

Н.М. Шуба

В.М. Коваленко

Київська медична академія
післядипломної освіти

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Ключові слова: ревматичні захворювання, патогенез, протизапальна терапія.

Резюме. Проаналізовано підходи до протизапальної фармакотерапії ревматичних захворювань на основі сучасних уявлень про механізми запалення, характер імунної відповіді організму. Висвітлені перспективи та основні напрямки патогенетичного лікування, в тому числі з використанням створених на основі нових технологій лікарських засобів.

Ревматичні захворювання, основними формами яких є ревматоїдний артрит (РА), системні хвороби сполучної тканини, системний васкуліт, серонегативна спондилоартропатія та мікрокристалічний артрит, належать до найтяжчих хронічних захворювань (Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997), а фармакотерапія їх залишається однією з найскладніших проблем сучасної клінічної медицини (Насонов Е.Л., 1996; Brooks P.M., 1998).

Тому рання діагностика та раннє ефективне (патогенетично обгрунтоване) лікування ревматичних захворювань є надзвичайно важливою медико-соціальною проблемою.

Етіологія багатьох хвороб невідома, що унеможливує проведення етіотропної терапії, в той час як у вивченні їх патогенезу останніми роками помітний очевидний прогрес. Це насамперед зумовлено даними про механізми запалення та імунної відповіді. Патогенез запальних ревматичних захворювань ґрунтується на різноманітних порушеннях у системі імунітету, особливо механізмів елімінації потенційно патогенних субстанцій, та в обмеженні вираженості запальних реакцій.

Основу запалення складає каскад біохімічних та імунологічних процесів, регуляція яких зумовлена значною кількістю гуморальних медіаторів, серед яких провідне місце належить цитокінам - низькомолекулярним білковим молекулам.

За функціональною активністю цитокіни можна умовно поділити на 5 основних груп:

1-ша - прозапальні: ІЛ-1, ФНП, ІФ- γ , хемокіни;

2-га - що беруть участь у деструкції клітин: ФНП, ІЛ-2, ІЛ-15, ІФ- γ ;

3-тя - що сприяють синтезу антитіл: ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-13;

4-та - що беруть участь в алергічних реакціях: ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-13;

5-та - протизапальні: ІЛ-4, ІЛ-10, трансформуючий фактор росту (ТФР) - β .

Відомо, що характер імунної відповіді в основному визначає особливості розвитку запалення при різних захворюваннях, залежить від «селекції» або переважаючої активності певних субпопуляцій Т-лімфоцитів (в основному CD₄⁺), які здатні синтезувати цитокіни різних типів. CD₄⁺ умовно поділяються на дві субпопуляції залежно від їх спроможності синтезувати цитокіни і умовно позначаються Th1 і Th2 (Norbito G. et al., 1997; O'Garra A., 1998).

Th1-клітини продукують ІЛ-2, ІЛ-12, ІФ- γ , ФНП- α , які залучені до реакцій клітинного імунітету, тобто гіперчутливості сповільненого типу запалення, клітинну цитотоксичність. Th2-клітини забезпечують насамперед хелперний сигнал по відношенню до синтезу антитіл або аутоантитіл (гуморальний імунітет) і беруть участь у розвитку алергічних реакцій. Відомо, що характерною особливістю цитокинів, які синтезуються Th1- і Th2-клітинами, є пригнічення диференціювання та ефекторних функцій реципрокних фенотипів Th-клітин. Наприклад, ІФ- γ (цитокін Th1-типу) пригнічує проліферацію Th2-клітин, а ІЛ-10 (цитокін Th2-типу) - синтез цитокинів Th1-клітинами. Слід також відзначити, що профіль синтезу цитокинів може суттєво змінюватися на різних фазах захворювання. Наприклад, при РА на початку захворювання відзначається збільшення кількості клітин, що синтезують ІЛ-2 та ІФ- γ , а в хронічній стадії - клітин, що синтезують ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α . Залежно від переважання типу імунної відповіді деякі захворювання та патологічні стани можна умовно класифікувати (Feldman M. et al., 1996) (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація ревматичних хвороб залежно від типу імунної відповіді

Th1>Th2	Th2	Th2>Th1
РА	Синдром Чарг-Стросса	СЧВ
Лайм-артрит		ПМ/ДМ
Реактивний артрит		Синдром Шегрена
Гранулематоз Вегенера		Ювенільний хронічний артрит
Гігантоклітинний артеріїт		Системна склеродермія
		Остеопороз

Оскільки саме порушення синтезу цитокинів лежить в основі патогенезу запальних захворювань людини, то для їх лікування застосовують лікарські препарати, які пригнічують синтез або блокують активність прозапальних цитокинів, чи, навпаки, підвищують активність протизапальних цитокинів (табл. 2).

Враховуючи патогенез окремих ревматичних захворювань та механізм дії препаратів, пропонується їх вибір залежно від певної нозологічної форми (Насонов Е.Л., 2001) (табл. 3).

До засобів, які найчастіше застосовуються і є ефективними, належать нестероїдні протизапальні препарати, але навіть нетривале їх застосування може спричинити розвиток побічних ефектів (загалом у 25% випадків, а у 5% хворих можуть бути серйозною

Таблиця 2

Вплив протизапальних препаратів на синтез цитокінів

Препарат	Цитокіни										
	ІЛ-1	ІЛ-2	TNF	ІЛ-6	ІЛ-8	ІЛ-4	ІЛ-10	ІФ- γ	Молекули адгезії	Протеїнази	ЦОГ-2
Метотрексат	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑				
Сульфазалазин	↓	↓	↓	↓				↓			
Циклоспорин А	↓	↓	↓	↓				↓			
Солі золота	↓	↓	↓	↓	↓						
Амінохінолінові	↓		↓	↓				↓			
ГКС	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓

Таблиця 3

Основні лікарські засоби, які використовують для лікування ревматичних захворювань

Препарат	Ревматичні захворювання								
	РА	Серонегативний спондиліт	ОА	СЧВ	ССД	ПМ/ДМ	Системний васкуліт	Синдром Шегрена	
НПЗП	++		++	++	+	+	+	+	
ГКС	++		+	-	++	+	++	++	
Метотрексат	++		+	-	+	+	++	+	
Сульфазалазин	++		++	-	-	-	-	-	
Амінохінолінові	++		-	+	++	-	+	+	
Циклофосфамід	+		-	-	++	+	+	++	
Циклоспорин А	++		±	-	+	+	+	+	
Азатиоприн	++		+	-	+	+	+	+	
Хлорамбуцил	+		-		±	±	+	±	
Пеніциламін	+		±	-	-	++	-	-	
Солі золота	++		+	-	-	-	-	-	

Побічні явища: - немає; ± інколи є; ++ у незначній кількості; +++ значні.

загрозою життю). Особливо високий ризик розвитку побічних ефектів спостерігається в осіб похилого віку, які складають понад 60% «споживачів» нестероїдних протизапальних препаратів - НПЗП (Насонов Е.Л. и соавт., 1998; Brooks P.M., 1998).

Завдяки відкриттю двох форм циклооксигенази (ЦОГ), які регулюють утворення простагландинів (ПГ), отримано нові факти, що уточнюють значення ПГ у розвитку запалення, імунної відповіді, апоптозу тощо (Dubois R.N. et al., 1998).

ЦОГ-1 виявляє функціональну активність структурного ферменту, який регулює синтез ПГ та забезпечує нормальну (фізіологічну) функціональну активність клітин. У той же час ЦОГ-2 в нормі виявляється у більшості тканин (за винятком мозку та кіркового шару нирок), але в дуже низьких концентраціях. Однак її експресія суттєво збільшується на фоні розвитку запалення і залежить від активації факторів транскрипції та пригнічується глюкокортикостероїдами (ГКС).

Вважають, що індукція ЦОГ-2 є компонентом координованої відповіді організму на інфекцію і тканинні ушкодження. Крім ЦОГ-2, у цьому процесі беруть участь фосфоліпаза-2, яка забезпечує вивільнення арахідонової кислоти, оксид азоту (NO), здатний як стимулювати, так і пригнічувати ЦОГ. Суттєву роль відіграє експресія ЦОГ-2 у патогенезі запальних захворювань суглобів.

Розшифрування структури ЦОГ-1 і ЦОГ-2 стало теоретичним підґрунтям для створення нового класу НПЗП, які здатні селективно пригнічувати ЦОГ-2 і застосування яких дало змогу підвищити ефективність та безпечність лікування (Vane J., 1971; Насонов Е.Л. и соавт., 1998; Насонов Е.Л., 1994, 2001).

У зв'язку з вищенаведеним привертають увагу препарати, які селективно пригнічують ЦОГ-2 і застосовуються в сучасній медицині, зокрема в Украї-

ні, а саме мелоксикам, німесулід, целекоксиб. За даними метааналізу результатів порівняльного клінічного дослідження, у хворих з ревматичними захворюваннями загальна частота побічних ефектів з боку травного каналу у разі застосування цих препаратів значно нижча, ніж інших неселективних НПЗП, що й зумовлює більш безпечне їх застосування в клінічній практиці.

Незважаючи на розробку нових протизапальних препаратів найефективнішими залишаються ГКС. Механізм їх дії виявляється завдяки зв'язуванню з цитоплазматичними ГКС-рецепторами, які в свою чергу взаємодіють з факторами транскрипції (NF- κ B). Останні є природними регуляторами кількох генів, які беруть участь в імунній відповіді та запаленні. Слід особливо наголосити на різноманітності форм ГКС-терапії, що може проводитися шляхом системного (перорального або парентерального) введення препаратів чи локальної терапії. Системне застосування ГКС є основним у лікуванні таких тяжких ревматичних захворювань, як СЧВ, системний васкуліт, поліміозит, а також важливим компонентом комплексної терапії РА. Останнім часом проведено додаткові клінічні дослідження, які дали змогу розробити більш суворі показання до застосування ГКС у ревматології, схеми лікування.

Неабиякий інтерес викликають нещодавно отримані дані про те, що залежно від дози ефекти ГКС можуть реалізуватися по-різному.

Так, маючи низьку концентрацію ($>10^{-12}$ моль/л), ГКС реалізують свою дію за рахунок так званих геномних ефектів, для розвитку яких потрібно 30 хв і більше; середню концентрацію ($>10^{-9}$ моль/л) - як геномних, так і рецепторопосередкованих (1-2 хв); високу концентрацію ($>10^{-4}$ моль/л) - поряд з перерахованими вище ефектами певну роль починає відігравати здатність ГКС впливати на фізи-

ко-хімічні властивості біомембран клітин-мішеней протягом кількох секунд.

Це дає змогу пояснити відмінності в протизапальній та імуномодульованій активності ГКС під час призначення їх хворим у низьких (<10 мг/добу), середніх/високих (~ 1мг/кг на добу) дозах чи при пульс-терапії (1 г/добу).

Під час вибору ГКС для системної терапії дуже важливо врахувати мінімальну кількість побічних ефектів, особливо це стосується пульс-терапії. Дані табл. 4 дадуть змогу лікарю підібрати найбільш безпечний ГКС-препарат (Buttgereit F. et al., 1998; Насонов Е.Л., 2001).

Серед сучасних лікарських засобів, які застосовуються в ревматології, особливу увагу привертає метотрексат (Мт) як один з найефективніших препаратів (Насонов Е.Л., 1996, 2001).

Терапевтична ефективність і токсичні реакції, що виникають під час лікування Мт в основному визначаються антифолатними властивостями препарату. Фармакологічні ефекти Мт у високих дозах зумовлені пригніченням дегідрофолатредуктази (ДФФ), а також деяких інших фолатзалежних ферментів, що спричинює антипроліферативний ефект. Навпаки, у разі використання Мт у низьких дозах пригнічення ДФФ має менше значення, а клінічна ефективність, зокрема протизапальний ефект, зумовлена стимуляцією вивільнення аденозину у вогнищі запалення. Аденозин у свою чергу пригнічує синтез ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-а, ПОЛ та ін., у зв'язку з чим низькі дози Мт можна віднести до протизапальних засобів. Слід пам'ятати, що під час лікування Мт не слід вживати каву та алкоголь, оскільки вони пригнічують вивільнення аденозину. Останнім часом доведено, що Мт є ідеальним препаратом для комбінованої терапії.

На сьогодні перспективним протиревматичним засобом є циклоспорин А (ЦсА), який належить до найефективніших препаратів із селективною імуносупресивною активністю (Насонов Е.Л. и соавт., 1994; Сигидин Я.А., 2001). Основними клітинами-мішенями для

ЦсА є CD₄⁺ Т-лімфоцитів, активація яких лежить в основі розвитку імунної відповіді. ЦсА за його низької токсичності здатний селективно блокувати ранні етапи активації CD₄, не впливаючи на пізніші етапи диференціювання імунокомпетентних клітин. Друга унікальна властивість ЦсА пов'язана з пригніченням активності кальциневрину, який відіграє ключову роль у передачі сигналу з Т-клітинного рецептора до цитокінових промоторів, що запускають активацію синтезу ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІФ-γ, ФНП-а та ін., а також у регуляції цитотоксичності і апоптозу Т-лімфоцитів (Насонов Е.Л., 1999, 2001).

Останніми роками більш популярним, але менш ефективним, ніж Мт, у лікуванні РА виявився сульфозалазин. Препарат спеціально розроблено для лікування РА, і лише 40 років потому для цього було синтезовано лефлуномід. Механізм дії сульфозалазину виявляється пригніченням апоптозу та синтезу цитокінів. Вважають, що сульфозалазин за дією можна зіставляти з Мт, але ефект унаслідок його застосування розвивається пізніше (не раніше ніж через 4 тиж); при цьому необхідно враховувати спектр побічних ефектів (27%).

Важливе місце в базисній терапії РА посідають препарати золота, механізм дії якого зумовлений тим, що препарати на його основі на поверхні макрофагів зв'язуються з поліпептидами антигенів, при цьому перешкоджаючи зв'язуванню поліпептидів з HLA-DR-антигенами та подальшій активації CD₄, вивільненню цитокінів, і відповідно розвитку імунної відповіді. За ефективністю препарати золота зіставляються з сульфозалазином, але оскільки саме золото може виступати як антиген, то під час кризотерапії досить часто виникають алергічні реакції та інші побічні дії.

Останнім часом з'явилися нові дані щодо механізмів дії амінохінолінових похідних. Встановлено, що амінохінолінові похідні (гідроксихлорохін) мають властивість селективно накопичуватися в цитоплазмі макрофагів і підвищувати внутрішньоцитоплазматичний рН, що призводить до пригнічення пресин-

Таблиця 4

Характер і частота розвитку побічних ефектів при тривалому лікуванні ГКС

Побічний ефект	Препарат ГКС				
	гідрокортизон	преднізолон	мети лпреднізолон	дексаметазон	тріамцинолон
Остеопороз	++	++	++	+++	++
Стероїдна виразка шлунка	++	+++	±	++	++
Пригнічення функції кори надниркових залоз	++	++	++	+++	++
Затримка натрію та рідини	+++	+	±	+	±
Артеріальна гіпертензія	++	+	±	+	±
Втрата калію	++	+	±	++	+
Міопатія	++	±	±	++	+++
Активация інфекції	++	++	++	+++	+++
Психотропний ефект	++	++	++	+++	±
Кушингоїд	++	++	±	+++	+++
Гірсутизм	++	++	±	++	++
Пурпура	++	++	++	+++	+++
Стриї	+	+	-	+	++
Вугри	++	++	+	+	++
Підвищення апетиту	++	++	+	+++	±
Стероїдний цукровий діабет	++	++	+	+++	+

Побічні явища: - немає; ± інколи є; ++ у незначній кількості; +++ значні.

гу антигенів і здатності макрофагів надавати відпрацьовані антигенні пептиди CD₄⁺ Т-лімфоцитам. Відмітним є те, що по відношенню до дії на активацію Т-лімфоцитів амінохінолінові похідні виявляють певний синергізм із ЦсА. Особливо цікавими є нещодавно отримані дані про здатність амінохінолінових похідних індукувати апоптоз лімфоцитів та ендотеліальних клітин і інгібувати ангиогенез у запальній синовіальній оболонці суглобів. Деякі попередні результати досліджень свідчать про певний гепатопротекторний ефект амінохінолінових похідних при РА та СЧВ, що може мати особливо важливе значення під час проведення комбінованої терапії цими препаратами і Мт (Насонов Е.Л., Иванова М.М., 1998).

Результати клінічних досліджень свідчать про те, що у хворих на СЧВ (особливо вовчаковий нефрит та цереброваскуліт), системний васкуліт (гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліартеріїт), під час яких спостерігається тяжке, швидко прогресуюче ураження судин та нирок, навіть незважаючи на хороший початковий клінічний ефект від ГКС, пригнічення прогресування захворювання можливе лише у разі проведення комбінованої терапії ГКС та циклофосфамідом.

Патогенетичним обґрунтуванням ефективності комбінованої терапії ГКС та циклофосфамідом є те, що циклофосфамід (на відміну від ГКС) більше пригнічує імунні реакції Th2-типу, ніж Th1-типу. Це є підтвердженням того, що в основі патогенезу найтяжчих форм запальних ревматичних захворювань на певних етапах розвитку імунопатологічного процесу лежить генералізована неконтрольована активація клітин Th1- і Th2-типу.

Крім того, для швидкого контролю механізмів, які беруть участь у розвитку запалення і тканинної деструкції при системних захворюваннях (аутоантитіла, імунні комплекси), доцільно застосовувати екстракорпоральні методи очищення крові, а також внутрішньовенне введення імуноглобуліну.

Відомо, що системні захворювання сполучної тканини, як правило, супроводжуються гіперкоагуляцією та вазоконстрикцією. Важливе значення в комплексному лікуванні хворих має застосування антиагрегантів, антикоагулянтів, вазодилаторів, ангиопротекторів.

У зв'язку із цим особливий інтерес викликають дані про певний антитромботичний та гіполіпідемічний ефект амінохінолінових препаратів. Тому доцільно комбінувати протизапальні препарати з амінохіноліновими похідними, особливо у хворих з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень та у разі тривалої терапії ГКС (Насонов Е.Л., Иванова М.М., 1998).

Таким чином, лікування ревматичних захворювань залишається однією з найважливіших та невирішених проблем сучасної клінічної медицини. Успіхи, що їх досягнуто останніми роками у вивченні імунопатології та механізмів розвитку запалення при цих захворюваннях, створюють реальні передумови для розробки більш раціональних схем лікування хворих із цією патологією, в які були б включені такі сучасні препарати,

як лефлуномід (новий цитостатичний препарат), препарати для досягнення пероральної індукції толерантності (субреум, інтерферони (ІФ-а-лейкоцитарний, ІФ-б-фібробластний, ІФ-г, що пригнічує ІЛ-1), людські моноклональні антитіла - МАТ (СAMPAT - ІН до CD₅₂, Анти-ICAM-1-МАТ до молекул адгезії, МАТ до ФНП-а, інфліксимаб-Ремікейд, ембрел).

ЛІТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Шгутман В.З., Насонова В.А.** (1994) Перспективы применения циклоспорино А (Сандимун) при ревматических заболеваниях. *Клин. медицина*, 4: 1–6.
- Насонов Е.Л.** (1996) Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М-Сити, Москва, 345 с.
- Насонов Е.Л.** (1996) Применение метотрексата в ревматологии: итоги и перспективы. *Клин. медицина*, 5: 10–15.
- Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М. и др.** (1996) Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических заболеваний: теоретические предпосылки и клиническое применение мелоксикама. *Клин. медицина*, 4: 4–8.
- Насонова В.А., Бунчук Н.В.** (1997) Ревматические болезни. Медицина, Москва, 519 с.
- Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л.** (1998) Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека. *Терапевт. арх.*, 5: 8–4.
- Насонов Е.Л., Иванова М.М.** (1998) Антималярийные (аминохинолиновые) препараты: новые фармакологические свойства и перспективы клинического применения. *Клин. фармакология и терапия*, 3: 65–68.
- Насонов Е.Л.** (1999) Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид. *Клин. фармакология и терапия*, 8: 1.
- Насонов Е.Л.** (1999) Перспективы применения циклоспорино А в ревматологии. *Клин. ревматология*, 2.
- Насонов Е.Л.** (2001) Современные проблемы глюкокортикоидной терапии. *Избранные лекции по клинической ревматологии*. Медицина, Москва, 203 с.
- Самсонов М.Ю.** (2001) Новые направления в исследовании воспаления при ревматических заболеваниях. *Избранные лекции по клинической ревматологии*. Медицина, Москва, 29 с.
- Сигидин Я.А.** (2001) Лечение ревматоидного артрита циклоспорино А. *Избранные лекции по клинической ревматологии*. Медицина, Москва, 67 с.
- Barnes P.J., Adcock I.** (1993) Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol. Sci.*, 14(12): 436–441.
- Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L. et al.** (1993) Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann. Intern. Med.*, 119: 1198–1208.
- Brooks P.M.** (1998) Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure. *Br. J. Rheumatol.*, 37: 1265–1271.
- Buttgereit F., Wehling M., Burmester G.R.** (1998) New hypothesis of modular glucocorticoid actions. Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.*, 41: 761–767.
- Cines D.B., Pollak E.S., Busk C.A.** (1998) Endothelial cells in physiology and in pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 91: 3527–3561.
- Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L., Gupta R.A., Simon L.S., Van De Putte L.B., Lipsky P.E.** (1998) Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J.*, 12(12): 1063–1073.
- Feldman M., Brennan F., Maini R.N.** (1996) Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.*, 14: 397–440.
- Koch A.E.** (1998) Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 41(6): 951–962.
- O'Garra A.** (1998) Cytokines induce the development of functionally heterogeneous Thelper cell subsets. *Immunity*, 8: 275–283.
- Norbis G., Belvilacqua M., Vago T., Clerici M.** (1997) Glucocorticoids and Th-1, Th-2 type cytokines in rheumatoid arthritis, asthma, atopic dermatitis and AIDS. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 15: 315–323.
- Oppenheim J., Rossio J., Geering A.J.H.** (1993) Clinical applications of cytokines: Role in diagnosis, pathogenesis, and therapy. Oxford University Press.

Vane J. (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol.)*, 231: 232–235.

Vane J. (1994) Towards a better aspirin. *Nature*, 367: 215–216.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.М. Шуба, В.Н. Коваленко

Резюме. Проанализированы подходы к противовоспалительной фармакотерапии ревматических заболеваний на основе современных представлений о механизмах воспаления, характере иммунного ответа организма. Отображены перспективы и основные направления патогенетического лечения, в том числе с использованием созданных на основе новых технологий лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ревматические заболевания, патогенез, противовоспалительная терапия.

PATHOGENETIC BASIS OF ANTIINFLAMMATORY TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

N.M. Shuba, V.N. Kovalenko

Summary. The modern approaches to medical treatment of rheumatic diseases based on current conceptions of inflammation mechanisms and immune response are analysed. The outlooks and basic directions of pathogenetic therapy are reflected, including medications created by the new technologies.

Key words: rheumatic diseases, pathogenesis, antiinflammatory treatment.

Адреса для листування:

Шуба Неоніла Михайлівна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України,
кафедра терапії і ревматології

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ефекти лікування хворих з ревматоїдним артритом лефлуномідом порівняно з плацебо і метотрексатом

Strand W., Cohen S., Schiff M., Weaver A., Fleischman R., Cannon G., Fox R., Moreland L., Olsen N., Furst D., Caldwell J., Kaine J., Sharp J., Hurley F., Loew-Friedrich I. (1999) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch. Intern. Med.*, 159(21): 2542–2550.

Для порівняння ефективності та безпечності лефлуноміду (20 мг/добу), що є інгібітором синтезу піримідину *de novo*, і метотрексату (7,5–15 мг/тиж) або плацебо проведено багатокентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо- та активно-контрольоване дослідження тривалістю 12 міс у 482 хворих з ревматоїдним артритом (РА), встановленим відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів. Вік пацієнтів у середньому становив 54 роки, тривалість РА – 6,7 року. У хворих, які отримували лефлуномід чи метотрексат, показники ефективності лікування та реакції на препарат були значно вищими, ніж у пацієнтів контрольної групи (41, 35 vs 19%; $p < 0,0001$ та 52, 46 vs 26%; $p < 0,0001$ відповідно). Латентний період появи реакції на застосування лефлуноміду становив 8,4 тиж, метотрексату – 9,5. Рентгенографічно виявлено сповільнення прогресування РА під час лікування лефлуномідом ($p = 0,001$) і метотрексатом ($p = 0,02$) порівняно з плацебо. Терапія лефлуномідом і метотрексатом поліпшила функціональний стан та якість життя пацієнтів. Найпоширенішими побічними ефектами лефлуноміду були скарги на дискомфорт у травному тракті, висип на шкірі та транзиторна незначна алопеція. Отже, лефлуномід порівняно з метотрексатом майже еквівалентний за ефективністю і безпекою засіб для лікування хворих з РА.

Довготривалий період спостереження за хворими з ідіопатичним хронічним ексудативним перикардитом

Sagrsta-Sauleda J., Angel J., Permanyar-Miralda G., Soler-Soler J. (1999) Longterm follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N. Engl. J. Med.*, 341(27): 2054–2059.

Проведено вивчення перебігу та результатів лікування 28 хворих з ідіопатичним хронічним ексудативним перикардитом (ІХЕП). Тривалість ІХЕП коливалась від 6 міс до 15 років (у середньому 3 роки). Подальше спостереження становило відповідно від 18 міс до 20 років (у середньому 7 років). На початок дослідження у 13 пацієнтів перебіг захворювання був безсимптомним. У 8 (29%) хворих виявлено ознаки тампонади серця, у 24 – виконано терапевтичний перикардіоцентез, у 8 з них відзначено зникнення чи значне зменшення кількості випоту. У 5 хворих із 24 здійснено ранню перикардектомію, в 11 – повторно виник ексудативний перикардит. При катетеризації серця, проведеної у 16 хворих перед перикардіоцентезом, виявлено підвищений перикардіальний тиск ($4,75 \pm 3,79$ мм рт. ст.) і знижений трансмуральний тиск ($1,0 \pm 2,50$ мм рт. ст.). Після перикардіоцентезу ці порушення тиску значно зменшились. Перикардектомія, здійснена у 20 хворих, мала дуже добрі довготривалі наслідки. Наприкінці періоду спостереження смерть настала у 10 хворих, але не від ІХЕП. Отже, ІХЕП протягом тривалого періоду більшість хворих переносять непогано, однак тяжка тампонада може розвинути раптово. Перикардіоцентез сприяє усуненню значного випоту, але часто розвиваються рецидиви, тому при повторній появі випоту після перикардіоцентезу рекомендується виконання перикардектомії.