

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Системный микоз; герпетическое поражение глаз; острый инфаркт миокарда; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к преднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, тиреотоксикозе, гипотиреозе, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения преднизолону
	Системный микоз; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к метилпреднизолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови; частота зависит от схемы применения метилпреднизолону. Контроль гликемии — не реже чем 1 раз в 3 мес

МНН	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Бетаметазон	Внутрисуставно: 1–2 мл — в крупные суста- вы, 0,5–1 мл — в средние суставы, 0,25–0,5 мл — в мелкие суставы однократно; интрабурсально: 0,5–1,0 в зависимо- сти от локализации однократно. Внутримышечно: 1,0 мл однократно	Суспензия для инъекций 7 мг/мл — 1 мл
Триамцинолон	Внутрисуставно: 20–40 мг — в крупные суставы, 20 мг — в средние суставы, до 10 мг — в мелкие суставы однократно; интрабурсально: 10–40 мг в зависи- мости от локализации однократно. Внутримышечно: 40–80 мг однократно	Суспензия для инъекций 40 мг/мл — 1 мл

Окончание табл. 9.4

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Системный микоз; инфекционный артрит; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; возраст до 3 лет; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к бетаметазону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности. Препарат нельзя вводить подкожно, внутривенно, эпидурально, интратекально	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения бетаметазона
	Острые инфекции; «нестабильный» сустав; глюкокортикоид-индуцированная проксимальная миопатия в анамнезе; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; нарушения коагуляции и лечение антикоагулянтами; вакцинация живыми вакцинами; повышенная чувствительность к триамцинолону и компонентам препарата. С осторожностью: при язвенном поражении ЖКТ, инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, дислипидемии, сахарном диабете, остеопорозе, глаукоме, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипоальбуминемии, беременности, грудном вскармливании. Препарат не подходит для внутриглазного, подкожного, эпидурального, интратекального и внутривенного введения	Клинический контроль состояния пациента и сопутствующих заболеваний, включая контроль АД, клинический анализ крови, гликемию, глюкозурию; частота зависит от схемы применения триамцинолона

### 9.5.5. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика - см. раздел 1.5.5, основная информация дана в табл.

9.5. Основные особенности:

- НПВП, наряду с колхицином, являются препаратами первой линии для купирования острого артрита при подагре, поэтому наиболее эффективны при максимально раннем после появления первой симптоматики назначении.

Таблица 9.5. Нестероидные противовоспалительные препараты, наиболее часто применяемые для лечения подагры

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Ибупрофен • неселективный ингибитор ЦОГ	400 мг 3–4 раза/день	Внутрь: таблетки по 200–400 мг

- Выбор конкретного препарата производится индивидуально с учетом возможных рисков и противопоказаний, коморбидной патологии, лекарственных взаимодействий. НПВП наиболее эффективны в средних и высоких дозах, при необходимости назначаются ИПП.
- Несмотря на наличие разных лекарственных форм НПВП, предпочтительнее прием *per os*.

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Гиперчувствительность к ибупрофену или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК <30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, СКВ и СЗСТ, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Диклофенак • неселективный ингибитор ЦОГ	Внутрь: 50 мг 3–4 раза/день. Внутримышечно: 75–150 мг/сут Ректально: 100 мг/сут	Внутрь: таблетки 50 мг; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл 3,0 мл (75 мг). Ректально: суппозитории ректальные 50 и 100 мг

Продолжение табл. 9.5

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	Гиперчувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК <15 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность IV кл. по NYHA; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; для ректальных форм — проктит, для ректальных и внутримышечных форм — детский возраст. С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> , серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, кормлении грудью	Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь

МНН, группа	Дозировки	Лекарственные формы и путь введения
<p>Ацеклофенак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• умеренный ингибитор ЦОГ</li> </ul>	<p>100 мг 2 раза в день; 200 мг (таблетки с модифицированным высвобождением) 1 раз в день; при почечной недостаточности рекомендована начальная доза 100 мг в день</p>	<p>Внутрь: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг; крем для наружного применения 1,5%</p>

Продолжение табл. 9.5

Противопоказания/с осторожностью	Мониторинг безопасности
<p>Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона), желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (включая анамнез), гиперчувствительность к ацеклофену или компонентам препарата, тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени, нарушения кроветворения и коагуляции, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, тяжелая сердечная недостаточность II–IV класса по NYHA, ИБС, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга, состояние после АКШ, беременность и лактация, детский возраст до 18 лет, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, фенилкетонурия.</p> <p><b>Применять с осторожностью</b> при хронической сердечной недостаточности, ИБС, артериальной гипертензии, снижении объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательств), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30–60 мл/мин), печеночная недостаточность, заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, болезнь Крона и язвенный колит в анамнезе, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, диспепсия, инфекция <i>Helicobacter pylori</i>, сахарный диабет, дислипидемия, пожилой возраст, курение, длительное применение НПВП, прием системных ГК, антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, диуретиков, алкоголизм, гематологические заболевания, тяжелые соматические заболевания, системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, порфирия, ветряная оспа. Следует учитывать возможные негативные лекарственные взаимодействия со следующими препаратами, применяющимися для лечения ревматических заболеваний: метотрексат, циклоспорин, такролимус</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинина 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>



МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Напроксен • неселективный ингибитор ЦОГ	250 мг — 3–4 раза/день; 500 мг — 2 раза/день; 275 мг — 3 раза/день; 550 мг — 2 раза/день	Внутрь: таблетки 250 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 550 мг

Продолжение табл. 9.5

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Повышенная чувствительность к напроксену; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); период проведения АКШ; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона); цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза; выраженная почечная недостаточность (КК &lt;30 мл/мин), в том числе подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующее заболевание почек; угнетение костномозгового кроветворения; беременность и период лактации (грудного вскармливания); детский возраст до 12 лет. С осторожностью: при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, КК 30–60 мл/мин, наличии анамнестических данных о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, длительном применении НПВП, тяжелых соматических заболеваниях, проведении сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), ГК для приема внутрь (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), курении, частом употреблении алкоголя, пациентам пожилого возраста, в возрасте до 16 лет</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Мелоксикам • умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2	Внутрь: 15 мг 1 раз/день. Внутримышечно: 15 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки 7,5 и 15 мг. Внутримышечно: раствор для внутримышечного применения 15 мг/1,5 мл



Продолжение табл. 9.5

	Противопоказания	Мониторинг безопасности
	<p>Гиперчувствительность к мелоксикаму или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; выраженная сердечная недостаточность; гиперкалиемия; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; непереносимость лактозы; беременность и грудное вскармливание; для внутримышечных форм — детский возраст.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя, в пожилом возрасте</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Нимесулид</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2</li> </ul>	<p>200 мг 2 раза/день</p>	<p>Внутрь: таблетки 100 мг</p>

Продолжение табл. 9.5

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гепатотоксичность нимесулида в анамнезе, бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; декомпенсированная сердечная недостаточность; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; III триместр беременности; непереносимость лактозы; грудное вскармливание.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, курении, употреблении алкоголя</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
<p>Целекоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2</p>	<p>200 мг 2 раза/день; 400 мг 1 раз/день</p>	<p>Внутрь: капсулы 100, 200 и 400 мг</p>

Продолжение табл. 9.5

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к целекоксибу или другим компонентам препарата, к сульфонидам; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени; сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; ИБС, цереброваскулярные заболевания; геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; выраженные заболевания периферических сосудов; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; возраст до 18 лет.</p> <p>С осторожностью: при заболеваниях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии, при параллельном применении антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов CYP2C9, курении, алкоголизме</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии сердечно-сосудистой патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

МНН, группа	Дозировка	Лекарственные формы и путь введения
Эторикоксиб • селективный ингибитор ЦОГ-2	90–120 мг 1 раз/день	Внутрь: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30, 60, 90 и 120 мг

Окончание табл. 9.5

Противопоказания	Мониторинг безопасности
<p>Гиперчувствительность к эторикоксибу или другим компонентам препарата; бронхиальная астма с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (включая ВЗК); кровотечения и перфорации ЖКТ; выраженная недостаточность функции почек (КК &lt;30 мл/мин) и печени (сывороточный альбумин &lt;25 г/л или &gt;10 баллов по шкале Чайлд–Пью); сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA; неконтролируемая АГ с АД более 140/90 мм рт.ст.; состояние после АКШ; кровотечения; нарушения свертываемости; беременность; непереносимость лактозы; грудное вскармливание; детский возраст до 16 лет.</p> <p>С осторожностью: при гематологической патологии, заболеваниях ЖКТ в анамнезе, серьезных заболеваниях внутренних органов в анамнезе, ИБС, ХСН, сахарном диабете, нарушении функции почек (КК &lt;60 мл/мин), при параллельном применении ингибиторов АПФ, диуретиков, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов</p>	<p>Уровень гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, АЛТ, АСТ, креатинин — 1 раз в 1–3 мес. При наличии кардиоваскулярной патологии — контроль АД и другой клинической симптоматики. При длительном применении — ЭГДС ежегодно. При появлении симптоматики, подозрительной на поражение ЖКТ, — внеочередная ЭГДС, кал на скрытую кровь</p>

### 9.5.6. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Сопутствующая терапия при подагре в первую очередь определяется необходимостью лечения коморбидной патологии (антигипертензивные и антиангинальные препараты, статины, противодиабетические средства, антиагреганты и др.), что ведет к необходимости тщательного анализа возможных лекарственных взаимодействий, а также коррекции возможных НР (чаще всего применяются ИПП).

### 9.5.7. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Ведение больных с подагрой включает 3 этапа:

- купирование острого приступа (1-5 дней);
- достижение контроля гиперурикемии (6-12 мес);
- стабилизация состояния без обострений с возможным снижением дозировок и переходом на контроль болезни за счет диеты.

Рекомендации EULAR 2016 формулируют общие принципы ведения больных и достаточно подробно представляют эти этапы.

Общие принципы терапии подагры согласно рекомендациям EULAR 2016

- А. Каждый пациент с подагрой должен быть полностью информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, коморбидных заболеваниях, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня мочевой кислоты ниже целевого уровня.

- В. Каждый страдающий подагрой пациент должен получать рекомендации относительно образа жизни: снижение массы тела при необходимости, отказ от приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, исключение переизбытка, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует

поощрять потребление обезжиренных молочных продуктов. Необходимо рекомендовать регулярные физические упражнения.

- С. Каждый пациент с подагрой должен быть систематически скринирован для выявления коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, гипертензию, диабет и курение, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры.

Рекомендации EULAR 2016 по терапии подагры

- Лечение острого приступа артрита при подагре должно начинаться как можно раньше. Полностью информированные пациенты должны быть обучены самостоятельному назначению терапии при появлении первых симптомов. Выбор препарата должен быть основан на анализе имеющихся противопоказаний, предшествующего опыта терапии у пациента, времени инициации терапии после начала приступа, числа и типа пораженного(ых) сустава(ов).
- Рекомендуемыми препаратами первой линии терапии острого приступа артрита являются: [колхицин](#) (в течение 12 ч от начала приступа) в нагрузочной дозе 1 мг с последующим приемом через 1 ч 0,5 мг в 1-й день и/или НПВП (с ингибиторами протонной помпы, если необходимо); ГК внутрь (в дозе, эквивалентной 30-35 мг/сут преднизолона, в течение 3-5 дней) или аспирация содержимого сустава с последующим введением ГК.
- У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК (внутрь и инъекционно) следует рассмотреть возможность использования ингибиторов ИЛ-1. Текущая инфекция является противопоказанием к их назначению. Уратснижающая терапия должна быть отрегулирована до достижения целевого сывороточного уровня урикемии во время терапии приступа ингибиторами ИЛ-1.
- Необходимость профилактики новых приступов артрита должна быть объяснена пациенту и обсуждена с ним. Профилактика рекомендуется на протяжении первых 6 мес от начала уратснижающей терапии. Рекомендуется профилактическое лечение колхицином по 0,5-1 мг/сут, доза должна быть снижена у пациентов с почечной недостаточностью. В случаях почечной недостаточности или терапии статинами пациенты и врачи должны принимать во внимание потенциальную нейро- и/или мышечную токсичность во время проведения профилактического лечения колхицином. Совместного назначения колхицина с сильными ингибиторами гликопротеина-Р и/или изофермента СYP3A4 следует избегать. Если имеется непереносимость или противопоказания к терапии колхицином, должна быть рассмотрена профилактика НПВП в низких дозах (при отсутствии противопоказаний к их назначению).
- Уратснижающая терапия должна быть рассмотрена и обсуждена с каждым пациентом с установленным диагнозом подагры после первых проявлений заболевания. Уратснижающая терапия показана всем пациентам с рецидивами приступов артрита (2 и более приступов в год), тофусами, уратной артропатией и/или камнями в почках. Начинать уратснижающую терапию сразу после установления диагноза рекомендуется у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) или при

очень высоком сывороточном уровне МК (>8,0 мг/дл или 480 мкмоль/л) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, АГ, ишемическая болезнь сердца - ИБС, сердечная недостаточность). Пациенты с подагрой должны получить полную информацию и быть полностью вовлеченными в процесс принятия решений, касающихся проведения уратснижающей терапии.

- У пациентов, находящихся на уратснижающей терапии, следует контролировать сывороточную концентрацию МК и поддерживать ее на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Более низкий целевой сывороточный уровень МК (<5 мг/дл; 300 мкмоль/л) рекомендуется для более быстрого растворения кристаллов у пациентов с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы) вплоть до полного растворения кристаллов и излечения подагры. Сывороточный уровень МК <3 мг/дл не рекомендуется поддерживать в долгосрочной перспективе.

- Любая уратснижающая терапия должна начинаться с низких доз и впоследствии титроваться путем повышения, пока целевой сывороточный уровень МК не будет достигнут. Сывороточный уровень МК <6 мг/дл (360 мкмоль/л) должен поддерживаться на протяжении всей жизни.

- У пациентов с нормальной почечной функцией в качестве первой линии терапии рекомендуется [аллопуринол](#), который назначается с низких доз (100 мг/сут) и увеличивается при необходимости на 100 мг каждые 2-4 нед до достижения целевого сывороточного уровня МК. Если целевой уровень МК не может быть достигнут с помощью адекватной дозы аллопуринола, он должен быть заменен на [фебуксостат](#), урикозурики (препараты из группы стимуляторов выведения МК с мочой; ни один из препаратов этой группы в настоящее время не зарегистрирован в Российской Федерации) либо на комбинацию с урикозуриком. [Фебуксостат](#) или урикозурики также показаны при непереносимости аллопуринола.

- У пациентов с нарушенной функцией почек максимальная доза аллопуринола должна быть скорректирована исходя из КК. Если целевой сывороточный уровень МК не может быть достигнут при этой дозе, пациента следует перевести на прием фебуксостата либо бензбромарона с аллопуринолом или без него, исключая пациентов с расчетной СКФ <30 мл/мин.

- Пациентам с кристалл-верифицированной тяжелой, изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой сывороточный уровень МК не может быть достигнут при применении любых других доступных лекарственных препаратов в максимальной дозе (включая комбинации), показаны препараты ферментов, катализирующих процессы окисления МК до аллантаина (например, уратоксидаза<sup>®</sup>; ни один из препаратов этой группы в настоящее время не зарегистрирован в Российской Федерации).

- При подагре у пациента, получающего петлевые или тиазидные диуретики, если возможно, диуретики заменяют; при гипертензии рассматривают [лозартан](#) и блокаторы кальциевых каналов, при гиперлипидемии - статины или [фенофибрат](#).

## 9.6. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ мероприятия

Первичная профилактика основана на мероприятиях, касающихся образа жизни потенциальных пациентов: снижение массы тела (при необходимости), исключение переизбытка, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов, отказ от приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков), потребление обезжиренных молочных продуктов, регулярные физические упражнения.

Вторичная профилактика: помимо полноценного выполнения врачебных рекомендаций, регулярного приема противоподагрических препаратов, пациентам может быть рекомендовано избегать факторов, способствующих рецидивам артрита: прием алкоголя, переизбыток, травма, хирургические процедуры, прием



Источник KingMed.info

лекарственных препаратов, способствующих развитию гиперурикемии (диуретики, антикоагулянты, [дактиномицин](#) и другие противоопухолевые препараты).



## ЛИТЕРАТУРА

Государственный реестр лекарственных средств: электронный ресурс <https://grls.rosminzdrav.ru/> Желябина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017. 55. № 4. С. 436-445. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-436-445>.

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Медикаментозная терапия болевого синдрома у больных артритом. Эффективная фармакотерапия. 2018, № 33 / Ревматология, травматология и ортопедия. № 3-4. С. 26-38.

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современные возможности контроля гиперурикемии при подагре. Эффективная фармакотерапия. 2018, № 19 / Ревматология, травматология и ортопедия. № 2. С. 32-36.

Кокрейновский обзор, электронный ресурс: <https://www.cochrane.org/ru/search/site/ревмато-идный%20артрит>

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): электронный ресурс <https://mkb-10.com/>

Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2020. 448 с.

Справочник Видаль Онлайн: электронный ресурс <https://www.vidal.ru/>

Abramoff B., Caldera F.E. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. Med Clin North Am. 2020. Vol. 104. N. 2. P. 293-311. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.

Aletaha D., Neogi T., Silman A. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010. Vol. 69. P. 1580-1588. DOI:10.1136/ard.2010.138461.

Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand Arthritis Rheum. 1990 Nov. Vol. 33. N. 11. P. 1601-1610. DOI: 10.1002/art.1780331101.

Altaian R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum. 1991 May. Vol. 34. N. 5. P. 505-514. DOI: 10.1002/art.1780340502.

Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association Arthritis Rheum. 1986 Aug. Vol. 29. N. 8. P. 1039-1049. DOI: 10.1002/art.1780290816.

Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019. N. 78. P. 1151-1159. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214819.

Barsotti S., Lundberg I.E. Current Treatment for Myositis. Curr Treatm Opt Rheumatol. 2018. Vol. 4. N. 4. P. 299-315. DOI:10.1007/s40674-018-0106-2.

Bruyere O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019 Dec. Vol. 49. N. 3. P. 337-350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.

Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2012 Apr/ Vol. 71. N. 4. P. 484-492. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200329.

de Rezende M.U., de Campos G.C. VISCOSUPPLEMENTATION. *Rev Bras Ortop.* 2015. Vol. 47. N. 2. P. 160-164. DOI:10.1016/S2255-4971(15)30080-X.

Dejaco C., Singh Y.P., Perel P. et al. European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct. Vol. 74. N. 10. P. 1799-1807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207492.

Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun. Vol. 78. N. 6. P. 736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.

Fries J.F., Hunder G.G., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug. Vol. 33. N. 8. P. 1135-1136. DOI: 10.1002/art.1780330812.

Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun. Vol. 79. N. 6. P. 700-712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.

Koller H., Koller J., Mayer M. et al. Osteotomies in Ankylosing Spondylitis: Where, How Many, and How Much? *Eur Spine J.* 2018. Feb. Vol. 27(Suppl 1). P. 70-100. DOI: 10.1007/s00586-017-5421-z.

Hellmich B., Agueda A., Monti S. et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan. Vol. 79. N. 1. P. 19-30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.

Kostopoulou M., Fanouriakis A., Cheema K. et al. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open.* 2020 Jul. Vol. 6. N. 2. e001263. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001263.

Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J. et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug. Vol. 76. N. 8. P. 1327-1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.

Lundberg I.E., Tjarnlund A., Bottai M. et al. International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec. Vol. 76. N. 12. P. 1955-1964. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211468. Epub 2017 Oct 27. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):e64.

Meyer A., Scire C.A., Talarico R. et al. Idiopathic inflammatory myopathies: state of the art on clinical practice guidelines [corrected]. *RMD Open.* 2019 Feb 26;4(Suppl 1): e000784. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000784.

Rausch Osthoff A.K., Niedermann K., Braun J. et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018. Vol. 77. N. 9. P. 1251-1260. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213585.

Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan. Vol. 79. N. 1. P. 31-38. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.

Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan. Vol. 76. N. 1. P. 29-42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.

Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewo R. et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II):

Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis*, 2009 Jun. Vol. 68. N. 6. P. 777-783. DOI: 10.1136/ard.2009.108233.

Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018. Vol. 5. N. 2. P. 109-129. DOI:10.3233/JND-180308.

Sieper J., van der Heijde D., Landewo R. et al. New Criteria for Inflammatory Back Pain in Patients With Chronic Back Pain: A Real Patient Exercise by Experts From the Assessment of SpondyloArthritis

International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun. Vol. 68. N. 6. P. 84-88. DOI: 10.1136/ard.2008.101501.

Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan. Vol. 71. N. 1. P. 2-29. DOI: 10.1002/acr.23789.

Smolen J.S., Landewo R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 0:1-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.

Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 54. P. 2665-73. DOI: 10.1002/art.21972.

Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019. Oct. Vol. 78. N. 10. P. 1296-1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.

van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov. Vol. 65. N. 11. van der Heijde D., Ramiro S., Landewo R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun. Vol. 76. N. 6. P. 978-991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.

Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S. et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct. Vol. 71. N. 10. P. 1599-1613. DOI: 10.1002/art.41042.

Webb D., Naidoo P. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a focus on Hylan G-F 20. *Orthop Res Rev*. 2018. N. 10. P. 73-81. DOI: 10.2147/ORR.S174649.