

Раздел 2: Анальгетики, антипиретики, нестероидные противовоспалительные средства, лекарственные средства для лечения подагры и болезнь модифицирующие антиревматические средства

- 2.1 Неопиоидные анальгетики
 - 2.1.1 Ацетилсалициловая кислота
 - 2.1.2 Парацетамол
 - 2.1.3 НПВС (нестероидные противовоспалительные средства)
- 2.2 Опиоидные анальгетики
- 2.3 Лекарственные средства для лечения подагры
 - 2.3.1 Острый приступ подагры
 - 2.3.2 Хроническая подагра
- 2.4 БМАРС (болезнь модифицирующие антиревматические средства)

Боль можно классифицировать на острую и хроническую. Острая боль обычно длится недолго и её причину часто можно установить (заболевание, травма). Хроническая боль продолжается и после предполагаемого выздоровления, или причиной ее служит хроническое заболевание. Боль можно модифицировать психологическими факторами, в борьбе с болью очень важно уделять им большое внимание. Лечение лекарственными средствами направлено на модификацию периферических и центральных механизмов, ответственных за развитие боли. Нейрогенная боль, как правило, не поддается обычным анальгетикам; лечение её может быть трудным, в него следует включать карбамазепин (раздел 5.1) – для лечения боли, развивающейся по ходу тройничного нерва, и amitриптилин (раздел 24.2.1) – для лечения диабетической невропатии и постгерпетической невралгии. Неопиоидные анальгетики (раздел 2.1) особенно полезны для облегчения костно-мышечной боли, тогда как опиоидные анальгетики (раздел 2.2) более ценны для облегчения умеренной и тяжелой висцеральной боли. К неопиоидным анальгетикам, обладающим противовоспалительным действием, относятся салицилаты и другие НПВС (нестероидные противовоспалительные средства); они уменьшают боль и воспаление при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, но они не изменяют и не модифицируют саму болезнь. Для лечения ревматоидного артрита используются БМАРС (болезнь модифицирующие антиревматические средства), которые благоприятно влияют на исход заболевания (раздел 2.4). Боль и воспаление при остром приступе подагры снимают с помощью НПВС или колхицина (раздел 2.3.1); аллопуринол – ингибитор ксантиновой оксидазы (раздел 2.3.2) применяется для длительного лечения подагры.

2.1 Неопиоидные анальгетики

К неопиоидным анальгетикам с противовоспалительным действием относятся салицилаты, такие как ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства, например, ибупрофен. К неопиоидным анальгетикам с отсутствующей или небольшой противовоспалительной активностью, относится парацетамол.

2.1.1 Ацетилсалициловая кислота

Основными эффектами **ацетилсалициловой кислоты** являются противовоспалительный, анальгезирующий, жаропонижающий и противосвертывающий. После приема внутрь ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта; абсорбция из прямой кишки менее эффективна, но суппозитории следует применять у больных, не способных принимать препарат внутрь. Ацетилсалициловая кислота применяется для облегчения боли, силой от легкой до умеренной, например, головной, боли при острых приступах мигрени (раздел 7.1), преходящей мышечно-скелетной боли и дисменореи, а также для снижения температуры. Хотя ее можно использовать в более высоких дозах для уменьшения боли и воспаления, при ревматоидном артрите предпочтение отдают другим НПВС в связи с их лучшей переносимостью. Ацетилсалициловая кислота также широко применяется благодаря её противосвертывающим свойствам (раздел 12.5). При использовании анальгезирующих доз побочные эффекты обычно слабо выражены, они включают раздражение желудочно-кишечного тракта с незначительной потерей крови, бронхоспазм и кожные реакции у гиперчувствительных больных, увеличение времени кровотечения. При использовании противовоспалительных доз частота побочных эффектов существенно выше, к ним относится хронический салицилизм (отравление салициловой кислотой), который характеризуется шумом в ушах и глухотой. Следует избегать назначения ацетилсалициловой кислоты детям младше 16 лет в связи с риском развития синдрома Рейе (гепатоцеребральный синдром: энцефалопатия и поражение печени), кроме специфических случаев юношеского артрита; необходимо подчеркнуть, что ее не следует назначать в случаях лихорадки и вирусных инфекций у детей и подростков.

Ацетилсалициловая кислота

Таблетки, ацетилсалициловая кислота 300 мг

Растворимые таблетки, ацетилсалициловая кислота 300 мг [не включены в Модельный Список ВОЗ]

Суппозитории, ацетилсалициловая кислота 150 мг, 300 мг [в дозе 300 мг – не включены в Модельный Список ВОЗ]

Показания:

боль, силой от легкой до умеренной, включая дисменорею, головную боль; боль и воспаление при ревматоидных и других костно-мышечных заболеваниях (включая юношеский артрит); гипертермия; острые приступы мигрени (раздел 7.1); противосвертывающий (антиагрегантный) эффект (раздел 12.5)

Противопоказания:

гиперчувствительность (включая астму, ангионевротический отёк, крапивницу или ринит) к ацетилсалициловой кислоте или любым другим НПВС; дети и подростки младше 16 лет (синдром Рейе – смотри также выше); язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; гемофилия или другие кровоточивые расстройства; не использовать для лечения подагры

С осторожностью:

астма, аллергические заболевания; почечная или печеночная недостаточность (Приложения 4 и 5); беременность (Приложение 2); кормление грудью (Приложение 3); пожилые; недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; обезвоживание; **взаимодействия:**

Приложение 1

Дозирование:

Боль, силой от легкой до умеренной, гипертермия, *внутри* с или после еды, **ВЗРОСЛЫМ** 300-900 мг каждые 4-6 часов по необходимости; максимальная суточная доза 4 г; **ДЕТЯМ** до 16 лет – не рекомендована

Боль, силой от легкой до умеренной, гипертермия, *ректально*, **ВЗРОСЛЫМ** 600-900 мг каждые 4 часа по необходимости; максимальная суточная доза 3.6 г; **ДЕТЯМ** до 16 лет – не рекомендована

Воспалительный артрит, *внутри* с или после еды, **ВЗРОСЛЫМ** 4-8 г ежедневно дробно при острых состояниях; до 5.4 г ежедневно может быть достаточно при хронических состояниях
Юношеский артрит, *внутри* с или после еды, **ДЕТЯМ** до 130 мг/кг, дробно в 5-6 приемов при острых состояниях; 80-100 мг/кг, дробно в несколько приемов для поддержания эффекта

Побочные эффекты:

обычно слабые и редко встречающиеся при низких концентрациях, но существенно чаще при применении противовоспалительных доз; желудочно-кишечный дискомфорт или тошнота, изъязвления со скрытыми кровотечениями (периодически крупные кровотечения); также другие виды кровотечений (включая субконъюнктивальные); нарушения слуха, например, шум в ушах (редко глухота), головокружение, спутанность сознания, реакции гиперчувствительности (ангионевротический отёк, бронхоспазм и сыпь); увеличение времени кровотечения; редко отеки, миокардит, нарушения состава крови (особенно тромбоцитопения)

2.1.2 Парацетамол

Парацетамол по своей анальгезирующей и жаропонижающей эффективности сходен с ацетилсалициловой кислотой. Он используется для облегчения легкой – умеренной боли, включая головную боль и острые приступы мигрени (раздел 7.1), и для снижения температуры, включая постиммунизационную гипертермию. Парацетамол особенно полезен тем больным, которым противопоказаны салицилаты или другие НПВС, например, астматикам и лицам с язвенной болезнью в анамнезе, или детям младше 16 лет, которым следует избегать назначения салицилатов в связи с риском развития синдрома Рейе. Парацетамол обычно предпочитают ацетилсалициловой кислоте, особенно у пожилых, потому что он в меньшей степени раздражает желудок. В отличие от ацетилсалициловой

кислоты и других НПВС парацетамол обладает низкой противовоспалительной активностью, что ограничивает его эффективность при длительном применении для облегчения боли, связанной с воспалением; однако он полезен для лечения остеоартрита – состояния с небольшим воспалительным компонентом. При нормальном дозировании побочные эффекты встречаются редко, но передозировка особенно опасна (10-15 г единовременно), потому что может вызвать гепатоцеллюлярный некроз и реже встречающийся некроз почечных канальцев.

Парацетамол

Таблетки, парацетамол 500 мг

Растворимые таблетки, парацетамол 500 мг [не включены в Модельный Список ВОЗ]

Раствор для приема внутрь, парацетамол 120 мг/5 мл, 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл [формы 120 мг/5 мл и 250 мг/5 мл – не включены в Модельный Список ВОЗ]

Суппозитории, парацетамол 60 мг, 100 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг [только в дозе 100 мг – включены в Модельный Список ВОЗ]

Показания:

боль, по силе от легкой до умеренной, включая дисменорею, головную боль; для купирования боли при остеоартрите и повреждении мягких тканей; гипертермия, включая постиммунизационную гипертермию; острый приступ мигрени (раздел 7.1)

С осторожностью:

печеночная недостаточность (Приложение 5); почечная недостаточность; алкогольная зависимость; кормление грудью (Приложение 3); **передозировка:** раздел 4.2.1;

взаимодействия: Приложение 1

Дозирование:

Постиммунизационная гипертермия, *внутри*, **МЛАДЕНЦАМ** 2-3 месяцев, 60 мг, при необходимости вторую дозу ввести через 4-6 часов; следует предупредить родителей о необходимости обратиться за медицинской помощью, если гипертермия сохранится после приема второй дозы

Боль, по силе от легкой до умеренной, гипертермия, *внутри*, **ВЗРОСЛЫМ** 0.5-1 г каждые 4-6 часов, максимально 4 г в день; **ДЕТЯМ** до 3 месяцев – смотри ниже, от 3 месяцев до 1 года 60-125 мг, 1-5 лет 120-150 мг, 6-12 лет 250-500 мг, эти дозы можно повторять каждые 4-6 часов по необходимости (максимально 4 дозы в течение 24 часов)

Боль, по силе от легкой до умеренной, гипертермия, *ректально*, **ВЗРОСЛЫМ** 0.5-1 г; **ДЕТЯМ** 1-5 лет 125-250 мг, 6-12 лет 250-500 мг; дозы следует вводить каждые 4-6 часов по необходимости, максимально 4 дозы в течение 24 часов

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ. Не следует давать парацетамол младенцам до 3 месяцев без указания врача; доза 10 мг/кг (5 мг/кг при желтухе) является наиболее подходящей

Побочные эффекты:

редко, но имеются сообщения о сыпи и нарушениях состава крови; **важно:** поражение печени (реже поражение почек) при передозировке

2.1.3 НПВС (нестероидные противовоспалительные средства)

НПВС обладают анальгезирующими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами (основной представитель – ибупрофен). При однократном введении НПВС проявляют анальгезирующую активность, сравнимую с анальгезирующей активностью парацетамола. При регулярном приеме полных доз НПВС обладают продолжительным анальгезирующим и противовоспалительным эффектом, что делает их применение полезным для облегчения продолжительной и хронической боли, связанной с воспалением. Различия в противовоспалительных свойствах разных НПВС не велики, но существенна разница в индивидуальных реакциях больных на различные препараты и в проявлениях побочных эффектов. У ибупрофена меньше побочных эффектов по сравнению с другими НПВС, но и его противовоспалительные свойства ниже. Диклофенак и напроксен (не включены в

Модельный Список ВОЗ) характеризуются умеренно выраженной противовоспалительной активностью при относительно низкой частоте побочных эффектов (но эта частота выше, чем у ибупрофена). Ибупрофен используется для облегчения слабой – умеренной боли и для снятия боли и воспаления при ревматоидном артрите и юношеском артрите. Он также может быть полезен для облегчения боли в спине неизвестного происхождения и при повреждении мягких тканей. Ибупрофен также применяется для купирования боли у детей. Применять все НПВС следует с особой осторожностью у пожилых, при аллергических расстройствах, во время беременности и кормления грудью. Больным с почечной, сердечной или печеночной недостаточностью, следует назначать как можно `меньшие дозы, осуществлять контроль функции почек. НПВС не должны применяться больным с острой язвой, их желателно не применять лицам с язвенной болезнью в анамнезе. Желудочно-кишечные побочные эффекты встречаются наиболее часто и включают тошноту, рвоту, диарею и диспепсию; сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию, бронхоспазм и сыпь, также как и о задержке жидкости.

Ибупрофен

Таблетки, ибупрофен 200 мг, 400 мг

Показания:

боль и воспаление при ревматических и других костно-мышечных заболеваниях, включая юношеский артрит; боль, силой от слабой до умеренной, включая дисменорею, головную боль; боль у детей; острые приступы мигрени (раздел 7.1)

Противопоказания:

гиперчувствительность (включая астму, ангионевротический отек, крапивницу или ринит) к ацетилсалициловой кислоте или любым другим НПВС; острая язва

С осторожностью:

почечная и печеночная недостаточность (Приложения 4 и 5); желателно избегать назначения при язвенной болезни в анамнезе; заболевания сердца; пожилые; беременность и кормление грудью (Приложения 2 и 3); дефекты свертывания крови; аллергические расстройства; **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Боль, силой от легкой до умеренной, гипертермия, заболевания костно-мышечной системы, *внутри* с или после еды, **ВЗРОСЛЫМ** 1.2-1.8 г в день в 3-4 приема, увеличивая по необходимости до максимальной дозы 2.4 г в день (3.2 г в день при воспалительных заболеваниях); доза 0.6-1.2 г в день может быть достаточной для поддержания эффекта Юношеский артрит, *внутри* с или после еды, **ДЕТЯМ** массой тела более 7 кг, 30-40 мг/кг в день в 3-4 приема

Боль у детей (не рекомендуется для детей массой тела менее 7 кг), *внутри* с или после еды, 20-40 мг/кг в день в несколько приемов *или* 1-2 года – 50 мг 3-4 раза в день, 3-7 лет – 100 мг 3-4 раза в день, 8-12 лет – 200 мг 3-4 раза в день

Побочные эффекты:

расстройства желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, диарею, диспепсию, желудочно-кишечное кровотечение; реакции гиперчувствительности: сыпь, ангионевротический отек, бронхоспазм; головная боль, головокружение, нервозность, депрессия, сонливость бессонница, вертиго, шум в ушах, светочувствительность, гематурия; задержка жидкости (в редких случаях у пожилых вызывает проявления хронической сердечной недостаточности), повышение давления крови, почечная недостаточность; редко – поражение печени, альвеолит, легочная эозинофилия, панкреатит, нарушения зрения, мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), колит, асептический менингит

2.2 Опиоидные анальгетики

Морфин эффективно купирует умеренную – тяжелую боль, особенно висцерального происхождения; ответные реакции больных сильно варьируют. Более слабые анальгетики, такие как **кодеин**, эффективны для облегчения легкой – умеренной боли.

Морфин остается наиболее ценным анальгетиком для снятия тяжелой боли. Вместе с болеутоляющим эффектом, он также вызывает состояние эйфории и выключение головного мозга; повторные введения могут вызвать зависимость и толерантность, но это не должно быть сдерживающим фактором в купировании боли при смертельном заболевании (также см. раздел 8.4). Регулярное использование может быть разумным и в определенных случаях боли, не связанной со злокачественным процессом, но для этого необходимо тщательное наблюдение специалиста. При приеме нормальных доз частыми побочными эффектами являются тошнота, рвота, запор и сонливость; более высокие дозы угнетают дыхание и вызывают гипотонию.

Кодеин является значительно менее активным опиоидным анальгетиком, чем морфин, и существенно менее способным при нормальном дозировании вызывать побочные эффекты, включая развитие зависимости. Он эффективен для купирования легкой – умеренной боли, но при длительном применении вызывает тяжелые запоры.

Кодеина фосфат

Лекарственное средство является предметом международного контроля в соответствии с Единой Конвенцией по Наркотическим Средствам (1961)

Таблетки, кодеина фосфат, 30 мг

Показания:

легкая – умеренная боль; диарея (раздел 17.7.2)

Противопоказания:

угнетение дыхания, обструктивные заболевания дыхательных путей, острые приступы астмы; риск паралитической кишечной непроходимости

С осторожностью:

почечная и печеночная недостаточность (Приложения 4 и 5); зависимость; беременность (Приложение 2); кормление грудью (Приложение 3); **передозировка:** раздел 4.2.2;

взаимодействия: Приложение 1

Дозирование:

легкая – умеренная боль, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 30-60 мг каждые 4 часа по необходимости до максимальной дозы 240 мг в день; **ДЕТЯМ** 1-12 лет, 0.5–1 мг/кг каждые 4-6 часов по потребности

Побочные эффекты:

тяжелые запоры, особенно при длительном применении; сонливость, тошнота, рвота; затрудненное мочеиспускание; спазм мочевыводящих или желчевыводящих путей; сухость во рту, головная боль, потливость, прилив крови к лицу (покраснение); в терапевтических дозах кодеин в существенно меньшей степени, чем морфин, вызывает развитие толерантности, зависимости, эйфории, седации или других побочных эффектов

Соли морфина

Лекарственное средство является предметом международного контроля в соответствии с Единой Конвенцией по Наркотическим Средствам (1961)

Таблетки, морфина сульфат 10 мг

Раствор для приема *внутрь*, морфина гидрохлорид или сульфат 10 мг/5 мл

Инъекции (Раствор для инъекций), морфина сульфат 10 мг/мл, 1-мл ампула

Показания:

тяжелая боль (острая и хроническая); инфаркт миокарда, острый отек легких; дополнительное средство при больших хирургических вмешательствах и послеоперационная анальгезия (раздел 1.5)

Противопоказания:

острая дыхательная недостаточность, острый алкоголизм с риском паралитической непроходимости кишечника; повышенное внутричерепное давление или травма головы (препятствует дыханию, а также влияет на зрачковый рефлекс, важный для неврологического обследования); следует избегать введения при феохромоцитоме

С осторожностью:

почечная и печеночная недостаточность (Приложения 4 и 5); пожилым и ослабленным следует использовать пониженные дозы или избегать применения; зависимость (острый симптом отмены, если резко прекратить применение); гипотиреоз; судорожные расстройства; уменьшенный дыхательный резерв и острая астма; гипотензия; гипертрофия предстательной железы; беременность (Приложение 2) и кормление грудью (Приложение 3); **передозировка:** раздел 4.2.2; **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Острая боль, *подкожно* (не вводить больным с отеками) *или внутримышечно* **ВЗРОСЛЫМ** 10 мг каждые 4 часа по необходимости (15 мг для мускулистых, более тяжелых больных); **МЛАДЕНЦАМ** до 1 месяца 150 микрограммов/кг, 1-12 месяцев 200 микрограммов/кг; **ДЕТЯМ** 1-5 лет 2.5-5 мг, 6-12 лет 5-10 мг

Хроническая боль, *внутри* *или подкожно* (не подходит для больных с отеками) *или внутримышечно* 5-20 мг регулярно каждые 4 часа; доза может быть увеличена при необходимости; доза для приема *внутри* должна быть вдвое больше соответствующей внутримышечной дозы

Инфаркт миокарда, *внутривенно медленно* (2 мг/минуту), 10 мг с последующим введением дополнительных 5-10 мг по необходимости; пожилым и ослабленным пациентам – доза в два раза меньше

Острый отек легких, *внутривенно медленно* (2 мг/минуту), 5-10 мг

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ. Дозы, указанные выше, в равной степени относятся к сульфату и гидрохлориду морфина

Побочные эффекты:

тошнота, рвота (особенно при первом введении), запор; сонливость; сухость во рту, анорексия, спазм мочевыводящих или желчевыводящих путей; брадикардия, тахикардия, сердцебиение, эйфория, сниженное либидо, сыпь, крапивница, зуд, потливость, головная боль, прилив крови к лицу (покраснение), головокружение, постуральная гипотензия, гипотермия, галлюцинации, спутанность сознания, зависимость, миоз; более высокие дозы угнетают дыхание и вызывают гипотензию

2.3 Лекарственные средства для лечения подагры

2.3.1 Острый приступ подагры

Острые приступы подагры обычно купируются высокими дозами **НПВС**, например, индометацин (150-200 мг в день в несколько приемов); ибупрофен, в отличие от других НПВС, обладает более слабыми противовоспалительными свойствами, и поэтому менее пригоден для лечения подагры. Салицилаты, включая ацетилсалициловую кислоту, также не могут быть использованы, потому что они могут повысить концентрации уратов в плазме.

Колхицин является альтернативой для тех больных, кому противопоказаны НПВС.

Применение его ограничивается токсичностью препарата в высоких дозах. Он не вызывает задержки жидкости и поэтому может применяться у пациентов с сердечной недостаточностью; его также можно применять у больных, принимающих антикоагулянты.

Колхицин

Таблетки, колхицин 500 микрограммов

Показания:

острый приступ подагры; кратковременная профилактика в начале лечения аллопуринолом

Противопоказания:

беременность (Приложение 2)

С осторожностью:

пожилые; желудочно-кишечные заболевания; сердечная недостаточность; печеночная недостаточность; почечная недостаточность (Приложение 4); кормление грудью (Приложение 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Острый приступ подагры, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 0.5-1 мг, с последующим приемом 500 микрограммов каждые 2-3 часа до купирования боли или пока не начнется рвота или диарея; максимальная суммарная доза 6 мг; курс не следует повторять в течение 3-х дней

Предотвращение развития приступов подагры в начале лечения аллопуринолом, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 500 микрограммов 2-3 раза в день в течение, как минимум, 1 месяца после коррекции гиперурикемии

Побочные эффекты:

тошнота, рвота, боль в животе; избыточные дозы могут вызвать тяжелую диарею, желудочно-кишечное кровотечение, сыпь, поражение почек и печени; редко – периферический неврит, миопатия, алопеция, подавление сперматогенеза; при длительном применении, нарушения со стороны крови

2.3.2 Хроническая подагра

Для длительного лечения подагры у больных с частыми приступами может использоваться **аллопуринол**, ингибитор ксантиновой оксидазы (ксантинооксидазы)– для снижения продукции мочевой кислоты. Он не должен применяться для купирования острого приступа, поскольку может продлить его на неопределенный срок. Лечение хронической подагры не следует начинать, пока острый приступ полностью не купирован, для чего обычно требуется 2-3 недели. Начало лечения аллопуринолом может вызвать острый приступ, поэтому колхицин или другой подходящий НПВС следует использовать в качестве профилактики в течение как минимум месяца после коррекции гиперурикемии. Если при лечении хронической подагры случится острый приступ, лечение аллопуринолом следует продолжить в той же дозе, а острый приступ следует купировать отдельно. Лечение хронической подагры необходимо продолжать неопределенно длительно, для предотвращения дальнейших приступов.

Аллопуринол

Таблетки, аллопуринол 100 мг

Показания:

профилактика подагры; профилактика гиперурикемии, связанной с химиотерапией злокачественных новообразований

Противопоказания:

острый приступ подагры; если случился острый приступ во время лечения аллопуринолом, профилактику подагры следует продолжить, а приступ купировать отдельно

С осторожностью:

следует обеспечить нормальное потребление жидкости – 2-3 литра в день; беременность и кормление грудью (Приложения 2 и 3); почечная и печеночная недостаточность (Приложения 4 и 5); прекратить лечение при появлении сыпи, возобновить лечение, если сыпь легкая, но немедленно прекратить при вторичном появлении сыпи; **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Профилактика подагры, *внутри*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 100 мг в день единой дозой, желательно после еды, затем дозу отрегулировать в соответствии с концентрацией мочевой кислоты в плазме или моче; обычная доза для поддерживающей терапии при легких состояниях 100-200 мг в день, при умеренно тяжелых состояниях – 300-600 мг в день, при тяжелых состояниях – 700-900 мг в день; дозы свыше 300 мг должны приниматься в несколько приемов

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ. Следует переждать 2-3 недели после полного купирования острого приступа и назначить дополнительно колхицин или подходящее НПВС (*не* ибупрофен и не салицилат) с момента начала лечения аллопуринолом и продолжать прием колхицина или НПВС как минимум в течение месяца после коррекции гиперурикемии

Профилактика гиперурикемии, *внутри*, **ВЗРОСЛЫМ** поддерживающая доза такая же, как при подагре, титрованная по ответу, начинать за 24 часа до проведения химиотерапии и продолжать в течение 7-10 дней после ее завершения; **ДЕТЯМ** до 15 лет 10-20 мг/кг в день (максимально 400 мг в день)

Побочные эффекты:

сыпь (см. С осторожностью выше), реакции гиперчувствительности встречаются редко и включают повышение температуры, лимфаденопатию, боль в суставах, эозинофилию, мультиформную эритему (синдром Стивенса-Джонсона), или токсический эпидермальный некролиз, васкулит, гепатит, почечная недостаточность и очень редко – судорожные припадки; желудочно-кишечные расстройства; редко – недомогание, головная боль, вертиго, головокружение, нарушения зрения и вкуса, гипертензия, алопеция, гепатотоксический эффект, парестезии, невралгии, гинекомастия, нарушения со стороны крови (включая лейкопению, тромбоцитопению, гемолитическую и апластическую анемию)

2.4 БМАРС (болезнь-модифицирующие антиревматические средства)

Процесс разрушения хрящей и костей, который происходит при ревматоидном артрите, может быть подавлен применением группы препаратов, известных как БМАРС (болезнь-модифицирующие антиревматические средства). БМАРС включают противомаларийные препараты (хлорохин, гидрохлорохин), пеницилламин, сульфасалазин, иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат) и препараты золота.

Лечение должно быть начато на ранних стадиях развития заболевания, до того, как начнется разрушение сустава. Лечение обычно начинают с НПВС, пока диагноз не определен и течение болезни не предсказуемо. Однако, как только диагноз, стадия и степень активности подтверждены, следует начать введение БМАРС. БМАРС не дают мгновенного улучшения, для достижения полного ответа требуется 4-6 месяцев лечения. Их длительное применение ограничивается их токсичностью и снижением эффективности. Если один препарат не приводит к объективному улучшению в течение 6 месяцев, его применение следует прекратить и заменить этот препарат другим БМАРС. При применении БМАРС часто развиваются побочные эффекты, которые могут быть опасны для жизни; тщательное наблюдение необходимо для предотвращения развития тяжелых токсических эффектов. Расстройства со стороны крови (недостаточность костного мозга) могут развиваться во время лечения многими БМАРС; подсчет форменных элементов крови должен производиться до и во время лечения, а пациентам следует советовать незамедлительно сообщать медперсоналу о любых необъяснимых симптомах, например, кровотечениях, синяках, геморрагической сыпи, инфекциях, боли в горле или температуре. Существует мнение о большей эффективности применения комбинации нескольких БМАРС, чем одного препарата, однако проблемой может стать их высокая токсичность; независимо от того, как применяются препараты, по одному или в комбинации, их должен назначать специалист, для обеспечения их максимально эффективного и безопасного применения.

Противомаларийный препарат **хлорохин** менее эффективен, чем большинство БМАРС, но, поскольку он обычно лучше переносится, его предпочитают для лечения легкого ревматоидного артрита. Хлорохин не должен применяться для лечения псориазического

артрита. До и во время лечения необходимо проводить офтальмологическое обследование, в связи с риском развития ретинопатии при длительном применении.

Сульфасалазин оказывает благоприятный противовоспалительный эффект и некоторыми ревматологами рассматривается как БМАРС первого ряда, однако он плохо переносится 25% больных. Побочные эффекты включают расстройства со стороны крови (недостаточность костного мозга), гепатотоксический эффект, кожные реакции и расстройства желудочно-кишечного тракта.

Метотрексат, иммунодепрессант, рассматривается в качестве БМАРС первого ряда; применяется для лечения ревматоидного артрита в низких дозах, хорошо переносится, но риск развития расстройств со стороны крови (недостаточность костного мозга) и эффектов печеночной и легочной токсичности сохраняется. Другие иммунодепрессанты, включая **азатиоприн**, обычно используются только у больных с тяжелым течением, которым не помогли другие БМАРС, особенно больным с внеклеточными проявлениями, например, васкулитом. Иммунодепрессанты применяются при псориатическом артрите. Побочные эффекты включают расстройства со стороны крови, алопецию, тошноту и рвоту.

Пеницилламин не является препаратом первого ряда, его применение ограничивается высокой частотой развития побочных эффектов, включающих расстройства со стороны крови (недостаточность костного мозга), протеинурию и сыпь.

Кортикостероиды (раздел 18.1) – мощные противовоспалительные средства, однако их роль в лечении ревматоидного артрита остается противоречивой. Польза этих препаратов ограничена побочными эффектами, а их применение должно проводиться под контролем специалистов. Кортикостероидные препараты обычно применяются у больных с тяжелым течением, которые резистентны к другим антиревматическим средствам, или в случаях с тяжелыми внесуставными проявлениями, такими как васкулит. Кортикостероиды также используются для контроля активности болезни на начальном этапе применения БМАРС. Хотя с применением кортикостероидов часто связывают потерю костной ткани, этот эффект является дозозависимым. Так, недавние исследования показали, что низкие дозы кортикостероидов, принимаемые в первые два года для лечения умеренного - тяжелого ревматоидного артрита, могут снизить скорость разрушения сустава. Следует использовать минимальную эффективную дозу: преднизолон 7.5 мг в день внутрь в течение 2-4 лет, при завершении лечения дозу следует снижать медленно, во избежание возможных побочных эффектов, связанных с длительным применением. Сравнительно высокие дозы кортикостероидов могут быть необходимы для контроля васкулита в сочетании с циклофосфамидом.

Азатиоприн

Азатиоприн – вспомогательное средство для лечения ревматоидного артрита.

Таблетки, азатиоприн 50 мг

Показания:

случаи заболевания ревматоидным артритом, резистентные к лечению хлорохином или пеницилламином; псориатический артрит; отторжение трансплантата (раздел 8.1); воспалительные заболевания кишечника (раздел 17.4)

Противопоказания:

Гиперчувствительность к азатиоприну или меркаптопурину

С осторожностью:

Мониторинг в ходе лечения обязательно включает подсчет форменных элементов крови; печеночная недостаточность (Приложение 5); почечная недостаточность (Приложение 4); пожилые (снижение дозы); беременность (Приложение 2); кормление грудью (Приложение 3); **взаимодействия:** Приложение 1

УГНЕТЕНИЕ КОСТНОГО МОЗГА: следует предупредить больных о необходимости немедленно сообщать медперсоналу о любых признаках и симптомах угнетения костного

мозга, например, непонятные синяки и кровотечения, геморрагическая сыпь, инфекции, боль в горле или ангина

Дозирование:

Назначается специалистом

Ревматоидный артрит, *внутрь*, первоначально 1.5-2.5 мг/кг в день в несколько приемов, регулируя дозу в соответствии с эффектом; поддерживающая терапия 1-3 мг/кг в день; следует оценить возможность прекращения введения препарата при отсутствии улучшения в течение 3-х месяцев

Побочные эффекты:

реакции гиперчувствительности, требующие немедленного и окончательного прекращения применения препарата, включают недомогание, головокружение, рвоту, диарею, лихорадку, ознобы, мышечную боль, боль в суставах, сыпь, гипотензию и интерстициальный нефрит; дозозависимое угнетение костного мозга; печеночную недостаточность, холестатическую желтуху, выпадение волос и повышенная предрасположенность к инфекциям, колит у больных, принимающих кортикостероиды; тошнота; редко – панкреатит и пневмонит; заболевание вен печени; герпес *zoster* (опоясывающий лишай)

Хлорохина соли

Таблетки, хлорохина сульфат 200 мг; хлорохина фосфат 250 мг

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ. 150 мг хлорохина основания примерно соответствуют 200 мг хлорохина сульфата или 250 мг хлорохина фосфата

Показания:

ревматоидный артрит (включая юношеский артрит); малярия (раздел 6.4.3)

Противопоказания:

псориазический артрит

С осторожностью:

во время лечения следует мониторировать зрительную функцию; следует предупредить больных о необходимости немедленно сообщать медперсоналу о любых непонятных нарушениях зрения; печеночная недостаточность; почечная недостаточность (Приложение 4); беременность и кормление грудью (Приложения 2 и 3); неврологические расстройства, включая эпилепсию; тяжелые желудочно-кишечные расстройства; недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; пожилые; может обострить псориаз и миастению; порфирия;

взаимодействия: Приложение 1

Дозирование:

Назначается специалистом

Обратите внимание: Все дозы приведены для хлорохина-основания

Ревматоидный артрит, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 150 мг в день; максимум 2.5 мг/кг в день; **ДЕТЯМ** до 3 мг/кг хлорохина основания в день

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ. Во избежание приема тучными больными чрезмерных доз хлорохина, дозу следует рассчитывать на основании мышечной массы

Побочные эффекты:

желудочно-кишечные расстройства, головная боль, кожные реакции (сыпь, геморрагическая сыпь); реже изменения на ЭКГ, судороги, нарушения зрения, поражение сетчатки, кератопатия, ототоксический эффект, депигментация волос, алопеция, потеря физиологической окраски кожи, ногтей и слизистых оболочек; редко – расстройства со стороны крови (включая тромбоцитопению, агранулоцитоз, апластическую анемию); расстройства психики (включая эмоциональные нарушения, психозы), миопатии (включая кардиомиопатию и нейромиопатию), острые генерализованные экзантематозные пустулезные высыпания, эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона) и поражение печени; **важно:** аритмии и судороги при передозировке

Метотрексат

Метотрексат – вспомогательное средство для лечения ревматоидного артрита.

Таблетки, метотрексат 2.5 мг

Показания:

ревматоидный артрит, резистентный к пеницилламину или хлорохину; злокачественные заболевания (раздел 8.2)

Противопоказания:

беременность и кормление грудью (Приложения 2 и 3); синдромы иммунодефицита; выпот в плевральной полости или асцит

С осторожностью:

во время лечения следует проводить: подсчет форменных элементов крови, оценку функций печени и почек; почечная и печеночная недостаточность (при тяжелой, следует избегать, также см. Приложения 4 и 5); при развитии острых инфекций следует снизить дозу или прекратить применение; женщинам и мужчинам – контрацепция во время лечения и в течение как минимум 6 месяцев после него; язвенная болезнь, язвенный колит, диарея, язвенный стоматит; следует советовать больным избегать самолечения салицилатами или другими НПВС; следует предупредить больных ревматоидным артритом сообщать медперсоналу о развитии кашля или одышки; **взаимодействия:** Приложение 1
УГНЕТЕНИЕ КОСТНОГО МОЗГА: следует предупредить больных о необходимости немедленно сообщать медперсоналу о любых признаках и симптомах угнетения костного мозга, например, непонятные синяки и кровотечения, геморрагическая сыпь, инфекции, боль в горле или ангина

Дозирование:

Назначается специалистом

Ревматоидный артрит, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 7.5 мг один раз в неделю (единой дозой или в 3 приема по 2.5 мг с интервалами в 12 часов), регулируя в зависимости от ответной реакции; максимальная суммарная доза 15 мг (иногда 20 мг) в неделю

ВАЖНО: Дозы – для приема **однократно в неделю**. Необходим тщательный контроль для обеспечения назначения и отпуска правильной дозы.

Побочные эффекты:

нарушения со стороны крови (угнетение костного мозга), поражения печени, токсическое влияние на легкие; желудочно-кишечные расстройства – при развитии стоматита и диареи, прекратить лечение; почечная недостаточность, кожные реакции, алопеция, остеопороз, боль в суставах, мышечная боль, раздражение глаз, развитие диабета

Пеницилламин

Пеницилламин – вспомогательное средство для лечения ревматоидного артрита.

Капсулы, пеницилламин 125 мг, 250 мг [капсулы 125 мг не включены в Модельный Список ВОЗ]

Таблетки, пеницилламин 125 мг, 250 мг [таблетки 125 мг не включены в Модельный Список ВОЗ]

Показания:

тяжелый ревматоидный артрит; отравление медью или свинцом (раздел 4.2.5)

Противопоказания:

гиперчувствительность; системная красная волчанка

С осторожностью:

во время лечения следует регулярно проводить подсчет форменных элементов крови и анализ мочи; почечная недостаточность (Приложение 4); беременность (Приложение 2); следует избегать одновременного лечения препаратами золота, хлорохином или иммунодепрессантами; следует избегать приема внутрь препаратов железа за 2 часа до приема пеницилламина; **взаимодействия:** Приложение 1
УГНЕТЕНИЕ КОСТНОГО МОЗГА: следует предупредить больных о необходимости немедленно сообщать медперсоналу о любых признаках и симптомах угнетения костного

мозга, например, непонятные синяки и кровотечения, геморрагическая сыпь, инфекции, боль в горле или ангина

Дозирование:

Назначается специалистом

Ревматоидный артрит, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 125-250 мг в день до еды в течение 1 месяца, увеличивая одинаковыми дозами с интервалами не менее, чем 4 недели до достижения обычной поддерживающей дозы 500-750 мг в день в несколько приемов; максимум 1.5 г в день; **ПОЖИЛЫМ** первоначально до 125 мг в день до еды в течение 1 месяца, увеличивая с интервалами не менее, чем 4 недели; максимум 1 г в день; **ДЕТЯМ** 8-12 лет первоначально 2.5-5 мг/кг в день, постепенно увеличивая до достижения обычной поддерживающей дозы 15-20 мг/кг в день с интервалами 4 недели в течение 3-6 месяцев

Побочные эффекты:

первоначально тошнота (при приеме до еды или перед сном и, если дозу увеличивать постепенно, тошнота представляет меньшую проблему), анорексия, лихорадка; потеря вкуса (не рекомендуется принимать минеральные добавки); расстройства со стороны крови, включая тромбоцитопению, нейтропению, агранулоцитоз и апластическую анемию, протеинурия, редко – гематурия (прекратить применение немедленно); также имеются сообщения о следующих проявлениях: гемолитическая анемия, почечный синдром, синдром системной красной волчанки, синдром миастении, полимиозит (реже с поражением сердца), дерматомиозит, язвы ротовой полости, стоматит, алоpecia, бронхиолит и пневмонит, пузырчатка, гломерулонефрит (синдром Гудпасчера) и мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона); отмечены случаи увеличения молочных желез у мужчин и женщин; сыпь (ранняя сыпь исчезает после прекращения лечения – следует возобновить лечение с пониженных доз и увеличивать дозу постепенно; поздняя сыпь – более стойкая – следует либо уменьшить дозу, либо прекратить лечение)

Сульфасалазин

Сульфасалазин – вспомогательное средство для лечения ревматоидного артрита.

Таблетки с кишечнорастворимым покрытием (таблетки, устойчивые в кислой среде желудка), сульфасалазин 500 мг

Показания:

острый ревматоидный артрит; язвенный колит и болезнь Крона (раздел 17.4)

Противопоказания:

гиперчувствительность к салицилатам и сульфаниламидным препаратам; тяжелая почечная недостаточность; дети до 2 лет; порфирия

С осторожностью:

в течение первых 3-х месяцев лечения следует регулярно проводить: подсчет форменных элементов крови, оценку функции почек и печени; почечная недостаточность (Приложение 4); беременность и кормление грудью (Приложения 2 и 3); аллергия в анамнезе; недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; статус медленного ацетилятора;

взаимодействия: Приложение 1

УГНЕТИЕНИЕ КОСТНОГО МОЗГА: следует предупредить больных о необходимости немедленно сообщать медперсоналу о любых признаках и симптомах угнетения костного мозга, например, непонятные синяки и кровотечения, геморрагическая сыпь, инфекции, боль в горле или ангина

Дозирование:

Назначается специалистом

Ревматоидный артрит, *внутрь*, в виде таблеток, устойчивых в кислой среде желудка,

ВЗРОСЛЫМ первоначально 500 мг с интервалами в 1 неделю, до максимальной дозы 2-3 г в день в несколько приемов

Побочные эффекты:

тошнота, диарея, головная боль, потеря аппетита; лихорадка; расстройства со стороны крови (анемия, мегалобластная анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения); реакции гиперчувствительности (сыпь, крапивница, мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), эксфолиативный дерматит, эпидермальный некролиз, зуд, светочувствительность, анафилаксия, сывороточная болезнь, интерстициальный нефрит, синдром системной красной волчанки); заболевания легких (эозинофилия, фиброзирующий альвеолит); заболевания глаз (отек вокруг глазницы); стоматит, паротит; атаксия, асептический менингит, головокружение, шум в ушах, алопеция, периферическая невропатия, бессонница, депрессия, галлюцинации; поражение почек (протеинурия, кристаллурия, гематурия); олигоспермия; редко – острый панкреатит, гепатит; возможно оранжевое окрашивание мочи и некоторых видов мягких контактных линз