

© ПЕТРОВА М.М., РОМАНОВА И.В.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**М.М. Петрова, д.м.н., проф., И.В. Романова, к.м.н., доц.**

ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет имени В.Ф. Войно-Ясенецкого" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярск, ФГУЗ "Клиническая больница №51 Федерального медико-биологического агентства", детский стационар, г. Железногорск Красноярского края

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, ГОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Росздрава". E-mail: stk99@yandex.ru. 662990, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, д. 5, ФГУЗ "КБ №51 ФМБА России". E-mail: kb-51@med26.krasnoyarsk.ru.

Резюме: В настоящей статье рассматриваются принципы комплексной терапии ревматоидного артрита, а также приведены рекомендации по профилактике и лечению побочных эффектов при терапии данного заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, профилактика, метотрексат, комбинированная терапия, побочные эффекты.

Ревматоидный артрит (РА) - воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов.

Ревматоидный артрит - одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний, частота которого в популяции в среднем составляет 1% (0,6-1,6%), а экономические потери для общества сопоставимы с ишемической болезнью. Болезнь встречается примерно в 2,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин.

История лечения РА в 20 веке характеризуется огромным прогрессом как с точки зрения разработки новых лекарственных препаратов, так и научно обоснованных подходов к ведению пациентов [Насонов Е.Л., Соловьев С.К., 2009].

Цели терапии РА:

- * Уменьшение выраженности симптомов артрита и внесуставных проявлений
- * Предотвращение деструкции, нарушения функции и деформации суставов
- * Достижение ремиссии
- * Сохранение качества жизни
- * Увеличение продолжительности жизни

В начале 20 века единственным препаратом для лечения РА был аспирин. В 30-х годах Forrester применил соли золота, которые оставались основным методом фармакотерапии РА до начала 80-х годов. Пеницилламин, антималярийные препараты и сульфасалазин (был открыт в 1948 году) начали использоваться в ревматологии с конца 70-х, начала 80-х

годов. Хотя эти препараты существенно улучшили прогноз и качество жизни пациентов с РА и получили общее название «препараты, индуцирующие ремиссию», или базисные противовоспалительные препараты (БПВП), у многих пациентов, несмотря на лечение, наблюдалось прогрессирование заболевания. Среди современных лекарственных средств, используемых для лечения РА, а также других ревматических и неревматических воспалительных заболеваний, особое место занимает **метотрексат (МТ)**. В 1951 г. появилось первое сообщение о применении МТ (аминоптерин) для лечения пациентов с РА и псориазом. В середине 80-х годов после проведения серии рандомизированных клинических испытаний (РКИ), убедительно продемонстрировавших высокую эффективность МТ у больных РА, этот препарат по праву получил статус «золотого стандарта» среди всех БПВП, используемых для лечения РА. В большом числе открытых, контролируемых и обсервационных исследований показано, что эффективность МТ сохраняется в течение более длительного времени, а токсичность менее выражена, чем у других БПВП. Уникальные свойства МТ позволяют применять этот препарат в качестве основного компонента базисной терапии на любой стадии РА, в том числе и у пациентов с «ранним» РА. Частота назначения МТ при РА в развитых странах неуклонно растет. Так, по данным Британской базы данных врачей общей клинической практики, за последние 5 лет использование МТ в Великобритании увеличилось в 17 раз; в США и Канаде МТ назначается пациентам с РА в 78,5-68,7% случаев соответственно. Улучшению результатов фармакотерапии МТ во многом способствовала разработка реко-

мендаций по мониторингу побочных эффектов и широкое применение фолиевой кислоты, позволяющее снизить частоту нежелательных реакций.

За последние десятилетия МТ стал незаменимым компонентом комбинированной терапии БПВП. Особенно важным этот аспект представляется в связи с широким внедрением в клиническую практику новых БПВП, которые классифицируются как «биологические» агенты.

Углубленный количественный анализ пациентов, наблюдавшихся в одной из крупных клиник США в течение последних 20 лет, показал существенное улучшение функционального статуса и выраженности поражения суставов у больных РА в 2000 году по сравнению с 1985 г. Авторы склонны связывать эту тенденцию с более ранним и широким применением МТ в оптимальных дозах в виде моно или комбинированной терапии. Эти данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих о значительном снижении летальности у пациентов с РА, длительно принимавших МТ.

Таким образом, уникальное место МТ в лечении РА («золотой стандарт») определяется следующими обстоятельствами:

* МТ один из самых эффективных стандартных БПВП

- * Может применяться на любой стадии РА
- * Самая высокая длительная переносимость
- * Простое дозирование
- * Хорошо известные и контролируемые токсические реакции
- * Несложный мониторинг
- * Низкая стоимость

Основной механизм действия МТ определяется антифолатными свойствами препарата. Один из фундаментальных фармакологических эффектов высоких доз МТ, лежащих в основе антипролиферативного эффекта, инактивация фермента дегидрофолатредуктазы, что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов. К другим аденозин-зависимым эффектам МТ относят подавление пролиферации ЭК, роста синовиальных фибробластов, прилипания лейкоцитов к эндотелию и их миграцию через посткапиллярные венулы в зону воспаления. В целом, эти данные позволяют рассматривать МТ при использовании в низких дозах не как антипролиферативный (иммуносупрессивный), а как противовоспалительный препарат, механизм действия которого определяется стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления. «Противовоспалительный» эффект МТ частично реализуется за счет механизмов, связанных с индукцией апоптоза. МТ обладает способностью подавлять синтез одного из ключевых «провоспалительных» цитокинов ИЛ-1, а также ингибирует связывание ИЛ-1 с соответствующим рецептором, тем самым, подавляя «ответ» клеток на ИЛ-1. Таким образом, МТ обладает очевидной иммуномодулирующей активностью, подавляя синтез «провоспалительных» (Th1 тип) цитокинов и стимулируя синтез «антивоспалительных» (Th2 типа) цитокинов.

Многими исследователями доказано, что МТ

способен подавлять активность металлопротеаз, участвующих в деструкции хряща при РА. Предполагается, что МТ оказывает не прямое, а опосредованное действие на металлопротеазы (за счет ингибции синтеза ИЛ-1).

Терапия МТ приводит к снижению экспрессии Fc-рецепторов на активированных моноцитах, что может объяснять высокую терапевтическую эффективность препарата.

После приема МТ в дозе 10-25 мг абсорбция препарата колеблется от 25 до 100%, в среднем составляя 60-70%. Различия в биодоступности МТ при приеме внутрь, вероятно, является одной из причин, лимитирующей эффективность лечения. МТ связывается с альбумином (50%) и конкурирует с другими препаратами за участки связывания с этой молекулой. МТ экскретируется преимущественно почками (80%) за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции и в меньшей степени в билиарной системе (10-30%). Период «полужизни» препарата в плазме крови колеблется от 2 до 6 часов. Развитие почечной недостаточности приводит к замедлению экскреции препарата и увеличивает его токсичность: при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин дозу МТ следует уменьшить не менее чем на 50%. У больных РА МТ интенсивно накапливается в синовиальной ткани сустава. При этом МТ не оказывает значимого токсического действия на хондроциты *in vitro* и *in vivo*.

Побочные эффекты метотрексата могут быть условно разделены на 3 основные категории:

1. Эффекты, связанные с дефицитом фолатов (стоматит, супрессия кроветворения), которые поддаются коррекции при назначении фолиевой или фолиновой кислот.

2. «Идиосинкразические» или аллергические реакции (пневмонит), которые иногда купируются при прерывании лечения.

3. Реакции, связанные с накоплением полиглуминированных метаболитов (поражение печени).

В целом, по данным мета-анализа плацебо-контролируемых РКИ, частота побочных реакций на фоне лечения МТ составляет 22%, а у пациентов, получавших плацебо, 7 %.

Частота побочных эффектов, напрямую связанных с приемом МТ, не столь велика, как предполагали ранее. Их частоту можно существенно снизить путем назначения фолиевой кислоты. Данные мета-анализа РКИ различных БПВП свидетельствуют о том, что 36% пациентов продолжают принимать МТ более 60 мес. по сравнению с 23% - препараты парентерального золота и 22% сульфасалазин, по некоторым данным вероятность непрерывного приема МТ в течение 5 лет может достигать 79%. В целом, соотношение эффективность/токсичность МТ существенно лучше, чем у других БПВП.

Внедрение в клиническую практику терапии низкими дозами МТ является важнейшим достижением в лечении РА. Эффективность МТ в дозе 7,5-25 мг/нед. при РА в сравнении с плацебо (табл. 1) и другими БПВП (табл. 2) подтверждена во многих РКИ.

Мета-анализ результатов плацебо контролиру-

Таблица 1. **Эффективность МТ при РА по данным плацебо контролируемых исследований**

Авторы	Тип исследования	Длительность	Эффективность	Токсичность (печеночные ферменты, тошнота, диарея)
Weinblatt, 1985	ДСРКИ	24 нед.	МТ>ПЛ	-
Andersen, 1985	ДСРКИ	13 нед.	МТ>ПЛ	-
Thompson, 1984	РКИ	6 нед.	МТ>ПЛ	-
Williams, 1985	Многоцентровое РКИ	18 нед.	МТ>ПЛ	-

ДСРКИ - двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, РКИ - рандомизированное клиническое исследование.

емых исследований и материалы многолетнего применения МТ в клинической практике свидетельствуют о том, что по эффективности у пациентов, страдающих РА, МТ достоверно превосходит плацебо и по крайней мере не уступает другим БПВП (уровень доказательности А).

К важнейшим параметрам, отражающим эффективность (способность модифицировать болезнь) БПВП, относится их влияние на прогрессирование деструкции суставов, которое коррелирует со степенью инвалидизации. МТ замедляет прогрессирование деструкции суставов и превосходит в этом отношении плацебо, а также ауранофин, азатиоприн и пеницилламин. Важнейшим преимуществом МТ по сравнению с другими БПВП является возможность его приема в течение длительного времени без снижения эффективности терапии (что характерно для сульфасалазина и гидроксихлорохина) и развития побочных эффектов (характерно для солей золота). Анализ, проведенный T. Pincus и L.F.Callahan, 1989, показал, что более 5 лет МТ продолжают принимать около 60% пациентов, в то время как другие БПВП только 20-25%. По данным австрийских исследователей, проанализировавших результаты лечения 460 пациентов с РА, 75,4% принимали МТ более 5 лет (Buchbinder, 1993), а 53 % - более 12 лет (Wluka, 2000). Одна из

причин более длительного приема МТ при РА по сравнению с другими БПВП - возможность «адаптирования» дозы препарата для каждого пациента. По сравнению с другими БПВП (за исключением биологических агентов) действие препарата начинает проявляться весьма быстро (между 4 и 8 нед.) и достигает максимума к 4 мес., после чего выходит на плато. Хотя лечение МТ в равной степени эффективно у пациентов пожилого, молодого и среднего возраста, отмечены наблюдаются чаще у лиц пожилого, чем молодого возраста.

Комбинированная терапия

В последние годы широко обсуждаются перспективы комбинированной терапии РА двумя или более БПВП. Интерес к комбинированной терапии продиктован несколькими обстоятельствами.

Во-первых, монотерапия БПВП, включая МТ, не всегда эффективно контролирует деструкцию суставов, редко индуцирует развитие ремиссии. Во-вторых, внедрение в клиническую практику новых эффективных и относительно безопасных БПВП (лефлуномида, и особенно «биологических» агентов) позволило повысить эффективность и безопасность комбинированной терапии.

Существуют 2 принципиально возможные схемы комбинированной терапии:

Таблица 2. **Эффективность МТ при РА по сравнению с другими БПВП по данным РКИ.**

Авторы	Препараты сравнения	Тип исследования	Длительность	Эффективность	Токсичность
Haagsma, 1997	МТ vs Сульф vs МТ+Сульф	ДСРКИ Ранний РА	1 год	МТ=Сульф=МТ + Сульф	Тошнота чаще МТ + Сульф
Dugados, 1999	МТ vs Сульф vs МТ+Сульф	ДСРКИ Ранний РА	1 год	МТ=Сульф=МТ + Сульф	Тошнота чаще МТ + Сульф
Jeurissen, 1991	МТ vs Аз	ДСРКИ	1 год	МТ>Аз	МТ>Аз
Weinblatt, 1980	МТ vs Аур	ДСРКИ	9 мес	МТ>Аур	МТ=Аур
Rau, 1999	МТ vs Аур	ДСРКИ	6 мес	МТ=Аур	МТ>Аур
Strand, 1991	МТ vs Леф	ДСРКИ	1 год	МТ=Леф	МТ=Леф

МТ- метотрексат, Сульф – сульфасалазин, Леф – лефлуномид, АЗ – азатиоприн

* Дополнительное назначение одного (или нескольких) БПВП в случае неэффективности монотерапии каким-либо БПВП («step-up» стратегия);

* Проведение комбинированной терапии с самого начала заболевания с последующим переходом (после достижения клинико-лабораторного улучшения или ремиссии) обычно в течение 3-12 мес. на монотерапию тем или иным БПВП («step-down» стратегия).

Соли золота в последнее время стали использоваться реже (из-за побочных эффектов). Тем не менее, эти препараты остаются идеальными кандидатами для проведения комбинированной терапии МТ, поскольку обладают отличными от МТ механизмами действия и высокоэффективны, как в отношении замедления прогрессирования деструкции суставов, так и индукции ремиссии заболевания.

Аминохинолиновые препараты при сочетанном назначении с МТ уменьшают частоту гепатотоксических эффектов последнего [Fries J. и соавт., 1996]. В контролируемом исследовании [D.Clegg и соавт., 1997], было показано, что гидроксихлорохин пролонгирует продолжительность ремиссии после отмены МТ и сокращает частоту и длительность обострений. В других РКИ было показано, что комбинированная терапия была более эффективна в отношении влияния на суставной счет, силу сжатия кистей и функциональную способность больных.

Азатиоприн. По данным РКИ комбинированная терапия МТ и азатиоприном не отличалась по эффективности от монотерапии МТ, причем обе схемы лечения были достоверно эффективнее, чем лечение только азатиоприном. Интересно, что комбинированное лечение МТ и азатиоприном не приводило, как можно было бы ожидать, к нарастанию побочных реакций, которая в целом была ниже, чем при монотерапии азатиоприном в течение первых 6 недель лечения. Причины этого явления не ясны.

Сульфасалазин (или сульфасалазин и гидроксихлорохин). В серии исследований не было отмечено различий в клинической эффективности комбинированной терапии МТ и сульфасалазином по сравнению с монотерапией этими препаратами. С другой стороны, было показано, что добавление сульфасалазина при неэффективности МТ достоверно повышает эффект лечения. У пациентов с «ранним» РА комбинация МТ, сульфасалазина, гидроксихлорохина, глюкокортикоидов в дозе 5-10 мг в два раза чаще индуцирует ремиссию, чем монотерапия. Комбинированная терапия способствует замедлению эрозивного процесса, для нее характерна меньшая частота развития побочных реакций, снижение стоимости лечения и повышение трудоспособности. При назначении «тройной» комбинированной терапии, особенно у больных с ранним РА, необходимо учитывать носительство HLA-DR4 антигена, выявление которого предопределяет плохой прогноз и неэффективность монотерапии.

Циклоспорин и такролимус в комбинации с МТ незначительно превосходит по эффективности монотерапию МТ, но существенно чаще приводит к развитию характерных для циклоспорина и такролимуса

побочных эффектов.

Лефлуномид (Арава, Aventis) в комбинации с МТ более эффективны, чем монотерапия. Данные длительных открытых исследований подтверждают хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии. В то же время, необходимо подчеркнуть, что хотя достоверного нарастания частоты побочных эффектов у пациентов, получающих комбинированную терапию, не отмечено, у этой группы пациентов все чаще отмечалось нарушение функции печени, а также увеличение риска развития цитопении. Эти пациенты нуждаются в более тщательном мониторинге токсических реакций.

Биологические агенты - использование этих препаратов в комбинации с МТ позволило не только улучшить ближайший (уменьшение болей, замедление прогрессирования деструкции суставов), а, возможно, и отдаленный (снизить риск потери трудоспособности и преждевременной летальности) прогноз у пациентов с РА, но способствовало расшифровке фундаментальных иммунопатологических механизмов развития заболевания. Наиболее широко изучены и внедрены в клиническую практику препараты, которые обладают способностью ингибировать активность «провоспалительных» цитокинов, играющих наиболее важную роль в развитии воспаления и деструкции суставов. К ним относятся ФНО?, ИЛ-1 и вероятно ИЛ-6. В настоящее время разработаны 3 препарата, ингибирующих синтез и биологическую активность ФНО (инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) и 1 препарат, отменяющий эффекты ИЛ-1 (анакинра).

Инфликсимаб (Ремикейд, Шеринг-Плау) в настоящее время является наиболее распространенным препаратом из группы «биологических агентов», применяющихся для лечения РА. Эффективность комбинации Ремикейда и МТ подтверждена в нескольких РКИ (ATTRACT, ASPIRE, IRAMT, BeST и др). Характерно, что достаточно высокая клиническая эффективность наблюдалась у больных с РА, ранее безуспешно леченных 2-4 БПВП, в том числе метотрексатом в высоких дозах. Еще одной важной составляющей эффекта комбинированной терапии является замедление и даже полная остановка прогрессирования суставной деструкции у большинства пациентов РА, независимо от динамики суставных показателей. Представляет особый интерес возможность назначения комбинации МТ+Ремикейд у больных с «ранним» РА, особенно при наличии маркеров неблагоприятного прогноза. Проведенные исследования подтвердили высокую эффективность комбинированной терапии у больных с давностью РА от нескольких месяцев до 2 лет, как в отношении клинических проявлений, показателей активности, так и по влиянию на развитие деструкций суставов. Вызывает практический интерес доказанная возможность достижения хорошего и стойкого клинического эффекта комбинированной терапии при уменьшении еженедельной дозы МТ с 15 до 5 мг, без увеличения дозы Ремикейда. При комбинированной терапии МТ назначается еженедельно от 10 до 15 мг/нед., инфликсимаб (Ремикейд) по 3-5 мг/кг каждые 4 или 8 недель.

Адалимумаб (*Humira; Abbott*) представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО?. Его потенциальным преимуществом по сравнению с Инфликсимабом является более высокая безопасность, связанная с отсутствием антихимерных антител. Проведенные РКИ убедительно доказывают преимущественно комбинированной терапии (Адалимумаб+МТ) перед монотерапией этими препаратами, как в отношении подавления клинических проявлений, так и замедления прогрессирования деструкции суставов. Адалимумаб назначался по 40 мг каждые 2 недели, метотрексат с эскалацией дозы до 20 мг в неделю.

Тосилизумаб, Анакинра. Наряду с ФНО, важной мишенью для «антицитокиновой» терапии являются интерлейкин-1 и интерлейкин-6 - провоспалительные цитокины, блокирование которых позволяет уменьшить воспалительные и деструктивные процессы при РА. В недавних РКИ продемонстрирована достаточно высокая эффективность Тосилизумаба (рекомбинантные моноклональные антитела к ИЛ-6) и Анакинры (рецепторный антагонист ИЛ-1) в комбинации с МТ у больных с недостаточным эффектом метотрексата и высокой активностью.

Ритуксимаб (*MabThera*) представляет собой химерные моноклональные антитела против мембранного маркера В лимфоцитов (CD20). Препарат разработан для лечения неХоджкинской лимфомы и в настоящее время проходит интенсивные клинические испытания у пациентов с РА, резистентных к монотерапии МТ и ингибиторов ФНО?. Предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности комбинации Ритуксимаба и МТ у больных РА.

Рекомендации по применению метотрексата у больных РА:

* МТ назначают 1 раз в неделю (перорально или парентерально), более частый прием ассоциируется с развитием токсических реакций.

* Начальная доза МТ в большинстве случаев составляет 7,5 мг/нед. (при нарушении функции почек и у лиц пожилого возраста лечение следует начинать с 5 мг/нед, у пациентов с весом более 90 кг начальная доза МТ может составлять 10 мг/нед.

* При плохой переносимости одномоментного приема препарата рекомендуется назначать его дробно, с 12-и часовым интервалом, в утренние и вечер-

ние часы (частота некоторых побочных эффектов ниже при одномоментном приеме всей дозы МТ).

* Терапевтический эффект оценивается в среднем через 4 недели, при его отсутствии, в случае нормальной переносимости, дозу МТ увеличивают по 2,5 мг в неделю.

* При повышении дозы МТ лабораторный мониторинг токсичности проводится через 6 дней после приема препарата.

* Эффективная доза МТ варьирует от 11,5 до 25 мг/нед., эффект МТ имеет четкую зависимость от дозы.

* Суммарная недельная доза МТ при пероральном приеме не должна превышать 25 мг из-за риска развития побочных реакций и ухудшения всасывания в ЖКТ.

* Парентеральное введение МТ используется в случае отсутствия эффекта при пероральном приеме или при развитии токсической реакции со стороны ЖКТ.

* Отсутствие эффекта при пероральном приеме МТ может быть связано с низкой адсорбцией, не позволяющей достичь оптимальной концентрации МТ в крови.

* Имеются данные о потенциальной возможности применения МТ 1 раз в 2 недели.

* Внутрисуставное введение МТ - данные противоречивы, рутинное применение не рекомендуется.

По современным стандартам на фоне приема МТ обязательно назначение *фолиевой кислоты* - по 5-10 мг после приема МТ. При передозировке или при развитии острых гематологических реакций 15 мг каждые 5 часов в 2-4 дозы (в зависимости от дозы МТ).

Хирургическое лечение. По данным РКИ, прием МТ не увеличивает риск послеоперационных инфекций или других осложнений в течение года наблюдения, отмечается снижение частоты обострения РА в послеоперационный период. Показания для отмены МТ до хирургических операций:

- пожилой возраст
- почечная недостаточность
- неконтролируемый сахарный диабет
- тяжелое поражение печени и легких
- прием ГКС более 10 мг в сутки.

Таблица 3. **Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими метотрексат.**

Обследования до назначения терапии	В динамике
Рентгенография грудной клетки	Повторить при развитии кашля и одышки
Общий анализ крови (тромбоциты)	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждые 4 месяца
Функция печени (печеночные ферменты АЛТ, АСТ; щелочная фосфатаза; билирубин; альбумин)	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждые 4 месяца
Общий анализ мочи	
Функция почек (креатинин, мочевины)	Каждые 6-12 месяцев
Маркеры вирусов гепатита, В, С и ВИЧ	

Таблица 4. **Рекомендации по профилактике и лечению побочных эффектов метотрексата.**

Побочные эффекты	Время развития	Рекомендации
Оппортунистические инфекции	В любое время	При легкой инфекции лечение продолжать, при тяжелой инфекции прекратить лечение
Желудочно-кишечные (тошнота, рвота, язвы слизистых, анорексия, диспепсия)	В любое время, обычно зависит от дозы	Противорвотные препараты, снижение дозы, переход на парентеральное введение
Алопеция	В начале лечения, идиосинкразия	Снижение дозы, при выраженной прекратить лечение
Гематологические (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия)	В любое время, идиосинкразия или зависит от дозы препарата. Увеличение риска у пожилых, при почечной недостаточности и при назначении препаратов с антифолатными свойствами	Противопоказано применение котримоксазола
Пневмонит	Обычно в первый год терапии, идиосинкразия, сочетается с эозинофилией	Прекратить лечение, ГКС 60 мг/сутки
Кожная сыпь	В начале лечения, идиосинкразия	Снижение дозы, при выраженной прекратить лечение
Поражение печени (фиброз)	Кумулятивная доза. Риск увеличен у лиц с избыточным весом, пожилого возраста, у злоупотребляющих алкоголем, носителей вируса В и С, при применении других гепатотоксических препаратов	Прерывание лечения и биопсия печени рекомендуется у пациентов, принимающих алкоголь, при инфекции вирусом В и С, при стойком увеличении АСТ (в 5 из 9 случаев в течение 12 месяцев или 6 из 12 при ежемесячном проведении анализов крови)

Таблица 5. **Рекомендации по лечению раннего РА [Насонов Е.Л., Соловьев С.К., 2009]**

Индекс активности (DAS 28)	Без структурных повреждений		Со структурными повреждениями	
	РФ-	РФ+	РФ-	РФ+
Низкий DAS ≤ 3,2	Гидроксихлорохин Сульфасалазин	Сульфасалазин Метотрексат	Метотрексат Лефлуномид	Метотрексат Лефлуномид
Умеренный DAS ≤ 3,2 ≤ 5,1	Сульфасалазин Метотрексат	Метотрексат Сульфасалазин	Метотрексат Лефлуномид	Метотрексат Лефлуномид
Высокий DAS ≥ 5,1	Метотрексат Лефлуномид	Метотрексат Лефлуномид Метотрексат+ Инфликсимаб	Метотрексат Лефлуномид	Метотрексат Лефлуномид Метотрексат+ Инфликсимаб

Рекомендации для врачей по обучению пациентов, принимающих МТ:

* Избегать приема алкоголя (крепкие напитки, вино и пиво)

* Избегать избыточного приема кофеина: снижается эффективность лечения

* Информировать мужчин и женщин репродуктивного возраста о необходимости контрацепции

* Обсудить потенциальные лекарственные взаимодействия, особенно прием салицилатов и безрецептурных НПВП

* Избегать бесконтрольного приема НПВП

* Немедленно прекратить прием МТ при появлении признаков инфекции, кашля, одышки, кровотечения, появления язв на слизистой оболочке полости рта

* Обратить особое внимание на то, что МТ принимают 1 раз в неделю, а ежедневный прием МТ может привести к смертельным осложнениям.

* Обратить внимание на необходимость тщательного динамического наблюдения

* Рассказать о наиболее частых побочных эффектах лечения и дать рекомендации по снижению их риска и выраженности.

Список литературы:

1. Балабанова Р.М. Ревматические болезни - М.: Медицина, 1997. - С. 257-294.

2. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Ревматические болезни - М.: Медицина, 1997. - С. 196-210.

3. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических

болезней - М.: Сити - 1996. - 345 с.

4. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Метотрексат в комплексной терапии ревматоидного артрита - М., 2009. - 64 с.

5. Fries J.F. Effectiveness and toxicity considerations in outcome directed therapy in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. - 1996. - Vol. 23, № 44. - P. 102-106.

6. Haagsma C.J., Blom H., van Riel M., et al. The influence of sulphasalazine, methotrexate and the combination of both on plasma homocysteine levels in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. - 1997. - Vol. 40 - P. 50.

7. Jeurissen M.E., Boerbooms A.M., van der Putte L.B.A. et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a 48-week randomized, double-blind trial // Arthritis Rheum. - 1991. - Vol. 34. - P. 961-972.

8. Thompson R.N., Watts C., Edelman J., Esdaile J., Russell A.S. A controlled two center trial of parental methotrexate therapy in the treatment of refractory RA // J. Rheumatol. - 1984. - Vol. 11. - P. 760-763.

9. Weinblatt M.E., Coblyn J.S., Fox D.A. et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 312. - P. 818-822.

10. Weinblatt M., Kremer J.M., Bankhurst A.D., et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 353-359.

11. Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. et al. Comparison of low-dose oral pulse metotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled trial // Arthritis Rheum. - 1985. - Vol. 28. - P. 721-730.

Статья поступила в редакцию 20.04.2009 г.

12 мая – международный День медицинской сестры



12 мая 2009 г. в ФГУЗ КБ № 42 ФМБА России г. Зеленогорска состоялся региональный конкурс профессионального мастерства среди зубных техников ортопедических отделений.

КБ № 51 приняла участие в конкурсе, представив команду в составе:

Санникова И.В. – зубной техник.

Червонный П.А. – зубной техник.

Конкурсанты представили на суд жюри:

1. Зуботехническую работу, по сложности изготовления соответствующую первой или высшей категории.

2. Визитную карточку своего учреждения.

3. Тест - опрос на профессиональную тему.

4. Творческий конкурс (самопрезентация).

Победа Ирины Санниковой, Петра Червонного – это успех всего коллектива зубопротезного отделения. Только в творческой и дружной группе единомышленников, при полной поддержке руководителей отделений могут быть созданы условия для самореализации, в частности путем участия в конкурсе.

*Л.Н. Слаква,
Главная медсестра ФГУЗ
КБ №51 ФМБА России*