диацереин и гиалуроновая кислота. В последние годы была предпринята попытка пополнить группу SYSADOA (и даже стать первым препаратом в категории модифицирующих течение ОА – «структурно-модифицирующих») новым лекарственным средством – стронция ранелатом. Действительно, в исследовании SEKOIA с соблюдением современных требований к выявлению симптоммодифицирующего действия и рентгенологической оценке структуромодифицирующего действия (Европейское медицинское агентство – EMA; 2010) была продемонстрирована способность стронция ранелата не только оказывать достоверное положительное влияние на боль и нарушение функции, но и замедлять по сравнению с плацебо сужение суставной щели у больных ОА коленных суставов. Это подтвердили и результаты анализа количественной магнитно-резонансной терапии – МРТ (J.-P. Pelletier et al., 2013). Однако до настоящего времени стронция ранелат не входит ни в одни международные рекомендации по лечению ОА. Кроме того, в феврале 2014 г. EMA приняло решение ограничить использование этого препарата из-за вероятного повышения сердечно-сосудистого риска (21 February 2014. EMA/84749/2014). В частности, отмечается, что «лечение препаратом должно быть остановлено в случае развития сердечных и циркуляторных проблем, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия или стенокардия; больные, перенесшие инсульт и инфаркт миокарда, не должны использовать этот препарат». Существенные ограничения, связанные с безопасностью применения препарата, коснулись и диацереина. 4 сентября 2014 г. EMA обнародовало решение (EMA/544268/2014), согласно которому «не рекомендуется применение диацереина у пациентов в возрасте 65 лет и старше из-за рисков, связанных с тяжелой диареей. Лечение следует начинать с половины обычной дозы (т.е. 50 мг в день, а не 100 мг) и прекратить прием диацереина в случае развития диареи. Диацереин не должен использоваться пациентами с заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе». Таким образом, этим решением, которое является обязательным для исполнения во всех странах Европейского Союза, еще больше ограничен перечень препаратов, которые могут применяться для лечения ОА.

Анекдотически детективная же часть истории относится к оставшимся в линейке SYSADOA глюкозамину и хондроитина сульфату. Не является новостью, что в последние годы в целом, по мере повышения требований к качеству проведения клинических исследований, наметилась тенденция к более критичному отношению к эффективности SYSADOA («хондропротекторов»). Еще в 2000 г., по мнению европейских экспертов (A. Pendleton et al., 2000), применение этих препаратов занимало 11-ю позицию в рейтинге полезности различных лечебных мероприятий при ОА коленных суставов, на более высоких позициях находились физические упражнения, прием НПВП, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, использование трости и др. С целью оценки симптоматического и болезньмодифицирующего действия глюкозамина и хондроитина сульфата с использованием современных стандартов организации клинических испытаний в США было проведено исследование GAIT. По его результатам (A.D. Sawitzke et al., 2008) и данным сетевого метаанализа предыдущих клинических испытаний, посвященных оценке эффективности глюкозамина и хондроитина сульфата при ОА коленного и тазобедренного суставов (S. Wandel et al., 2010), был сделан вывод, что ни один из этих препаратов по отдельности, ни их сочетание не обладают клинически значимым влиянием на суставную боль и скорость сужения суставной щели (потерю хряща). Авторы пришли к заключению, что специалистам в области здравоохранения и страховым компаниям не следует покрывать расходы на эти лекарственные средства; пациентам, еще не получавшим лечение, не следует назначать указанные препараты. Эти выводы нашли отражение в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению ОА кисти, тазобедренного и коленного суставов (M.C. Hochberg et al., 2012): «ACR не рекомендует пациентам с ОА использовать хондроитина сульфат и глюкозамин». Такое отношение к указанным препаратам, хоть и в несколько смягченной формулировке, было продублировано в рекомендациях Международного общества исследования остеоартрита (OARSI; 2014) по нехирургическому лечению ОА коленных суставов (T.E. McAlindon et al., 2014): «Лечение неопределенной целесообразности для конкретных клинических субфенотипов включает иглоукалывание, неомыляемые экстракты авокадо/сои, хондроитин, костыли, диацереин, глюкозамин, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты, опиоиды (пероральные и трансдермальные), шиповник, чрескожную электрическую стимуляцию нервов и ультразвук».

Не прошло и нескольких месяцев после выхода рекомендаций OARSI, как были опубликованы Рекомендации по алгоритму лечения ОА коленного сустава в Европе и по всему миру: отчет специальной комиссии Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита – ESCEO (O. Bruyere et al., 2014), в которых глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат были реабилитированы – возвращены в разряд препаратов, относящихся к базовому лечению ОА (рис.). Появлению этих рекомендаций предшествовал публичный отзыв редакцией журнала, опубликовавшего сетевой метаанализ S. Wandel и соавт. (2010), вывода статьи о неэффективности этих SYSADOA и нецелесообразности их применения. Было признано, что S. Wandel и соавт. неправомерно включили в обобщающий метаанализ результаты исследований двух разных препаратов – глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида, так как в отношении второго из них уже давно сформировалась критичная позиция. Кроме того, было обращено внимание на методологическую оплошность исследования GAIT: в нем изучалась эффективность не рецептурных препаратов хондроитина и глюкозамина (они не зарегистрированы в США), а продающихся в супермаркетах пищевых добавок, якобы содержащих указанные молекулы. Поэтому не случайно в рекомендациях ESCEO по лечению ОА (2014) в разделе «Базовое лечение» прописано: «Хронический прием SYSADOA: рецептурный глюкозамина сульфат и/или хондроитина сульфат». Примечательно, что среди соавторов рекомендаций ESCEO (2014) значится едва ли не самый авторитетный в мире специалист по ОА – M.C. Hochberg, который возглавлял авторский коллектив рекомендаций ACR по лечению ОА (2012), категорически отрицавших целесообразность использования глюкозамина и хондроитина сульфата при лечении ОА. Таким образом, синусоида отношения ученых и клиницистов к этим двум препаратам группы SYSADOA после почти 4-летней отрицательной фазы вновь пошла на подъем. Принципиально важно еще раз подчеркнуть, что эта «реанимация» касается только технологически безупречно производимых в Европе препаратов.

Таким образом, 2014 год был отмечен рядом важных событий в ревматологическом сегменте медицины как в Украине, так и в международном масштабе. Наблюдающиеся в последние годы темпы развития теоретической и прикладной ревматологии дают основания полагать, что в наступившем году мы будем свидетелями и участниками новых впечатляющих достижений, которые позволят еще на один шаг продвинуться в направлении снижения медико-социального бремени этой группы заболеваний.

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, **А.Э. Багрий**, д.м.н., профессор, **С.Р. Зборовский**, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы

Во второй части нашего сообщения обсуждаются лечебные подходы при различных клинических вариантах системной красной волчанки (СКВ), а также дана характеристика ряда классов лекарственных средств (глюкокортикоидов – ГК, противомалярийных препаратов – ПМП, нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП), используемых при этом заболевании.
В третьей части будут рассмотрены другие лекарственные средства (иммуносупрессивные средства, биологические препараты), а также особенности лечебной тактики у беременных с СКВ.

Продолжение. Начало в № 6, 2014 г.

А.И. Дядык

А.Э. Багрий

Стратегические подходы к лечению больных СКВ, предлагаемые экспертами Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism – EULAR), показаны на рисунках 1 и 2.

Глюкокортикоиды

Сегодня ГК, несмотря на высокий риск развития побочных эффектов (в том числе серьезных), остаются краеугольным камнем в лечении подавляющего большинства больных СКВ. Их широкое применение объясняется мощным противовоспалительным, иммуносупрессивным и противоаллергическим действием. В настоящее время принято разграничивать два механизма действия ГК – геномный и негеномный. Геномный механизм реализуется посредством связывания специфических цитоплазматических рецепторов. В отличие от геномных, негеномные эффекты являются результатом прямого физико-химического взаимодействия с биологическими мембранами и/или стероидселективными мембранными рецепторами. В таблице 1 показаны основные противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты ГК.

В клинической практике сегодня применяются исключительно синтетические ГК, обладающие выраженной противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью при слабых и даже нулевых минералокортикоидных эффектах. В таблице 2 представлены эквивалентные дозы ГК и их минералокортикоидная активность.

Номенклатура дозировок и режим приема ГК

В соответствии с рекомендациями Европейского консенсуса по номенклатуре доз и режимов применения ГК их суточные дозировки ≤7,5 мг обозначаются как низкие; >7,5≤30 мг – как средние; ≥30≤100 мг – как высокие и >100 мг – как очень высокие; пульс-терапия ≥250 мг/сут внутривенно. Дозировки ГК даны в преднизолоновом эквиваленте.

За последние 30 лет значительно изменились подходы к тактике глюкокортикоидной терапии (ГКТ) у больных СКВ.

При отсутствии высокой иммунной активности волчаночного поражения жизненно важных органов и систем или прогностически неблагоприятных проявлений заболевания, т.е. когда у больного

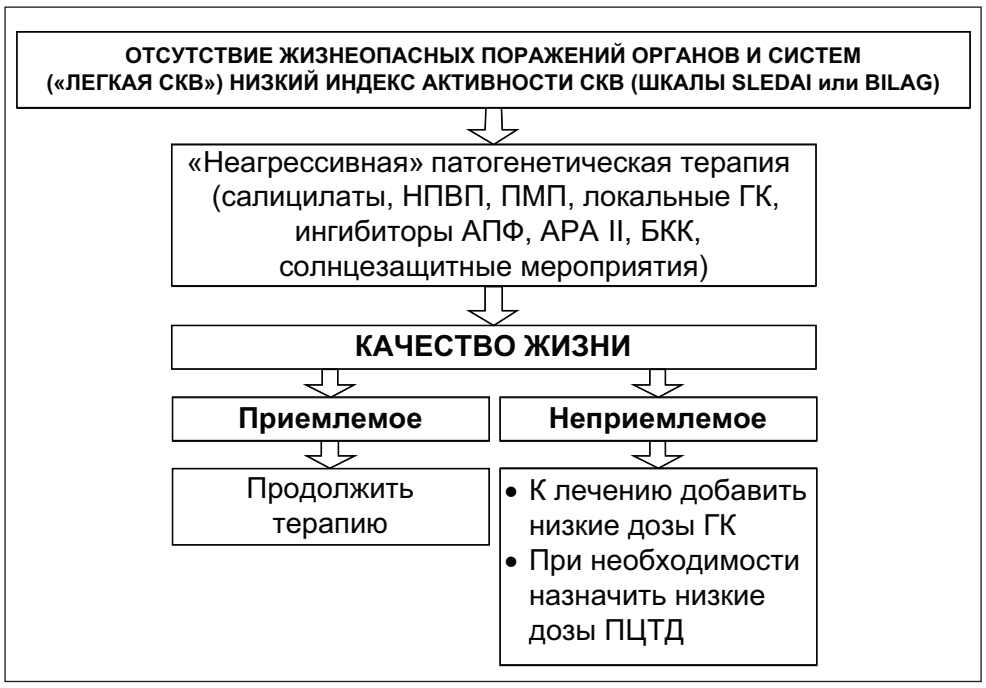

Рис. 1. Стратегические подходы к ведению больных СКВ

Примечание: АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ПЦТД – препараты цитостатического действия.

Продолжение на стр. 76.

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, **А.Э. Багрий**, д.м.н., профессор, **С.Р. Зборовский**,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы

Продолжение. Начало на стр. 75.

Рис. 2. Стратегические подходы к ведению больных СКВ

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром; ЦФ – циклофосфан (циклофосфамид); ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия

имеют место субфебрильная температура и/или артрит/артралгии, и/или миозит/миалгии, и/или лимфаденопатия, и/или перикардит (без или с небольшим количеством жидкости в полости перикарда), и/или плеврит (без или с небольшим количеством жидкости в плевральной полости), и/или эритема, и/или дискоидная сыпь, и/или язвы слизистой рта или носоглотки, и/или слабость и утомляемость, и/или головная боль (т.е. «легкая» волчанка), в качестве терапии первого шага приемлемо применение ПМП (часто в комбинации с НПВП) под строгим контролем динамики клинических проявлений и лабораторных параметров. Если в течение нескольких недель не достигается полная клинико-лабораторная ремиссия, то обосновано назначение ГК. Причем следует начинать с низкой дозы преднизолона 2,5-5,0 мг/сут или эквивалентных доз других ГК. При необходимости каждую 1-2 нед следует увеличивать первоначальную дозу на 20-25%. Для достижения полной ремиссии и необходимости дальнейшего повышения дозы ГК возможно назначение низких дозировок неалкилирующих препаратов цитостатического действия (ПЦТД).

Другая тактика ГКТ используется у больных СКВ с вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и систем. Наличие высокой активности заболевания, лихорадки; развитие перикардита и/или плеврита с массивным накоплением жидкости в полостях, и/или миокардита, и/или поражения центральной нервной системы (ЦНС), и/или легочных пневмонитов или геморрагий, и/или гемолитической анемии, и/или тромбоцитопенической пурпуры, и/или васкулитов, и/или активного волчаночного гломерулонефрита (ВГН) (т.е. «тяжелой» волчанки) являются основанием для применения высоких дозировок ГК или глюкокортикоидной пульс-терапии. Первоначальная доза преднизолона должна составлять 0,5-1,5 мг/кг/сут (или эквивалентная доза других ГК), а при отсутствии желаемого клинического ответа или в очень тяжелых клинических ситуациях – до 2 мг/кг/сут. Продолжительность применения первоначальной дозы обычно составляет 4-6 нед, а при необходимости препарат назначают на более длительный срок. В тяжелых случаях (например, при тромбоцитопенической пурпуре, гемолитической анемии, поражении ЦНС, миокардите и др.), когда требуется получить быстрый эффект, приемлемо проведение глюкокортикоидной пульс-терапии.

При проведении пероральной терапии средними и высокими дозами ГК используются различные варианты их приема: непрерывный (ежедневный) и прерывистые (альтернативный и интермиттирующий). При непрерывном варианте прием суточной дозы может осуществляться однократно в утренние часы или в несколько приемов. Последний показан при активной СКВ, протекающей с лихорадкой и тяжелыми поражениями жизненно важных органов и систем.

Пероральная терапия адекватными дозами ГК приводит к уменьшению выраженности или исчезновению многих проявлений СКВ, положительной динамике или нормализации различных лабораторных параметров.

Оценка эффективности адекватной ГКТ при различных вариантах СКВ показана в таблице 3.

Пульс-терапия метилпреднизолоном подразумевает внутривенное введение 250-1000 мг препарата внутривенно (примерно 5-30 мг на 1 кг массы тела) в сутки в течение 2-3 дней. Такие курсы проводятся 1 раз в месяц и, в зависимости от особенностей клинической картины, могут продолжаться в течение 6 мес и более.

Однако если на первых этапах пульс-терапия метилпреднизолоном считалась весьма перспективной, то в последующем выяснилось, что в большинстве случаев ее благоприятный эффект кратковременный и нередко не превышает таковой при пероральной ГКТ. Кроме того, получены сообщения о тяжелых осложнениях, возникающих в результате пульс-терапии

Таблица 1. Противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты ГК

1. Нейтрофилы: • нейтрофилия периферической крови; • ингибирование адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и трансмиграции в ткани; • мобилизация нейтрофилов из костного мозга в периферическую кровь; • ингибирование апоптоза; • ингибирование лейкоагрегации
2. Эозинофилы: • эозинопения периферической крови; • апоптоз эозинофилов
3. Базофилы и тучные клетки: • ингибирование дегрегации тучных клеток; • ингибирование продукции цитокинов
4. Моноциты и макрофаги: • моноцитопения периферической крови; • ингибирование активации моноцитов или макрофагов, секреции провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и деструктивных энзимов (коллагеназы); • выживание и миграция провоспалительных макрофагов в очаги воспаления; • фагоцитоз апоптозных нейтрофилов; антиоксидантная функция и уменьшение воспаления
5. Дендритные клетки (ДК) и плазматические ДК: • апоптоз ДК; • ингибирование миграции ДК в лимфатические узлы; • ингибирование активации ДК и продукции воспалительных цитокинов; • ингибирование дифференциации плазматических ДК и индукция их апоптоза
6. Лимфоциты: • лимфопения (в большей мере повреждение Т-клеток, чем В-клеток и CD4 Т-клеток); • апоптоз Т-клеток; • блокада рецепторов Т-клеток; • ингибирование синтеза ИЛ-2; • ингибирование миграции Т-клеток в ткани; • прямая супрессия Th1 и Th2 клеток

Таблица 2. Эквивалентные дозы ГК и их минералокортикоидная активность

Гормональный препарат	Эквивалентные дозы (таблетированные препараты, мг)	Минералокортикоидная активность
Кортизол	20	1
Кортизон	25	0,8
Преднизон	5	0,8
Преднизолон	5	0,8
Метилпреднизолон	4	0,5
Триамцинолон	4	0
Дексаметазон	0,75	0

Таблица 3. Эффективность ГКТ у больных СКВ

Проявления	Их динамика под влиянием ГКТ
Лихорадка	Снижается или нормализуется в течение 24-48 ч после начала лечения; отсутствие положительной динамики предполагает наличие сопутствующего инфекционного процесса
Артрит	Улучшение в течение нескольких дней-недель, однако длительно могут персистировать артралгии
Церебрит	В большинстве случаев отчетливое улучшение через несколько дней от начала лечения
Феномен Рейно	Нет определенного улучшения; оно может иметь место в последующем, но его не связывают с приемом ГК
Плеврит	Боль исчезает в первые дни; уменьшается количество жидкости в течение нескольких дней; полное ее исчезновение в течение нескольких недель; нормализация рентгенологических изменений в течение нескольких недель
Пневмонит	Хороший клинический эффект через несколько недель
Перикардит	Боль снижается или исчезает в течение нескольких дней; как и при плеврите, количество жидкости в полости перикарда уменьшается уже в первые дни, но для полного ее исчезновения в части случаев требуется несколько недель; нормализация эхокардиограммы в течение нескольких недель
Миокардит	Клиническое улучшение (уменьшение размеров сердца, исчезновение тахикардии, ритма галопа и нормализация или улучшение электрокардиограммы и эхокардиограммы) в большинстве случаев наступает в течение нескольких недель или месяцев
Лимфаденопатия	Клинический эффект в течение первой недели; умеренное увеличение лимфоузлов может сохраняться длительно, несмотря на отчетливое клиническое улучшение
Увеличение околоушных желез	Возвращение к норме в течение нескольких недель
Гепатомегалия	Нормализация размеров печени в течение нескольких недель; в некоторых случаях увеличение печени может персистировать
Спленомегалия	Возвращение к норме в течение нескольких недель
Тошнота и рвота	Купируются в течение нескольких дней
Абдоминальная боль	Купируется в течение нескольких дней; персистенция боли требует исключения АФС, при наличии которого следует назначить антикоагулянты и/или антитромбоцитарные, и/или фибринолитические средства
Изменения сетчатки	Геморрагии и экссудаты купируются в течение нескольких недель, если они не обусловлены уремией и/или артериальной гипертензией
Анемия	Уровни гемоглобина и эритроцитов обычно нормализуются в течение нескольких недель при отсутствии уремии
Лейкопения	В течение 1-2 нед нормализация количества лейкоцитов; возможно развитие лейкоцитоза различной выраженности (в единичных случаях количество лейкоцитов может достигать 20-25 тыс.). В последующем при клинической ремиссии (как на поддерживающей ГКТ, так и без таковой) может вновь развиться лейкопения
Увеличение СОЭ	Тенденция к нормализации за несколько недель; может сохраняться несмотря на клиническую ремиссию; полная нормализация приблизительно в 10% случаев
LE-феномен	Становится отрицательным почти у 60% больных в течение нескольких недель или месяцев. Может сохраняться, несмотря на наличие клинической ремиссии
Ложноположительные тесты на сифилис	Часто в течение нескольких месяцев становятся отрицательными; в ряде случаев могут персистировать, несмотря на клиническую ремиссию
Гипергаммаглобулинемия	Снижается в течение нескольких недель; часто в последующем содержание гаммаглобулинов удерживается на нормальных уровнях, пока пациент получает поддерживающую терапию
Тесты, характеризующие функцию печени	Улучшаются в течение нескольких недель, иногда месяцев
Показатели, характеризующие поражение почек	
Протеинурия и цилиндрурия	Уменьшаются в течение нескольких недель или месяцев у части больных с острым волчаночным поражением почек, т.е. высоким индексом активности
Гипоальбуминемия	При положительной динамике протеинурии снижается или даже нормализуется в течение нескольких недель или месяцев

Примечание: данные об эффективности ГКТ у больных с различными морфологическими классами ВГН неоднозначны. У многих больных с III, IV и V морфологическими классами ВГН монотерапия ГК не позволяет достигнуть не только полной ремиссии, но и отчетливого клинического улучшения (т.е. снижение уровней артериального давления, протеинурии, гематурии и цилиндрурии). В этих случаях необходима комбинация ГК с ПЦТД.

Таблица 4. Осложнения пероральной ГКТ у больных СКВ

Метаболические	• дислипопротеинемия; • ожирение; • усиление глюконеогенеза; • гиперосмолярная кома
Эндокринные	• депрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; • замедление роста у детей; • нарушения менструального цикла; • развитие синдрома Кушинга
Мышечно-скелетные	• остеопороз; • асептический (аваскулярный) некроз костей; • миопатия
Кожные	• истончение кожи; • петехиальная кожная сыпь; • стрии; акне; гирсутизм; • плохое заживление ран
Кардиоваскулярные и почечные	• задержка соли и воды; • повышение продуктов азотистого обмена; • гипокалиемия; • гипокалиемический алкалоз; • артериальная гипертензия; • увеличении протеинурии
Желудочно-кишечные	• гастриты и пептические язвы; • перфорации тонкого и толстого кишечника; • панкреатит
Церебральные	• психические нарушения
Глазные	• задние субкапсулярные катаракты; • глаукома
Нарушения иммунных функций	• обострение или развитие бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекций

(инсульты, аритмии, летальные исходы вследствие остановки сердца, интеркуррентные инфекции). Очевидно, решение о проведении пульс-терапии должно быть строго регламентировано и осуществляться под строгим контролем.

Осложнения ГКТ

Применение ГК сопряжено с вероятностью развития различных осложнений, риск возникновения которых и особенно тяжесть ассоциируются с высокими дозировками ГК и длительностью применения. Классификация наиболее частых осложнений ГКТ представлена в таблице 4.

Отмена ГКТ

После достижения контроля волчаночного процесса под влиянием ГКТ возникает необходимость в снижении первоначальной дозы ГК, что важно для обеспечения эффективности лечения. Скорость и величина уменьшения дозы определяются такими факторами, как величина первоначальной дозы ГК, продолжительность и режим их применения.

При снижении дозы ГК или полной их отмене не рекомендуется назначать адренокортикотропный гормон, так как не получено доказательств того, что он способен предотвращать или уменьшать проявления синдрома отмены и, в частности, способствовать восстановлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции.

Снижение дозировок ГК должно осуществляться под строгим контролем клинико-лабораторных параметров. Один из предлагаемых вариантов отмены (уменьшения дозы) ГКТ предполагает следующую тактику. У больных, получающих высокие дозы ГК (30 мг/сут и более преднизолона или других ГК в эквивалентных дозировках) в течение нескольких недель, 10% этой дозы можно уменьшать с интервалом в 4 дня. Если ГКТ в высоких дозировках проводилась в течение нескольких месяцев, то 10% снижение первоначальной дозы следует проводить с интервалами в несколько недель. У больных, получающих умеренные (средние) дозы ГК (7,5-30 мг/сут преднизолона), 10% снижение может осуществляться каждые 2 нед. Пациентам, длительно получающим высокие или средние дозы ГК, после достижения суточной дозы преднизолона в 7,5 мг в последующем ее следует снижать на 1 мг в месяц, так как время, необходимое для восстановления гипофизарно-надпочечниковой функции, варьирует у различных больных и может достигать одного года.

Неадекватное уменьшение дозы ГК может быть причиной как обострения волчаночного процесса, так и развития синдрома отмены, что нередко сложно дифференцировать.

Различают четыре типа синдрома отмены у больных, длительно получающих ГК:

• при первом типе клинические и лабораторные признаки нарушения гипофизарно-надпочечниковой функции исчезают после применения кортизола;

• при втором типе (наиболее часто встречается у больных СКВ) наблюдаются артралгия, миалгия, слабость, утомляемость, депрессия, лихорадка и др.; если эта клиническая картина правильно оценена как проявление синдрома отмены, то в течение нескольких недель описанные симптомы проходят без увеличения дозы ГК;

• третий тип характеризуется развитием глюкокортикоидной зависимости; для контроля клинической симптоматики, описанной выше для второго типа, приемлемо назначение супрафизиологических доз ГК – более 5 мг/сут;

• при четвертом типе у больных отсутствуют какие-либо клинические проявления, но имеют место лабораторные доказательства наличия депрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции.

Противомалярийные препараты

По мнению авторитетных специалистов, ПМП не занимают сегодня достойного места в лечении системных заболеваний соединительной ткани (в том числе СКВ), что объясняется как малым количеством контролируемых рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности этих препаратов, так и недостаточной информированностью врачей об особенностях механизма действия, показаниях к применению, клинической эффективности, частоте и тяжести побочных действий (прежде всего ретинопатий).

К ПМП относятся гидроксихлорохин (ГХЛ) и хлорохин (ХЛ). Оба препарата абсорбируются в кишечнике и выводятся с мочой (примерно 50%), калом и через поры кожи.

Механизм действия ПМП характеризуется многогранностью и включает следующие эффекты:

• иммунные:

– ингибирование формирования антигенов и их презентацию;

– снижение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и коже (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО);

• антитромботические:

– ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов;

– замедление формирования антифосфолипидных антител;

• кардиоваскулярные:

– повышение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП);

– снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);

– увеличение эластичности крупных артерий;

– снижение сосудистой резистентности;

– уменьшение риска развития сахарного диабета;

• противомикробные;

• антипролиферативные.

Широкий спектр благоприятных механизмов действия ПМП и результаты многочисленных исследований, посвященных оценке их эффективности у больных СКВ, позволяют сегодня говорить о положительном влиянии данных лекарственных средств на такие клинические проявления, как недомогание, лихорадка, кожные поражения, язвенные поражения слизистой рта и носоглотки, артриты и артралгии, миозиты и миалгии, плевриты и перикардиты. ПМП также можно применять в качестве протектора развития обострений волчаночного процесса и средства, позволяющего снижать дозировки ГК и препаратов цитотоксического действия, сохраняя при этом достигнутый клинический эффект. ПМП способны замедлять прогрессирование атеросклероза, а также снижать риск развития антифосфолипидного синдрома и/или тяжесть его клинических проявлений. Важно отметить, что применение ПМП в комбинации с ГК и ПЦТД позволяет уменьшать тяжесть поражения жизненно важных органов и систем, что обусловливает повышение выживаемости больных СКВ.

У пациентов с СКВ при нормальной функции почек дозировки ГХЛ обычно составляют 200-400 мг/сут (не более 6,5 мг на 1 кг массы тела); а ХЛ – 100-200 мг/сут (не более 3 мг на 1 кг массы тела); время плазменного полувыведения составляет соответственно 40-50 дней и 3,5-12 дней. Клинический эффект при лечении ГХЛ наблюдается на 8-12-й неделе, а его максимум достигается к 6-12-му месяцу; клинический эффект при применении ХЛ достигается к 4-6-й неделе.

Существуют доказательства, что табакокурение снижает эффективность ПМП вследствие уменьшения их абсорбции, увеличения метаболического клиренса и блокирования их поступления в лизосомы.

Мы считаем заслуживающими внимания данные о частоте и видах побочных действий ПМП, наблюдаемых у 938 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (в том числе у 178 пациентов с СКВ), что показано в таблице 5.

Приведенные данные позволяют рассматривать ПМП в качестве лекарственных средств первой линии при СКВ, учитывая их эффективность, безопасность и низкую стоимость.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП благодаря их уникальной противовоспалительной, аналгетической и жаропонижающей активности широко применяются как при ревматических, так и неревматических заболеваниях. Эти эффекты обусловлены главным образом способностью НПВП ингибировать синтез простагландинов, а также агрегацию нейтрофилов.

У подавляющего большинства пациентов с СКВ (в 80-90% случаев) на различных этапах заболевания применяются НПВП, оказывающие благоприятный эффект при таких клинических проявлениях, как лихорадка, артриты, артралгии, миалгии, умеренные серозиты (плеврит, перикардит, асцит), головная боль, слабость, недомогание. Способность некоторых НПВП, прежде всего ацетилсалициловой кислоты, оказывать антитромбоцитарное действие обусловила их применение у пациентов с СКВ и наличием АФС.

Таблица 5. Частота побочных эффектов у пациентов с ревматическими заболеваниями, n=938

Характер побочных эффектов	ПМП, n (%)	ХЛ, n (%)	ГХЛ, n (%)**
Кожа и придатки	33 (3)	25 (5)	8 (2)
сыпь	31 (2)	23 (4)	8 (2)
обесцвечивание волос	2 (0,2)	2 (0,4)	0 (0)
Глаза	70 (7)	63 (12)	9 (2)
кератопатия	41 (4)	38 (7)	3 (1)
нечеткое зрение	26 (3)	21 (4)	5 (1)
ретинальные изменения*	3 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,2)
Желудочно-кишечный тракт	67 (7)	34 (6)	33 (8)
тошнота и/или рвота	46 (5)	26 (5)	20 (5)
диарея	14 (2)	5 (1)	9 (2)
абдоминальные боли	7 (1)	3 (1)	4 (1)
Нервная система, мышцы	19 (2)	27 (3)	2 (1)
головная боль	9 (1)	7 (1)	2 (1)
ночные кошмары	4 (0,4)	4 (1)	0 (0)
миопатия	6 (0,6)	6 (1)	0 (0)
Другие	23 (2)	16 (3)	7 (2)
Общее количество	212 (23)	153 (28)	59 (14)

* только у одного больного наблюдалась ретинопатия;
** обусловленная приемом ПМП частота побочных эффектов при применении ХЛ оказалась выше (28%), чем при лечении ГХЛ (15%).

Важно отметить, что сегодня мы не располагаем убедительными доказательствами (т.е. отсутствуют данные хорошо спланированных, с репрезентативным количеством больных, контролируемых рандомизированных исследований) положительной эффективности НПВП у больных СКВ при наличии поражений внутренних органов и жизненно важных систем, а также увеличения их выживаемости.

Основываясь на собственном многолетнем опыте и результатах большого количества сообщений, американские ревматологи пришли к следующим выводам в отношении применения НПВП у пациентов с СКВ:

• подавляющее большинство больных на разных стадиях заболевания принимают НПВП по поводу лихорадки, головной боли, миалгий, артралгий или артритов и/или серозитов;

• при мышечно-скелетных проявлениях аспирин более эффективен по сравнению с ибупрофеном, целекоксиб более эффективен и безопасен, чем другие представители НПВП;

• риск развития таких побочных эффектов, как повышение фоточувствительности, задержка жидкости, развитие артериальной гипертензии, гастроинтестинальной ульцерации и асептического менингита при применении НПВП, выше по сравнению с таковым у здоровых лиц;

• частота развития побочных эффектов при применении НПВП ниже таковой при учете факторов риска и данных динамических осмотров больных;

• следует оценить соотношение «риск-польза»;

• предпочтительнее применять аспирин, напроксен или целекоксиб; с целью снижения частоты и тяжести побочных действий следует использовать минимально эффективные дозировки НПВП, ограничивая длительность их применения.

Продолжение в следующем номере.