

К.м.н. В.В. Бадокин

РМАПО

Хронические воспалительные заболевания суставов (ХВЗС) включают в себя большое число нозологических форм. Общим и наиболее характерным признаком этих заболеваний является *поражение суставов и/или позвоночника воспалительного характера*. Основными представителями этой группы заболеваний являются ревматоидный артрит (РА), ювенильный хронический артрит, идиопатический анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева – ББ) и артриты, сочетающиеся со спондилитом (псориазический (ПА) и реактивные артриты, артриты при хронических воспалительных заболеваниях кишечника). Эти заболевания способствуют развитию деструктивных изменений суставов и их анкилозированию, сакроилеита, формированию синдесмофитов, хондроидной метаплазии тканей сустава, вывихам и подвывихам, что, в свою очередь, приводит к стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата, а нередко и к ранней инвалидизации больных.

При всем многообразии вышеназванных заболеваний с их особенностями патогенеза, патоморфологии, клинической картины, течения и исходов их сближает прежде всего *хронический воспалительный характер патологического процесса с его обострениями и ремиссиями*

. Сегодня не существует метода излечения РА или серонегативных спондилоартритов (ССА), кроме некоторых форм реактивных артритов, поэтому чрезвычайно важным является раннее назначение препаратов, снижающих вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов, а также постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий, возможного развития побочных реакций и своевременной коррекции программы лечения.

Этиотропная терапия ХВЗС, за редким исключением, невозможна, так как у большинства из них до настоящего времени не выявлен этиологический фактор. Именно поэтому основным направлением в лечении ХВЗС является воздействие на хроническое воспаление, лежащее в основе их патогенеза.

Противовоспалительная терапия включает *симптоммодифицирующие (СМАРП) и болезньмодифицирующие (БМАРП)*

*антиревматические препараты*

. К препаратам первой группы относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС), которые не влияют на развитие и

темпы прогрессирования костнохрящевой деструкции, в то время как препараты второй группы способны активно вмешиваться в течение ХВЗС, задерживать и даже предотвращать эрозирование и анкилозирование суставов, а значит, способствовать сохранению функционального состояния суставов и позвоночника в течение длительного периода.

Симптоматическое лечение ХВЗС предусматривает, в первую очередь, назначение НПВП, которые остаются *одними из основных фармакологических агентов при этих заболеваниях*. НПВП тормозят синтез провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты, прежде всего простагландинов, клеточных медиаторов воспаления, снижают чувствительность кровеносных сосудов к брадикинину и гистамину, тормозят агрегацию тромбоцитов. В настоящее время известен большой арсенал этих препаратов, каждый из которых имеет присущие ему особенности. Так, например, противовоспалительный потенциал производных индолуксусной кислоты у больных спондилитом выше, чем других НПВП. При лечении НПВП возможно появление побочных реакций с развитием симптоматических и тяжелых гастроэнтерологических осложнений, кровоточивости, медикаментозной нефропатии и гепатопатии, а также повышение артериального давления, появление отеков и симптоматики сердечной недостаточности, церебральные нарушения, аллергические реакции, торможение костномозгового кроветворения.

Для снижения частоты и интенсивности побочных реакций при применении НПВП следует придерживаться следующих основных принципов: начинать выбор препарата с наименее токсичного; проводить постепенное титрование доз; регулярно контролировать эффективность терапии; проводить подбор оптимального препарата каждому конкретному больному; назначать НПВП в соответствии с суточным ритмом болей и утренней скованности; учитывать фармакокинетику препаратов; дозировать НПВП с учетом лекарственных взаимодействий, наличия патологии печени, почек, сердечнососудистой системы; комбинировать НПВП с простыми анальгетиками, но не назначать одновременно два и более НПВП независимо от пути их введения.

Одним из эффективных НПВП, который используется в терапии ХВЗС, является *Раптен рапид*.

Раптен рапид представляет собой калиевую соль диклофенака. Помимо выраженного противовоспалительного действия, присущего производным арилуксусной кислоты, этот препарат обладает ярким анальгетическим эффектом, в основе которого лежит его центральное опиоидоподобное действие, обусловленное гиперпродукцией вэндорфинов. Раптен рапид быстро всасывается в кишечнике, что обеспечивает выраженный обезболивающий эффект уже через 20-30 мин после его приема. Этот препарат хорошо зарекомендовал себя как анальгетик не только при лечении ХВЗС, но

и других состояниях, сопровождающихся острым или хроническим болевым синдромом. Его применение при РА и других ССА приводит у 30% больных к значительному улучшению и у 50% к улучшению. При лечении препаратом Раптенон рапид возможно развитие побочных явлений, обусловленных главным образом его гастроэнтерологической токсичностью, но они обычно проходят самостоятельно и крайне редко требуют отмены препарата.

*Глюкокортикостероиды (ГКС)* применяются обычно при высокой и умеренной активности РА и системных его проявлениях. Они обладают ярко выраженным противовоспалительным потенциалом и поэтому показаны при низкой эффективности НПВП или плохой их переносимости, наличии интенсивных болей в суставах, при утрате способности больных к самообслуживанию, не связанной с необратимыми изменениями в суставах, или в качестве bridgetерапии при назначении БМАРП. Полагают, что длительное применение низких доз преднизолона позволяет затормозить появление деструктивных изменений в суставах. Их следует назначать на начальном этапе развития ревматоидного синовита, который характеризуется особенно агрессивным течением. При РА начальная доза не должна превышать 20 мг/сут преднизолона, а при длительной терапии 7,5-10 мг/сут. ГКС также используют при рефрактерном течении ХВЗС, когда БМАРП не способны контролировать заболевание. При ССА ГКС внутрь назначают реже, чем при РА, и обычно при болезни Бехтерева, протекающей с упорным кокситом или артритом другой локализации, при максимальной активности полиартрического варианта ПА и его злокачественном варианте, системных проявлениях болезни Крона и ulcerогенного колита. Широкий спектр нежелательных эффектов при приеме ГКС диктует необходимость как можно быстрее снижать суточную дозу преднизолона или полностью отменять его при достижении положительного эффекта.

К SMART относится также *локальное применение ГКС* в виде внутрисуставных или периартикулярных инъекций. Такой метод лечения широко применяется при острых и ХВЗС и быстро приводит к выраженному противовоспалительному действию. Локальная терапия особенно показана при локализации воспалительного процесса в ограниченном числе суставов, в частности, при ССА, при которых моно и олигоартрит выступает в качестве одной из их характерных черт. При энтезитассоциированных болезнях, например, при ПА или реактивных артритах, важным аспектом лечения является периартикулярное введение ГКС в воспаленные энтезы, при этом эффективность такого пути введения существенно выше перорального.

БМАРП (препараты, модифицирующие заболевание, медленно действующие препараты, иммуностропные препараты) являются основным и облигатным компонентом фармакотерапии ХВЗС. Они уменьшают выраженность суставного синдрома, включая боли и эксудативный компонент воспаления, снижают лабораторные показатели

активности и улучшают функцию пораженных суставов. Но самое важное их свойство заключается в том, что они тормозят иммунологические проявления заболевания и активно влияют на темпы прогрессирования костнохрящевой деструкции. БМАРП способны вызвать частичную или полную клинколабораторную ремиссию заболевания.

Эти препараты обладают кумулятивным действием, и при их приеме лечебный эффект наступает медленно (спустя 16 мес. от начала терапии). В то же время при их отмене длительно (на протяжении ряда месяцев и даже лет) сохраняется отчетливое улучшение. БМАРП должны назначаться всем больным с ХВЗС сразу же после верификации диагноза, но в первую очередь при наличии яркой субъективной и объективной симптоматики генерализованного артрита или спондилоартрита, многочисленных системных проявлениях, включая генерализованный васкулит, синдром Фелти или синдром Стилла, высоких значениях реактантов острой фазы.

К БМАРП относятся гидроксихлорохин, соли золота, сульфасалазин, Дпеницилламин, лефлюномид, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А. Выбор препарата, как правило, проводится эмпирически. В качестве первой линии используется *метотрексат*, который рассматривают как "золотой стандарт" БМАРП при РА и ПА. Метотрексат обладает не только базисным, но и прямым противовоспалительным действием, поэтому положительный его эффект наступает быстрее, чем других БМАРП. Ауротерапию обычно назначают при малой эффективности или непереносимости метотрексата. *Соли золота* показали высокую эффективность при серопозитивном РА, а также при ПА, который протекает с ограниченным или распространенным вульгарным псориазом, но только в стационарной или регрессирующей стадии, реактивных артритах, болезни Стилла взрослых, палиндромном ревматизме. Ауротерапия способна вызвать глубокую и длительную ремиссию заболевания, но ее широкое применение сдерживается высокой частотой побочных реакций на соли золота.

*Сульфасалазин* показан при умеренном течении РА без выраженных внесуставных проявлений. При ССА сульфасалазин занимает лидирующее положение среди других базисных препаратов. При заболеваниях этой группы он активно влияет на проявления периферического артрита, а его эффективность в плане воздействия на воспалительный процесс в осевом скелете остается спорной.

*Дпеницилламин*

*Дпеницилл*

В

последнее время назначают редко из-за развития серьезных побочных реакций, в частности, из-за возможности индуцирования аутоиммунных синдромов.

*Циклоспорин А*

не имеет существенных преимуществ перед метотрексатом, но обладает выраженной нефротоксичностью и часто способствует артериальной гипертензии. У больных ПА он

более активен в плане разрешения кожного псориаза по сравнению с другими БМАРП.

### *Гидроксихлорохин*

в качестве препарата базисной монотерапии в настоящее время применяется редко и в основном при медленно прогрессирующем РА. Оценка клинической эффективности конкретного БМАРП проводится на основании динамики отдельных параметров суставного синдрома или динамики лабораторных показателей воспалительного процесса только через 36 мес от начала базисной терапии, а замедление рентгенологического прогрессирования через 612 мес и более. Одним из новых БМАРП является

### *лефлюномид*

. Показанием к его применению является РА, но в последние два года появились сообщения о возможности его применения при других ХВЗС, включая ССА.

Развитие индуцированной ремиссии на фоне приема БМАРП позволяет снижать суточную дозу ГКС или НПВП вплоть до полной отмены и перейти на поддерживающие дозы базисных препаратов. Однако в подобных ситуациях следует не отменять БМАРП, а продолжать лечение ими неопределенно долго. При неэффективности отдельных БМАРП возможно их комбинированное применение, когда одновременно используют два, три и более препаратов. Повышение эффективности терапии при этом достигается применением препаратов с разным механизмом действия и в то же время с разным спектром побочных эффектов, что не приводит к повышению числа и выраженности таких эффектов. При РА хорошо зарекомендовала себя комбинация метотрексата, сульфасалазина и гидроксихлорохина, метотрексата и натрия ауротиомалат, а при ССА метотрексата и сульфасалазина.

При генерализованном ревматоидном васкулите, быстро прогрессирующем течении РА с максимальной активностью заболевания, рефрактерном течении ББ или ПА целесообразно проведение пульс-терапии сверхвысокими дозами метилпреднизолона: по 1000 мг внутривенно капельно в течение трех последующих дней. Для повышения эффективности пульс-терапию глюкокортикостероидами проводят в сочетании с циклофосфамидом или метотрексатом. Обычно вводят 1000 мг циклофосфамида в первый или второй дни проведения пульс-терапии. Метотрексат вводят по 100 мг внутривенно 1 раз в 2 недели вместе с 250 мг или 500 мг метилпреднизолона. Всего проводят 4 таких внутривенных вливания, а затем переводят больных на поддерживающую дозу метотрексата, составляющую 15 мг/нед. Эффективность такой терапии существенно возрастает при ее синхронизации с повторными сеансами плазмафереза или гемосорбции.

Пульстерапия оказывает отчетливый положительный эффект на проявления артрита или спондилоартрита уже спустя 23 дня от начала лечения. Она также эффективна при дигитальном васкулите, синдроме Фелти, ревматоидном гломерулонефрите или полинейропатии. У больных ПА комбинированная пульстерапия способствует не только обратному развитию тяжелого артрита и спондилоартрита, но и разрешению кожных проявлений псориаза. Применение сверхвысоких доз метилпреднизолона в комбинации с метотрексатом является терапией выбора при злокачественной форме ПА или синдроме "конского хвоста" у больных ББ. В последнее время разработана программная интенсивная терапия, которая предусматривает введение только метилпреднизолона или метилпреднизолона вместе с иммуносупрессантами цитостатического действия и/или экстракорпоральными методами, причем регулярно (например, один раз в месяц или один раз в три месяца).

Последним достижением в терапии ревматических заболеваний явилось внедрение препаратов биологического действия, направленных к цитокинам, антителам и рецепторам клеток и принимающих активное участие в иммунном ответе. Наиболее хорошо известны моноклональные антитела, ингибирующие фактор некроза опухоли (инфликсимаб) или его растворимые рецепторы, а также ингибиторы растворимых рецепторов интерлейкина 1. Как известно, фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкин 1 (ИЛ1) являются ключевыми провоспалительными цитокинами в развитии воспалительного процесса при РА и ССА. Многочисленными контролирурованными исследованиями показано, что *инфликсимаб* достоверно уменьшает число воспаленных и болезненных суставов, снижает показатели активности у больных РА и спондилоартритами, но самое главное предотвращает деструктивные изменения в пораженных суставах. Вполне возможно, что в будущем препараты биологического действия будут назначаться не только при рефрактерном течении вышеназванных заболеваний, но и в ранней стадии ХВЗС с целью изменения прогноза хронического артрита или спондилоартрита.

Важное место при ХВЗС имеет *медицинская и социальная реабилитация*, которая направлена на восстановление трудоспособности и социальной активности. При ее проведении необходим индивидуальный подход с учетом активности воспалительного процесса и функциональной недостаточности опорнодвигательного аппарата, а также многоплановая работа ревматолога, физиотерапевта, ревмоортопеда, специалиста по лечебной гимнастике и трудотерапии.

Опубликовано с разрешения администрации Русского Медицинского Журнала.