

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЯК СКОРО ПЕРЕХОДИТИ ДО ЗАСОБІВ «ДРУГОГО РЯДУ»?

Robert F. Willkens.

Rheumatoid Arthritis: How Soon to Move to «Second Line» Agents? Consultant, June 1995:
823—831

Короткий зміст

Раннє застосування протиревматичних засобів другого ряду, які модифікують перебіг хвороби, здатне спинити прогресування ерозивних змін у багатьох хворих на ревматоїдний артрит (РА). Прогностичними факторами, що виправдовують таке агресивне лікування, є млявий початок РА, системність уражень і високі титри ревматоїдного фактора та антинуклеарних антитіл. Метотрексат і гідроксихлорохін є медикаментами вибору з другого ряду. Інші ефективні ліки — це сульфасалазин, препарати золота, пеніциламін, азатіоприн, циклофосфамід і циклоспорин. Якщо монотерапія одним із цих засобів не дає ефекту, треба порадитися з ревматологом про режим комбінованого лікування.

«Коли би я мав почати давати метотрексат хворому на ревматоїдний артрит?» Про це я часто питаю сам себе, коли йдеться про тактику лікування. І в цьому немає нічого несподіваного. Тепер терапевти проводять лікування РА агресивніше. У багатьох випадках вперто рекомендують раннє застосування модифікуючих перебіг хвороби протиревматичних засобів — МХПРЗ (a disease-modifying antirheumatic drug — DMARD).

Ці зміни в підході до лікування не відбулися раптово. Вони скоріше стали результатом десятиліть роботи з вивчення природного перебігу РА, які підтвердили, що є рання фаза швидкого прогресування, при якій не вдається досягти лікувального ефекту від класичних протизапальних засобів слабкої і середньої сили. Також було виявлено фактори, які дають можливість передбачити прогресування хвороби, що завершується деформаціями суглобів та інвалідизацією.

Підтримуюча ефективність та незначна токсичність таких ліків, як метотрексат чи гідроксихлорохін, не гірша або навіть краща, ніж нестероїдних протизапальних засобів (НСПЗ). Таким чином, ці два медикаменти стали препаратами вибору при лікуванні раннього і важкого РА.

У цій статті я окреслю, які власне хворі можуть отримати найбільшу користь від раннього застосування тих ліків, що традиційно вважалися засобами «другого ряду», і запропоную препарати, які найкраще діють при лікуванні певних пацієнтів.

Крім того, ви дістанете інформацію про ранню діагностику і класифікацію РА, а також вказівки щодо вибору найбезпечнішого і найуспішнішого режиму лікування ваших хворих.

Розпізнавання хвороби

Вибір відповідного часу для застосування DMARD залежить від того, як скоро і чи правильно встановлено діагноз РА. На жаль, важко відрізнити ранній РА від початкових проявів при краснусі, парвовірусній інфекції, хворобі Лайма, окремих неопластичних захворюваннях

(наприклад, приховані карциноми передміхурової залози, підшлункової залози чи лімфатичної системи) і певних сполучнотканинних захворюваннях (наприклад, фіброміальгія, табл. 1).

Анамнез. Це найважливіша складова частина діагностичного процесу. Ранкова скутість, підвищена втомлюваність, хворобливий стан чи загальна слабкість у поєднанні з блукаючим поліартритом вкладаються у РА. Симетричне залучення в процес кистей, зап'ястків і суглобів стоп остаточно переконують мене в діагнозі. *Досвід засвідчує, що у випадках, коли цей синдром поступово розвивається у молодої жінки з низьким загальноосвітнім рівнем, яка ніколи не була вагітною, то хвороба має прогресуючий перебіг з інвалідизуючими наслідками.*

Загальний фізикальний огляд допомагає відкинути такі хвороби, як псоріатичний артрит, нейром'язові хвороби й окремі пухлини. М'язово-суглобове обстеження часто виявляє незначний набряк і/чи чутливість міжфалангових, п'ясткових і плеснових суглобів.

Промовистий набряк дорзальних сухожиль зап'ястків є майже патогномонічним. Четвертий п'ястково-фаланговий суглоб часто є вибірково чутливим.

Зображувальні техніки допомагають виявити ранню стадію хвороби та оцінити ступінь її важкості. Відсутність патологічних клінічних чи рентгенівських проявів при підозрілому анамнезі часто змушує мене провести обмежене кісткове скенування. Це іноді переконує в тому, що хвороба таки є, тоді як інші маркери негативні.

Використання зображувальних технік може також виключити компресійний перелом стопи, який може нагадувати ранню стадію ревматичної хвороби. Хоча ЯМР кисті найраніше дає підтвердження ревматоїдного ураження м'яких тканин малих суглобів, це обстеження для рутинного діагностичного використання себе фінансово не виправдовує.

Лабораторні тести. Серологічні тести використовуються все більше не лише для того, щоби підтвердити клінічний діагноз РА, але й для оцінки прогнозу і нагляду за перебігом хвороби. Підвищення гострофазових показників, ШОЕ, кількості тромбоцитів, а також вміст С-реактивного білка підтверджують наявність запалення і визначають вибір лікування.

Якщо виявляють ревматоїдний фактор (РФ), протиядерні антитіла та імунні комплекси (що засвідчено зв'язуванням С1q), то хвороба буде серйозною. На жаль, не є загальнодоступною оцінка генетичних факторів (типування HLA, клас II), які вказують на важкий перебіг хвороби і раннє виникнення змін сполучної тканини і кісток. Провести таке типування є ще важливо і тому, що виявлення у хворих певних антигенів передбачає вищу ймовірність побічної дії при застосуванні окремих DMARD.

Стадії хвороби

Встановити, на якій стадії у конкретному випадку перебуваю процес при РА, бажано для того, щоби вчасно призначити лікування. Проте є мало показників, які би надійно оцінювали прогноз хворих. Враховуючи природний перебіг РА, а саме те, що *деструктивний процес може бути раннім і активним ще до досягнення плато у розвитку хвороби*, виникає невідкладна потреба відрізнити пацієнтів власне з такою початковою стадією від тих, у кого є справді млявий перебіг.

Таблиця 1.
Диференціальний діагноз
ревматоїдного артриту

Інфекційні хвороби	
Хвороба Лайма	
Парвовірусна інфекція	
Краснуха	
Пухлини	
Лімфома	
Підшлункова залоза	
Передміхурова залоза	
Хвороби сполучної тканини	
Артрити, викликані відкладенням кристалів	
Фіброміальгія	
Ревматична поліміальгія	
Реактивний артрит	
Серонегативна спонділоартропатія	

Таблиця 2.
Критерії для визначення стадії ревматоїдного артриту

Стадія	Клінічні ознаки	Лабораторні дані	Радіографічні симптоми	Оптимальне лікування
I	Обидві статі, будь-який вік, гострий початок (дні — тижні)	Гострофазові показники (ШОЕ, СРП) дещо підвищені; гематокрит — норма; РФ негативний; протиядерні антитіла (ПЯА) не виявлено; антигенів гітосумісності DR4 (Dw4, Dw14) немає; DR1, DR6 — позитивні	Ерозій нема; скенування кісток може виявити патологію	НСПЗ чи глюкокортикоїди
IIA	Обидві статі, будь-який вік, гострий або прихований початок	Гострофазові показники помірно підвищені; гематокрит — норма	Ерозій нема; патологію виявлено при скенуванні кісток	Гідроксихлорохін, сульфасалазин, пеніциламін, золото або метотрексат чи комбінації цих препаратів і глюкокортикоїди
	Повільний початок (тижні — місяці), поліартрит	РФ позитивний; ПЯА не виявлено; DR4 (Dw4, Dw14), DR1, DR6 позитивні або негативні		
IIB	Молоді жінки, прихований початок (місяці)	Підвищений рівень гострофазових показників; гематокрит на межі норми; РФ позитивний	Можуть бути ерозії; при скенуванні кісток виявлено патологію	Як попередньо чи метотрексат чи азатиоприн
	Симетричне ураження суглобів рук	ПЯА виявлено; котрийсь із DR4 (Dw4, Dw14), DR1, DR6 позитивний		
III	Загальні симптоми (втрата ваги, слабкість), Обидві статі, будь-який вік, поступовий початок, симетричне ураження дрібних суглобів, вузлики	Значне підвищення СРП, ШОЕ; знижений гематокрит; РФ позитивний; ПЯА виявлено; будь-який позитивний DR4 (Dw4, Dw14); будь-який позитивний DR1; будь-який позитивний DR6	Можуть бути ерозії; при скенуванні кісток виявлено патологію	Глюкокортикоїди, метотрексат, азатиоприн або циклофосфамід чи комбінації і глюкокортикоїди

Якись окремі показники (наприклад, РФ) та анкетування по оцінці функціонального стану мають невисоку цінність у розпізнаванні активніших випадків захворювання. Дані демографічних, клінічних, лабораторних і радіографічних досліджень одночасно з результатами

скенування та синовіальної біопсії створюють кращі підвалини для розбудови лікувальної стратегії.

Прогностичні фактори. Ретроспективний аналіз досліджень, присвячених оцінці окремих показників, які визначають характер перебігу хвороби, виявив, що чоловіча стать, початок хвороби у пізньому віці і гострий розвиток РА були сприятливими факторами і часто давали можливість проводити менш агресивне початкове лікування. **Млявий початок хвороби, системність ураження, наявність підшкірних вузликів з високими титрами РФ та протиядерних антитіл поєднувалися з прогресуючим ерозивним характером патологічного процесу.**

У випадках, коли є II клас антигенів гістосумісності, хвороба інакше себе проявляє і відповідає на лікування. Цей клас антигенів характерний для ювенільного артриту. Ген HLA-DRB1, особливо гомозиготний варіант *04, поєднується з важчим перебігом та ерозивним ураженням. Відсутність цих маркерів свідчить, що процес легкий і його можна лікувати менш агресивно.

Використовуючи комбінації цих показників, я розробив критерії, за якими оцінюю стадію хвороби при першому ж візиті пацієнта (Табл. 2). Ця класифікація допомагає мені вибрати лікування: чи застосовувати інші ліки, а не МХПЗ, чи починати з режиму, який включає один або декілька потужніших засобів. Більш агресивному режиму лікування зовсім не повинен передувати початковий режим; показники, про які вже мовилося, можуть відразу перемістити хворого на РА у II чи III стадію.

НСПЗ і глюкокортикоїди

Доведено, що окремі НСПЗ впливають на неважку форму хвороби не тільки завдяки анальгетичній дії. Наприклад, дослідження щодо застосування ібупрофену у формі таблеток, з яких медикамент вивільняється поступово, а також флурбіпрофену засвідчили, що значне клінічне поліпшення від застосування обох ліків супроводжувалося сприятливими змінами рівнів гострофазових показників.

Кандидати. Особи зі слабим запальним процесом, серонегативністю, без кісткового ураження і з мінімальним підвищенням гострофазових показників є відповідними кандидатами на лікування НСПЗ. Є лікарі, які при лікуванні таких хворих (особливо літніх осіб) віддають перевагу низьким дозам преднізолону (менше, ніж 7,5 мг/день).

Ускладнення. Кожен із цих лікувальних режимів вимагає ретельного нагляду за хворим. Треба мати на увазі побічні дії НСПЗ, особливо виразку шлунка і ураження нирок. Ці ускладнення, здавалося б, роблять привабливішим преднізон у низьких дозах. Але й преднізон має свої мінуси. Його застосування передбачає згоду хворого на довготривалий прийом, а в переліку ускладнень — остеопороз, насамперед у старших людей.

Монотерапія МХПЗ

Я все більше схильний відразу починати лікування так, як при II стадії, якщо є будь-які ознаки прогресуючого процесу. У тій місцевості, де я живу, є можливість визначити II клас антигенів гістосумісності, і я цим час від часу користуюся, щоб мати обґрунтування, приймаючи рішення. Я призначаю МХПЗ, якщо у хворого є ураження кількох суглобів, довго триває ранкова скутість, виявлено патологію при кістковому скенуванні (навіть підозра на ерозії), підвищену ШОЕ і високий титр РФ.

У табл. 3 перераховано найживваніші МХПЗ другого ряду, до яких належать:

- метотрексат
- гідроксихлорохін
- сульфасалазин

Таблиця 3.
Особливості окремих модифікуючих протиревматичних засобів (МХПРЗ)

Засіб	Можлива побічна дія	Протипокази
Гідроксихлорохін	Ретинопатія	Непереносимість
Золото (парентеральне і per os)	Нефрит, апластична анемія	Хвороби нирок
Метотрексат	Ураження печінки і легень	Хвороби печінки
Сульфасалазин	Анемія, алергічні реакції	Непереносимість
Пеніциламін	Нейроімунологічні розлади	Непереносимість
Азатіоприн	Ураження печінки і крові	Однчасне застосування алопуринолу
Циклоспорин	Проблеми ниркової циркуляції	Хвороби нирок
Циклофосфамід	Фіброз та аплазія жовчного міхура	Хвороби крові

- солі золота (оральні та парентеральні)
- пеніциламін
- похідні пурину (азатіоприн і меркаптопурин)
- алкілюючі засоби (хлорамбуцил і циклофосфамід)
- циклоспорин.

Преднізон також можна включити в цей перелік, особливо коли він використовується у критичний період перебігу хвороби. Болюсна терапія високими дозами глюкокортикоїдів виявилася ефективною, наприклад, при важких загостреннях РА.

Плацебо-контрольовані дослідження засвідчили, що всі ці медикаменти є ефективними при РА. *Вибір конкретного засобу залежить від вираженості ревматоїдного процесу, віку і статі хворого, супутньої патології, яка впливає на метаболізм ліків, а також, що найважливіше, від вашого особистого досвіду і впевненості при застосуванні медикаменту.*

Незважаючи на те, що вже проведено порівняльне вивчення різних способів лікування, продовжують виникати сумніви в їх результатах через неоднакову побудову цих досліджень і труднощі, що неминуче виникають у дотриманні жорстких критеріїв при відборі хворих та оцінці поліпшення. Найдосконаліші з цих досліджень були об'єднані в одне загальне, яке вже дає можливість порівняння. Виявилося, що всі медикаменти давали ефект, але відрізнялися за своєю безпечністю. Гідроксихлорохін і метотрексат мають найбажаніше співвідношення *ефективність/токсичність*.

Як показник ефективності використовувався час від початку до припинення медикаментозного лікування; однак тривалість терапії є ще й показником безпечності медикаменту і здатності хворого переносити лікування. Порівняно з препаратами золота (в/м чи per os), протималарійними засобами, пеніциламіном, азатіоприном і сульфасалазином пульс-терапія низькими дозами метотрексату припинялася найрідше, як через недостатність ефекту, так і через відсутність токсичних проявів. Хворі могли приймати метотрексат довше, ніж усі інші ліки, і без перерв, що підтвердили проспективні і ретроспективні дослідження останніх десяти років.

Одне з досліджень продемонструвало перевагу гідроксихлорохіну перед золотом і пеніциламіном за ефективністю. Інше вивчення засвідчило його меншу ефективність порівняно із сульфасалазином і пеніциламіном. В обох дослідженнях гідроксихлорохін краще переносився за всі інші засоби.

Ваше рішення застосувати в лікуванні МХПЗ (найімовірніше — гідроксихлорохін чи метотрексат) може бути зумовлене іншими причинами, а саме: загальний вплив медикамента на організм, його метаболізм і, що найважливіше, його потенційна токсичність.

Метотрексат. Цей засіб має широкий спектр клінічного використання, хоча механізм його дії при лікуванні РА та багатьох інших хвороб залишається нез'ясованим. Метотрексат у високих дозах широко використовується при злоякісних новотворах і для запобігання відторгненню пересаджених органів. Чітко встановлено його непряму взаємодію з утворенням білків шляхом пригнічення дигідрофолатредуктази. Метотрексат метаболізується в поліглутамат, наявність якого істотно впливає на період півіснування препарату.

У зв'язку з тим, що метотрексат переважно виводиться через нирки, його, мабуть, не варто давати хворим із недостатньою нирковою функцією. Метаболізується метотрексат у печінці, а тому треба оцінити її стан до початку терапії. Колись це означало біопсію печінки (є лікарі, що далі це радять робити). Я ж вивчаю анамнез і перевіряю печінкові проби (включно з АЛТ і АСТ, а також перевіряю на вірусний гепатит В чи С) перед тим, як розпочати лікування.

Метотрексат — тератоген, а тому цілком протипоказаний жінкам, які хочуть завагітніти. Коли я лікую ним жінок дітородного віку, я наполягаю на використанні ефективних контрацептивів.

Починаю лікування з пробної дози 2,5 мг чи в/м, чи per os. Іноді буває небажана реакція у вигляді ідіосинкразії, але дуже рідко. Якщо все гаразд, призначаю 7,5 мг на тиждень. Їх можна прийняти за один раз, потреби розтягати дозу на 24 години нема.

Уважно стежу за хворим і в перші півтора місяця призначаю повторні огляди кожні 2 тижні. Згодом перевіряю раз на місяць печінкові проби і стежу за кровотворенням. Під час довготривалого лікування, коли стан пацієнта вже стабілізувався, оглядаю його раз на два місяці.

Трапляються суперечливі думки щодо адекватності печінкових проб (особливо АСТ і рівня сироваткового альбуміну) для оцінки впливу довготривалого лікування метотрексатом на стан печінки. Ревматологи, які мають великий досвід лікування РА малими дозами метотрексату, розробили схеми для простежування й оцінки печінкової функції, а також визначили критерії, що вказують на необхідність печінкової біопсії (Табл. 4). Ці функціональні проби чітко відображають вплив метотрексату на печінку і вказують, коли саме час робити біопсію.

Черезшкірна тонкоігольова аспіраційна біопсія печінки має порівняно низький ризик (летальність у середньому — 0,03%), зате досить дорога. Хоча в останні роки я призначаю її все рідше і рідше (як тому, що це дорого, так і тому, що зменшується необхідність), все ж таки трапляються випадки, коли цього не уникнути. Інакше не вдається виключити серйозне хронічне ураження печінки, як небажаний наслідок лікування метотрексатом.

Покази до біопсії я обмежую випадками, коли при біохімічному дослідженні повторно виявляю підвищені рівні печінкових ферментів і знижену концентрацію альбуміну. Ще до початку лікування метотрексатом попереджую хворих про можливість біопсії печінки в тому випадку, коли аналізи вкажуть на порушення її функції, а лікування буде бажано продовжити.

Особисто я відаю перевагу метотрексату перед гідроксихлорохіном, що, можливо, пояснюється різницею в часі для досягнення терапевтичного ефекту: при застосуванні метотрексату потрібно до 2 місяців, а при лікуванні гідроксихлорохіном повний ефект може настати аж через 6 місяців.

Протималарійні засоби мають тривалу історію в лікуванні РА. Хінакрин, який вперше застосували в 1951 році, більше не використовують. Згодом виявили, що хлорохін і, недавно, гідроксихлорохін, мають сприятливу дію на РА.

Таблиця 4.
Нагляд за станом печінки у хворих на ревматоїдний артрит,
які приймають метотрексат

Аналізи і процедури	Кому показано
Вихідні: сироватковий рівень АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, альбуміну, білірубину; перевірка на гепатит В і С; інші звичайні аналізи включно із загальним аналізом крові та рівнем сироваткового креатиніну	Усі хворі
Біопсія печінки до початку терапії	Хворі, які вживають забагато алкоголю, у яких постійно підвищений сироватковий рівень АСТ чи в яких виявлено хронічний гепатит В або С
Перевірка сироваткових АСТ, АЛТ і альбуміну кожні 4-8 тижнів	Усі хворі
Біопсія печінки	Хворі, у яких 5 з 9 аналізів АСТ протягом 12 місяців були підвищеними чи ті, у кого сироватковий альбумін опустився нижче норми (незважаючи на добрий контроль РА)
Призначивши повторно метотрексат, стежте за хворим, як уже було сказано	Ті, у кого біопсія печінки виявила I ступінь (норма), II ступінь (жирова інфільтрація, варіабельність ядер, експансія портальних трактів, некроз) чи IIIA ступінь (слабо виражений фіброз)
Припиніть метотрексат	Ті, у кого біопсія печінки виявила IIIB ступінь (помірний або різко виражений фіброз) чи IV ступінь (цироз)
Припиніть метотрексат	Хворі, у яких постійно є патологічні зміни печінкових проб, а вони відмовляються від біопсії печінки

Як і у випадку з метотрексатом, механізм лікувальної дії цих засобів при РА залишається нез'ясованим. Встановлено, що вони запобігають вивільненню лізосомальних ферментів, відповідальних за тканинне пошкодження, а також впливають на утворення цитокінів (наприклад, інтерлейкін-1), що, згідно із сучасним баченням, є ще важливішим для процесу тканинного руйнування.

Протималарійні засоби мають багато побічних впливів на очі. Окремі з них, а саме розлади акомодатії і конвергенції, відкладення медикаменту в рогівці, є доброякісними. Грізне ураження очей, особливо ретинопатія, може дати відчуття нечіткості зору. Це ускладнення трапляється нечасто, якщо використовуються дози, які нині рекомендуються: хлорохін — 4 мг/кг, гідроксихлорохін — 6,5 мг/кг.

Коли я починаю лікувати хворого цими препаратами, то інформую його, що він повинен піти до офтальмолога через 6 місяців для визначення полів зору. Це обстеження треба повторювати кожні 6—12 місяців, залежно від того, як порадить офтальмолог.

Сульфасалазин. Ефективність цього препарату, який у хімічному відношенні є сполукою 5-аміносаліцилової кислоти і сульфапіридину, у лікуванні РА можна порівняти з в/м препаратами золота, пеніциламіном чи метотрексатом. У тонкій кишці бактеріальні ферменти

розщеплюють сульфасалазин на його дві складові; 5-аміносаліцилова кислота залишається в травному каналі, а сульфапіридин всмоктується. Окремі вивчення обох компонентів свідчать, що ефективність пов'язана саме із сульфапіридином.

Є різні думки щодо механізму дії сульфапіридину. Одна з теорій пояснює його впливом на бактеріальну флору, інша — впливом на обмін фолієвої кислоти, подібно, як метотрексат. Велике багатоцентрове дослідження у США засвідчило малу відмінність між групами хворих, яких лікували сульфасалазином, золотом чи плацебо.

Сульфасалазин не треба призначати хворим з алергією на сульфаніламід чи ідіосинкразією на препарати саліцилової кислоти. Вагітність також є протипоказом. Через високу частоту побічного впливу на шлунково-кишковий канал сульфасалазин звичайно призначають у вигляді покритих стійкою оболонкою таблеток. Початкова доза складає чверть або половину від 2—3 г/день, що є остаточною лікувальною дозою.

Препарати золота. Як і МХПРЗ, що використовуються найдовше, препарати золота впливають на клітини, які виробляють запальні цитокіни і блокують хемотаксис нейтрофілів, міграцію і фагоцитоз. Проведена раніше оцінка лікування РА за допомогою парентерального та орального препаратів золота (відповідно тіомалат-натрій золота та ауранофін) ставила їх на один щабель з іншими засобами, які дають ремісію.

Проте недавно здійснене повторне вивчення, яке полягало у порівнянні золота, сульфасалазину і плацебо, дає підстави сумніватися у його ефективності. Додаткове дослідження ефективності препаратів золота при їх парентеральному застосуванні в амбулаторних умовах не засвідчило сприятливих змін як за кількістю уражених суглобів, так і за функціональним станом. І все ж таки європейські клініцисти останнім часом стверджували, що парентеральне лікування препаратами золота може бути навіть успішнішим, ніж метотрексатом.

Незважаючи на розбіжності в оцінці лікувальної дії препаратів золота, всі одноставно погоджуються, що вони належать до найтоксичніших з групи МХПРЗ. Побічні ефекти на нирки (нефротичний синдром, гломерулів із гематурією), зміни крові та стоматит інколи примушують припинити лікування. Ауранофін, який приймається per os, переноситься краще, хоча викликана ним діарея інколи перешкоджає продовжувати його прийом.

Починайте парентеральне застосування препаратів золота із пробної дози 10 мг в/м. Робіть ін'єкцію у великий сідничий м'яз. Пацієнт лежить у той час долілиць і після цього залишається так ще 10 хвилин. Якщо не виникають побічні дії, то наступну ін'єкцію 25 мг призначте через тиждень, а далі — по 50 мг щотижня, аж доки настане чіткий ефект або буде досягнуто сумарної дози в 1 г. Далі підтримуйте рівень ін'єкціями по 50 мг кожні 3—4 тижні. Перед кожним наступним введенням препарату контролюйте кількість лейкоцитів, тромбоцитів і рівень гемоглобіну, а також перевіряйте сечу на білок і еритроцити.

Ауранофін призначайте дозою від 3 до 9 мг/день (як звичайно, 6 мг/день). Більші дози збільшують частоту виникнення діареї. Оглядайте хворих, які отримують ауранофін, щотижня у перші півтора місяця лікування, перевіряючи ті ж показники, про які згадувалося раніше. Згодом призначайте консультації кожні 4—6 тижнів.

Політерапія МХПРЗ

Точно окреслити неможливо, коли саме треба переходити на комбіноване застосування препаратів чи змінювати медикамент. Рішення найкраще приймати, регулярно порівнюючи з вихідним станом клінічні і радіологічні прояви прогресування, а також вираженість нестихачючого запального процесу. **Без належного моніторингу легко прогледіти наростаючі зміни. А вони можуть виявитися уже незворотніми ще до того, як ви зважитесь на агресивніше лікування. Звідси золоте правило: краще раніше, ніж запізно.**

Окремим хворим, які потребують для досягнення ефекту більше, ніж одного препарату з групи МХПРЗ, не слід зволікати з розширенням спектру медикаментів. Це пацієнти із швидко прогресуючими змінами, виявленими з рентгенограм, незважаючи на застосування

максимально рекомендованих доз якогось одного препарату. Навіть використовуючи всі доступні дані, буває непросто вчасно виявити таких пацієнтів; це вимагає всебічної оцінки стану, а тому треба радитися з фахівцем-ревматологом ще на ранніх стадіях хвороби. Тоді вам вдасться розробити стратегію лікування, щоби перервати найактивнішу і найруйнівнішу фазу цього запального процесу.

Пеніциламін, азатіоприн, циклофосфамід і циклоспорин. Ці засоби залишаються в резерві для важких випадків. Через побічні дії (див. табл. 3) їх рідко призначають на початок при лікуванні препаратами другого ряду. Однак за останні кілька років переглянуто значення цих засобів, і нині, якщо хвороба у відповідній стадії, то кожен з них можна призначати відразу і в комбінації з іншими — так звана тактика «перевернутої піраміди». Таке комбіноване лікування власне тепер активно вивчається. Тому ще нема остаточних висновків про його більшу ефективність порівняно з монотерапією.

Меркаптопурин і хлорамбуцил рідко призначаються лікарями загальної практики. Їх використання належить до компетенції ревматолога.

Тепер фактично кожен хворий на РА дістає не якийсь один медикамент. Більшість з них приймає комбінацію ліків, яка включає протизапальний засіб, знеболюючі, а також один або більше МХПЗ. Теперішні невдачі у спробах засвідчити сильніший клінічний ефект такого режиму лікування порівняно з терапією якимсь одним із МХПЗ почасти пояснюються труднощами у здійсненні «сліпого» контролю за адекватністю дози цих потужних засобів.

Переклав Юрій Іванів