



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/RU/intro>

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Версия 2016

Введение

В этом разделе представлена информация о лекарственной терапии, которая обычно используется для лечения ревматических заболеваний у детей. Каждый раздел состоит из 4 основных частей.

Описание

В этом разделе содержится общее введение к препарату, представлен механизм его действия и ожидаемые побочные эффекты.

Дозировка/способы введения

Этот раздел представляет дозировку препарата, как правило, в мг на кг в день или мг на единицу площади поверхности тела (в квадратных метрах), а также информацию о способе введения (например, таблетки, инъекции, вливания).

Побочные эффекты

Этот раздел содержит информацию о наиболее широко известных побочных эффектах.

Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Этот последний раздел содержит список ревматических заболеваний у детей, при которых показан данный препарат. «Показан» означает, что препарат прошел специальные исследования с участием детей и регулирующие органы, такие как Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) или Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США и другие, разрешили его применять у детей. В некоторых случаях ваш врач может принять решение назначить препарат, даже если специального

разрешения нет.

Педиатрическое законодательство, использование по зарегистрированным и незарегистрированным показаниям и терапевтические возможности в будущем

15 лет назад все препараты, используемые для лечения ЮИА и многих других педиатрических заболеваний, не исследовались должным образом с участием детей. Это означало, что врачи прописывали препараты, основываясь на личном опыте или на исследованиях, проведенных с участием взрослых пациентов. В самом деле, в прошлом проведение клинических испытаний в педиатрической ревматологии было затруднено, в основном из-за отсутствия финансирования исследований с участием детей и недостаточной заинтересованности со стороны фармацевтических компаний ввиду того, что педиатрический рынок невелик и затраты на исследования не окупаются. Ситуация резко изменилась несколько лет назад. Это было связано с принятием в США Закона об улучшении фармакотерапии в педиатрии и специфического законодательства для разработки лекарств для детей (Педиатрический регламент) в Европейском Союзе (ЕС). Эти инициативы, по сути, обязуют фармацевтические компании проводить исследования лекарств также и с участием детей. Инициативы США и ЕС, наряду с наличием 2 крупных сетей – Организации по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO – www.printo.it), которая объединяет более 50 стран по всему миру, и Совместной исследовательской группы по педиатрической ревматологии (PRCSG – www.prcsg.org), базирующейся в Северной Америке, – оказали очень положительное влияние на развитие педиатрической ревматологии, в частности на разработку новых методов лечения для детей с ЮИА. Сотни семей, имеющих детей с ЮИА, проходивших лечение в центре PRINTO или PRCSG по всему миру, приняли участие в этих клинических испытаниях, позволивших всем детям с ЮИА препараты, которые специально для них изучаются. Иногда при проведении этих исследований необходимо использовать плацебо (таблетки или инфузионные препараты, не содержащие активного вещества), чтобы убедиться, что исследуемый препарат приносит больше пользы, чем вреда. Благодаря этим возможностям сегодня имеется несколько

препаратов, специально утвержденных для использования при ЮИА. Это означает, что регулирующие органы, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и несколько национальных органов пересмотрели научную информацию, поступающую в результате клинических испытаний, и дали разрешение фармацевтическим компаниям заявить в инструкции по препарату, что он является эффективным и безопасным для детей.

Список лекарств, специально одобренных для ЮИА, включает метотрексат, этанерцепт, адалимумаб, абатасепт, тоцилизумаб и канакинумаб.

Несколько других препаратов в настоящее время либо исследуются, либо будут исследоваться для применения у детей, так что вашему ребенку может быть предложено его врачом принять участие в таких исследованиях.

Есть другие препараты, которые не одобрены конкретно для использования при ЮИА, такие как ряд нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), азатиоприн, циклоспорин, анакинра и инфликсимаб. Эти препараты используются без наличия одобрения для применения по данным показаниям (что называется «использование по незарегистрированным показаниям»), и ваш врач может предложить использовать их, особенно если нет других доступных методов лечения.

Приверженность лечению (соблюдение рекомендаций врача)

Приверженность лечению имеет огромное значение для поддержания хорошего здоровья как в кратко, так и в долгосрочной перспективе.

Приверженность лечению предполагает соблюдение курса лечения, предписанного врачом; это может включать различные компоненты: принимать лекарства на постоянной основе, проходить обычные обследования в клинике, регулярно заниматься лечебной физкультурой, регулярно сдавать лабораторные анализы и т.д. Эти различные компоненты работают вместе, образуя взаимодополняющуюся программу борьбы с болезнью, которая укрепляет организм вашего ребенка и

поддерживает его здоровье. Частота приема и дозировка препаратов определяются необходимостью поддержания определенного уровня препарата в организме. Отсутствие приверженности этому протоколу может привести к тому, что ребенок будет получать неэффективно низкие уровни лекарства и шанс обострения заболевания увеличится. Для того, чтобы этого не происходило, важно регулярно проводить инъекции препаратов и получать лекарства в таблетированной форме.

Наиболее распространенной причиной отсутствия успеха при лечении является несоблюдение рекомендаций врача. Соблюдение во всех деталях медицинской программы, предписанной врачом и медицинским персоналом, значительно увеличивает шансы достижения ремиссии. Соблюдение различных компонентов лечения иногда может быть утомительным для родителей и опекунов. Тем не менее, именно от них зависит, сделать все возможное, чтобы ребенок получил лучший шанс выздороветь. К сожалению, по мере того, как ребенок становится старше, особенно когда он входит в подростковый возраст, отсутствие приверженности лечению становится все более существенной проблемой. Подростки сопротивляются тому, что их считают больными, и пропускают неудобные части лечения. Вследствие этого обострения болезни очень распространены в этом возрасте. Соблюдение режима лечения обеспечивает наивысшие шансы для ремиссии и улучшения качества жизни.

1. НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

1.1 Описание

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно являются основным средством лечения многих ревматических заболеваний у детей. Роль этих препаратов остается важной, и большинству детей назначаются НПВП. Они представляют собой симптоматические, противовоспалительные, противолихорадочные (жаропонижающие) и противоболевые (анальгезирующие) средства. «Симптоматическое» означает, что они не имеют четко выраженного влияния на ход заболевания, они способны оказывать ограниченный эффект на прогрессирование болезни, как это описано для взрослых с ревматоидным артритом,

но могут контролировать симптомы, обусловленные воспалением. Они действуют в основном путем блокирования фермента (циклооксигеназы), который играет важную роль в формировании веществ, способных вызывать воспаление, – простагландинов. Эти вещества играют в организме также физиологическую роль, которая включает защиту желудка, регуляцию кровотока в почках и т.д. Этими физиологическими эффектами объясняется большинство побочных эффектов НПВП (см ниже). В прошлом широко использовался аспирин, поскольку он дешев и эффективен, в то время как сегодня он используется меньше в связи с его побочными эффектами. Наиболее широко используемыми НПВП являются напроксен, ибупрофен и индометацин.

В последнее время стали доступны новые поколения НПВП, известные как ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2, но лишь немногие из них изучались как средства для лечения детей (мелоксикам и целекоксиб). Несмотря на это, подобные вещества до сих пор не нашли широкого применения у детей.

Представляется, что эти препараты имеют меньше побочных эффектов со стороны желудка, чем другие НПВП, при сохранении того же уровня терапевтической эффективности. Ингибиторы ЦОГ-2 более дорогостоящие, чем другие НПВП, и обсуждение их безопасности и эффективности в сравнении с традиционными НПВП еще не завершено. Опыт применения ингибиторов ЦОГ-2 в педиатрии ограничен. В одном контролируемом испытании было показано, что мелоксикам и целекоксиб эффективны и безопасны при применении у детей. Существуют отличия в реакции детей на разные НПВП, в силу чего один НПВП может быть эффективным в ситуации, когда другой не дал эффекта.

1.2 Дозировка/способы введения

Для оценки эффективности одного НПВП требуется исследование продолжительностью от 4 до 6 недель. Однако поскольку НПВП не относятся к числу болезней-модифицирующих препаратов (то есть они не в состоянии изменить течение болезни), они в большей степени используются для лечения боли, скованности и лихорадки, обусловленной системным артритом. Они могут быть в форме жидкости или в таблетках.

Только несколько НПВП одобрено для применения у детей: наиболее распространенными являются напроксен, ибупрофен, индометацин, мелоксикам и целекоксиб.

Напроксен

Напроксен назначают в дозе 10-20 мг на кг в день в 2 приема.

Ибупрофен

У детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет ибупрофен применяют в типичной дозе от 30 до 40 мг/кг/день в 3-4 приема. Дети обычно начинают с минимальной дозировки, а затем дозу постепенно увеличивают по мере необходимости. Дети с болезнью в легкой форме могут получать ибупрофен в дозе 20 мг/кг/день; дозы выше 40 мг/кг/день могут повышать риск серьезных побочных эффектов; дозы выше 50 мг/кг/день не изучались и не рекомендуются. Максимальная доза составляет 2,4 г/день.

Индометацин

У детей в возрасте от 2 до 14 лет индометацин применяют в дозе от 2 до 3 мг/кг/день в 2-4 приема. Дозу повышают максимум до 4 мг/кг/день или до 200 мг в день. Препарат следует давать с пищей или сразу после приема пищи, чтобы уменьшить раздражение желудка.

Мелоксикам

Мелоксикам применяют у детей в возрасте от 2 лет в дозе 0,125 мг/кг перорально один раз в день с максимальной пероральной дозой 7,5 мг в день. В клинических испытаниях было продемонстрировано, что увеличение дозы выше 0,125 мг/кг один раз в день не приносит никакой дополнительной пользы.

Целекоксиб

Целекоксиб применяют у детей в возрасте 2 лет и старше: при весе от 10 до 25 кг – в дозе 50 мг перорально дважды в день; при весе более 25 кг дозировка составляет 100 мг два раза в день перорально.

Взаимодействия между различными НПВП не показаны.

1.3 Побочные эффекты

НПВП, как правило, хорошо переносятся, и побочные эффекты встречаются реже, чем у взрослых. Наиболее распространенным побочным эффектом повреждение слизистой оболочки кишечника, и желудка. Симптомы варьируют от легкого дискомфорта в животе

после приема лекарства до сильной боли в животе и желудочно-кишечного кровотечения, что может проявляться в виде черного жидкого стула. Желудочно-кишечная токсичность НПВП у детей плохо документирована, но в целом она значительно меньше, чем у взрослых. Тем не менее, родителям и пациентам следует рекомендовать всегда принимать лекарства вместе с пищей, чтобы свести к минимуму риск повреждения слизистой оболочки желудка. Целесообразность применения антацидов, антагонистов рецепторов к гистамину H₂, мизопростола и ингибиторов протонной помпы для профилактики вызываемых НПВП серьезных желудочно-кишечных осложнений у детей с хроническим артритом неизвестна и никаких официальных рекомендаций на этот счет не существует. Побочные эффекты со стороны печени могут вызывать повышение активности печеночных ферментов, но это явление незначительно, за исключением случаев применения аспирина. Проблемы с почками редки и встречаются только у детей, у которых уже есть дисфункция почек, сердца или печени. У пациентов с системным ЮИА НПВП (как и другие препараты) могут вызывать синдром активации макрофагов (активацию иммунной системы), что в некоторых случаях бывает опасным для жизни.

НПВП могут влиять на свертывание крови, но эта реакция не является клинически значимой, за исключением ситуаций, когда у ребенка уже есть аномалия свертываемости крови. Аспирин является препаратом, который нарушает свертывание крови; этот эффект используется для лечения заболеваний, при которых существует повышенный риск тромбоза (образование патологических тромбов внутри сосудов); в таком случае аспирин в низких дозах является препаратом выбора. Индометацин может быть полезным для контроля лихорадки у детей с резистентным системным ювенильным идиопатическим артритом.

1.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

НПВП можно применять при всех ревматических заболеваниях у детей.

2. Циклоспорин А

2.1 Описание

Циклоспорин является иммуносупрессором, который изначально использовался для предотвращения отторжения органов у пациентов, перенесших операции по трансплантации, но теперь он используется также и для лечения ревматических заболеваний у детей. Это мощный ингибитор группы белых кровяных клеток, которые играют фундаментальную роль в иммунном ответе.

2.2 Дозировка/способы введения

Препарат можно давать в жидком виде или в форме таблеток в дозе 3-5 мг на кг в день в 2 приема.

2.3 Побочные эффекты

Побочные эффекты довольно часты, особенно при больших дозах, и могут ограничивать применение препарата. Они включают нарушение функции почек, повышение артериального давления, нарушение функции печени, разрастание десен, рост волос по всему телу, тошноту и рвоту.

В связи с этим лечение циклоспорином требует регулярных клинических и лабораторных обследований для оценки побочных эффектов препарата. Дети должны регулярно проверять артериальное давление у себя дома.

2.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Синдром активации макрофагов.

Ювенильный дерматомиозит.

3. Внутривенные иммуноглобулины

3.1 Описание

Имуноглобулин – это синоним антитела. Внутривенные

иммуноглобулины (ВВИГ) получают из больших пулов плазмы здоровых доноров крови. Плазма – это жидкий компонент крови человека. ВВИГ используются для лечения детей, которым недостает антител в результате дефекта в иммунной системе. Однако механизмы их действия до сих пор неясны и могут варьировать в различных ситуациях. Было также показано, что ВВИГ эффективны при некоторых аутоиммунных и ревматических заболеваниях.

3.2 Дозировка/способы введения

ВВИГ вводят путем внутривенной инфузии в различных схемах, в зависимости от заболевания.

3.3 Побочные эффекты

Побочные эффекты редки и включают анафилактоидные (аллергические) реакции, боли в мышцах, лихорадку и головную боль во время инфузии, головную боль и рвоту, обусловленные неинфекционным раздражением мозговых оболочек (врачи его называют асептическим – это означает, что имеет место воспаление оболочек вокруг мозга) в течение примерно 24 часов после инфузии.

Эти побочные эффекты проходят спонтанно. У некоторых пациентов, особенно при болезни Кавасаки и гипоальбуминемии, при применении иммуноглобулинов может развиться тяжелая гипотония; эти пациенты нуждаются в тщательном контроле со стороны опытных медработников.

ВВИГ свободны от ВИЧ-инфекции, гепатита и большинства других известных вирусов.

3.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Болезнь Кавасаки.

Ювенильный дерматомиозит.

4. Кортикостероиды

4.1 Описание

Кортикостероиды – это большая группа химических веществ (гормонов), которые вырабатываются в организме человека. Такие же или очень похожие вещества могут быть изготовлены синтетически и используются для лечения различных заболеваний, включая ревматические заболевания у детей.

Стероиды, которые получает ваш ребенок, отличаются от тех, которые используются спортсменами для повышения результативности.

Полное название стероидов, используемых при воспалительных заболеваниях, – глюкокортикостероиды или, более кратко, – кортикостероиды. Они являются очень мощными и быстродействующими препаратами, которые подавляют воспаление, вмешиваясь в иммунные реакции довольно сложным образом. Они часто используются для достижения быстрого клинического улучшения состояния пациента, прежде чем начинают работать другие методы лечения, используемые в сочетании с кортикостероидами.

Помимо иммуносупрессивного и противовоспалительного действия, они также участвуют во многих других процессах в организме, например, в функционировании сердечно-сосудистой системы и в реакции на стресс, в метаболизме воды, сахаров и жиров, в регулировании артериального давления и пр.

Наряду с терапевтическим эффектом, эти лекарственные средства вызывают значительные побочные эффекты, связанные главным образом с длительной терапией. Очень важно, чтобы ребенок находился под наблюдением врача, имеющего опыт лечения заболевания и минимизации побочных эффектов этих препаратов.

4.2 Дозировка/способы введения

Кортикостероиды могут быть использованы системно (перорально – в таблетках или введение в вену) или же локально (путем инъекции в сустав, либо нанесения на кожу, а также в виде глазных капель при увеите).

Дозу и путь введения выбирают в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, а также степени тяжести состояния пациента. Более высокие дозы, особенно при введении с помощью

инъекции, являются мощными и действуют быстро.

Имеются таблетки разных размеров, содержащие различные количества препарата. Двумя наиболее часто используемыми препаратами являются преднизон и преднизолон.

Общепринятых правил для дозирования препарата и частоты введения не существует.

Суточная доза (чаще принимается по утрам), которая, как правило, составляет максимум до 2 мг на кг в день (максимум 60 мг в день).

Применение препарата через день, сопровождается меньшим числом побочных эффектов, но при этом менее эффективно, чем суточная доза, разделенная на несколько приемов. Ежедневное применение преднизолона в высокой дозе иногда необходимо, чтобы контролировать заболевание. В тяжелых случаях врачи иногда предпочитают остановить выбор на высоких дозах метилпреднизолона, который вводят в виде инфузии в вену (внутривенно) в условиях стационара, как правило, один раз в день в течение нескольких дней подряд (до 30 мг на кг в день, максимум 1 г в день).

Иногда может быть использовано внутривенное введение небольших доз, если прием пероральных препаратов вызывает проблемы.

Инъекция кортикостероидов длительного действия (депо) при воспаленных суставах (внутрисуставно) является методом выбора при ювенильном идиопатическом артрите. Кортикостероиды в форме депо (как правило, триамцинолона гексацетонид) имеют активное стероидное вещество, соединенное с мелкими кристаллами; когда их вводят в полость сустава, они распределяются по всей его внутренней поверхности и высвобождают кортикостероид в течение длительного времени, чем часто достигается долгосрочный противовоспалительный эффект.

Длительность этого эффекта сильно варьирует, но у большинства пациентов он обычно сохраняется в течение нескольких месяцев. За одну сессию можно лечить один или несколько суставов с использованием индивидуальных комбинаций местного обезболивания (например, кожный анестетик – крем или спрей), локальной анестезии, седации (мидазолам, энтонокс) или под общим наркозом, в зависимости от количества подлежащих лечению суставов и возраста пациента.

4.3 Побочные эффекты

Кортикостероиды имеют побочные эффекты двух основных типов: те, которые развиваются в результате длительного применения больших доз, и те, которые возникают в результате отмены препарата. Если кортикостероиды вводят непрерывно в течение более чем одной недели, их применение нельзя внезапно останавливать, так как это может вызвать серьезные проблемы. Эти проблемы возникают по причине недостаточной выработки организмом собственных стероидов, подавленной под влиянием введения синтетического препарата. Эффективность, а также тип и тяжесть побочных эффектов кортикостероидов индивидуальны и поэтому трудно предсказуемы.

Побочные эффекты, как правило, зависят от дозы и метода введения препарата; например, та же общая доза будет иметь больше побочных эффектов, если ее разделить на несколько приемов, чем если ее принимать за один прием утром. Основным побочным эффектом является повышенное чувство голода, которое приводит к увеличению веса и развитию растяжек на коже. Для детей очень важно поддерживать сбалансированный рацион с низким содержанием жира и сахара и высоким содержанием клетчатки, чтобы контролировать увеличение веса. Угри на лице можно лечить с помощью местных средств, наносимых на кожу. Часто развиваются проблемы со сном и сменой настроения, а также ощущение беспокойства и шаткость при ходьбе. При длительном лечении кортикостероидами зачастую подавляется рост. Чтобы избежать этого серьезного побочного эффекта у детей, врачи предпочитают использовать кортикостероиды в течение кратчайшего периода времени и в низкой дозировке. Полагают, что дозировка ниже 0,2 мг на кг в день (или максимум 10 мг в сутки)) позволяет избежать проблем с задержкой роста.

Стойкость против инфекций также может снижаться, что приводит к более частым или более серьезным инфекционным заболеваниям, в зависимости от степени иммуносупрессии.

Ветрянка у детей с ослабленным иммунитетом может проходить в тяжелой форме, поэтому очень важно поставить в известность вашего врача сразу же, как только у ребенка либо появятся

первые признаки ветрянки, либо вы узнаете, что он был в тесном контакте с кем-то, кто впоследствии заболел ветрянкой.

В зависимости от конкретной ситуации, ребенку могут сделать инъекцию антител против вируса ветряной оспы и/или противовирусных препаратов.

Большинство бессимптомных побочных эффектов могут быть выявлены при тщательном мониторинге во время лечения. Они включают потерю минералов костной ткани, в результате чего кости ослабевают и приобретают склонность разрушаться (остеопороз). Остеопороз можно идентифицировать и отслеживать при помощи специальной методики под названием «костная денситометрия». Считается, что достаточное количество кальция (около 1000 мг в день) и витамина D позволяет замедлить развитие остеопороза.

Побочные эффекты со стороны глаз включают катаракту и повышение внутриглазного давления (глаукома). Если развивается повышение артериального давления (гипертония), то важна диета с низким содержанием соли. Может повышаться уровень сахара в крови, что приводит к вызванному стероидами диабету; в этом случае необходима диета с низким содержанием сахара и жира. Внутрисуставные инъекции стероидов часто вызывают побочные эффекты. Существует риск экстравазации препарата, что приводит к местной атрофии кожи или кальцинозу. Риск инфекции, вызванной инъекцией стероидов, как представляется, чрезвычайно низок (около 1 на 10 000 внутрисуставных инъекций при их выполнении опытным врачом).

4.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Кортикостероиды могут быть использованы при всех ревматических заболеваниях у детей; они, как правило, применяются в течение кратчайшего периода времени и в самой низкой дозировке.

5. Азатиоприн

5.1 Описание

Азатиоприн – это препарат, который снижает иммунитет. Механизм его действия связан с вмешательством в выработку ДНК – процесс, который все клетки должны пройти для того, чтобы выполнить деление. Ингибирование иммунной функции на самом деле осуществляется путем воздействия препарата на рост одного из видов белых клеток крови (лимфоцитов).

5.2 Дозировка/способы введения

Препарат вводят перорально в дозе 2-3 мг на кг в день, максимум до 150 мг в день.

5.3 Побочные эффекты

Азатиоприн, как правило, переносится лучше, чем циклофосфамид, но может иметь некоторые побочные эффекты, которые требуют тщательного мониторинга. Токсичность для желудочно-кишечного тракта (язвы в полости рта, тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области) является редкостью. Токсическое влияние на печень возможно, но это случается редко. Возможно уменьшение числа циркулирующих белых клеток крови (лейкопения), и этот эффект в большинстве случаев является дозозависимым; менее распространенным побочным эффектом является уменьшение числа тромбоцитов или эритроцитов. Около 10% пациентов имеют более высокий риск развития гематологических осложнений (цитопения или уменьшение числа белых кровяных клеток, красных кровяных клеток, либо тромбоцитов) из-за возможного генетического дефекта (частичный дефицит тиопуринометилтрансферазы (ТМТ), также известный как генетический полиморфизм). Можно протестировать возможность развития этого эффекта у ребенка перед началом лечения и контролировать число клеток крови через 7 – 10 дней после лечения, а затем с регулярными интервалами: ежемесячно или раз в два месяца.

Долгосрочное применение азатиоприна теоретически может привести к повышению риска развития рака, но до сих пор убедительных доказательств такой связи не получено. Как и в случае других иммунодепрессантов, лечение этим препаратом подвергает пациента повышенному риску инфекции. У

больных, получавших азатиоприн, особенно повышена частота опоясывающего герпеса.

5.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Ювенильная системная красная волчанка.

Некоторые формы системного васкулита у детей.

6. Циклофосфамид

6.1 Описание

Циклофосфамид является иммуносупрессивным лекарством, которое уменьшает воспаление и подавляет иммунную систему. Механизм действия препарата связан с вмешательством в процесс деления клеток. Он изменяет синтез ДНК и, следовательно, особенно активен в клетках, которые усиленно пролиферируют (клеткам для воспроизводства необходимо синтезировать новую ДНК): в клетках крови, волос и слизистой оболочки кишечника. Циклофосфамид особенно воздействует на белые клетки крови, известные как лимфоциты. Именно изменением их функции и числа и объясняется подавление иммунного ответа. Циклофосфамид был впервые использован в терапевтических целях для лечения некоторых форм рака. При лечении ревматических заболеваний, в ходе которого препарат используется непостоянно, отмечается меньше побочных эффектов, чем у больных раком.

6.2 Дозировка/способы введения

Циклофосфамид вводят перорально (1-2 мг на кг в сутки), а чаще – внутривенно (обычно ежемесячно методом пульс-терапии в дозе 0,5-1,0 г на квадратный метр в течение 6 месяцев, а затем 2 курса пульс-терапии каждые 3 месяца или как вариант – курсами пульс-терапии по 500 мг на квадратный метр каждые 2 недели – в общей сложности 6 инфузий).

6.3 Побочные эффекты

Циклофосфамид – это препарат, который значительно снижает иммунитет и имеет ряд побочных эффектов, требующих тщательного лабораторного мониторинга. Наиболее распространенными являются тошнота и рвота. Отмечается преходящее истончение волос.

Может происходить чрезмерное снижение числа циркулирующих лейкоцитов или тромбоцитов. Вследствие этого может потребоваться корректировка дозы или временная отмена препарата.

Возможны изменения со стороны мочевого пузыря (кровь в моче), однако этот побочный эффект наблюдается гораздо чаще при ежедневном пероральном приеме препарата, чем при ежемесячных внутривенных инъекциях. Обильное питье воды помогает избежать эту проблему. После внутривенной инфузии, как правило, необходимо выпивать большие объемы жидкости, чтобы вымыть циклофосфамид из организма. При долгосрочном лечении имеется риск нарушения детородной функции и увеличения частоты развития рака; риск этих осложнений зависит от суммарной дозы препарата, принятого пациентом в течение многих лет.

Циклофосфамид снижает иммунную защиту и, следовательно, увеличивает риск инфекций, в особенности, если его принимают в сочетании с другими препаратами, которые влияют на иммунитет, такими как кортикостероиды в высоких дозах.

6.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Ювенильная системная красная волчанка.

Некоторые формы системного васкулита у детей.

7. Метотрексат

7.1 Описание

Метотрексат – препарат, который применяется у детей, страдающих от целого ряда различных ревматических заболеваний в течение многих лет. Первоначально он был

разработан в качестве лекарства против рака, поскольку он способен замедлять скорость деления клеток (пролиферации). Однако этот эффект имеет значение только в случае применения достаточно высоких доз. При ревматических болезнях метотрексат применяется прерывисто в низких дозах. При таком режиме метотрексат оказывает противовоспалительный эффект через другие механизмы. При использовании таких малых доз большинство побочных эффектов, наблюдающихся при больших дозах, либо не развиваются, либо их легко контролировать и купировать.

7.2 Дозировка/способы введения

Метотрексат выпускается в двух основных формах: таблетки и жидкость для инъекций. Препарат вводят только один раз в неделю, в один и тот же день недели. Обычная доза составляет 10-15 мг на квадратный метр в неделю (обычно максимум 20 мг в неделю). Добавление фолиевой или фолиновой кислоты через 24 часа после введения метотрексата снижает частоту некоторых побочных эффектов.

Путь введения, а также доза выбираются врачом в зависимости от состояния конкретного пациента.

Таблетки лучше всасываются при приеме до еды и предпочтительно с водой. Инъекции могут вводиться непосредственно под кожу, аналогично инъекциям инсулина для лечения диабета, но этот препарат можно также вводить в мышцу или – в очень редких случаях – в вену.

Инъекции имеют преимущество лучшего всасывания и обычно реже вызывают расстройство желудка. Лечение метотрексатом, как правило, носит долгосрочный характер и может длиться до нескольких лет. Большинство врачей рекомендует продолжать лечение в течение по крайней мере 6-12 месяцев после того, как будет достигнут контроль над заболеванием (ремиссия).

7.3 Побочные эффекты

У большинства детей, получающих метотрексат, побочных эффектов очень мало. Они включают тошноту и расстройство желудка. Для уменьшения выраженности этих побочных эффектов

препарат принимают на ночь. Для их предотвращения часто назначают витамин, который называется «фолиевая кислота». Иногда до и после приема метотрексата используют противорвотные лекарства и/или заменяют его пероральный прием на инъекции. Другие побочные эффекты включают язвы во рту и – реже – кожную сыпь. Кашель и проблемы с дыханием можно отнести к редким побочным эффектам метотрексата у детей. Нежелательное явление в виде изменения числа клеток крови, если и присутствует, то, как правило, выражено минимально. Повреждение печени (фиброз печени) при длительном применении метотрексата очень редко встречается у детей ввиду отсутствия других факторов (токсичных для печени), таких как употребление алкоголя.

Терапия метотрексатом, как правило, прерывается при повышении уровня активности печеночных ферментов и возобновляется, когда они приходят в норму. Поэтому во время лечения метотрексатом необходимы регулярные анализы крови. Риск инфекций у детей, получающих метотрексат, как правило, не увеличивается.

Если ваш ребенок – подросток, могут оказаться важными и некоторые другие соображения. Потребления алкоголя необходимо строго избегать, так как это может увеличить токсичное воздействие метотрексата на печень. Метотрексат может нанести вред нерожденному ребенку, поэтому очень важно применять контрацептивы, когда молодой человек или девушка начинает вести половую жизнь.

7.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Ювенильный идиопатический артрит.

Ювенильный дерматомиозит.

Ювенильная системная красная волчанка.

Очаговая склеродермия.

8. Лефлуноמיד

8.1 Описание

Лефлуноמיד является альтернативой для пациентов, у которых

метотрексат не эффективен или которые его не переносят. Однако опыт применения этого препарата у детей, артритом, по-прежнему ограничен, и препарат не одобрен регулирующими органами для применения при ЮИА.

8.2 Дозировка/способы введения

Дети с массой тела менее 20 кг получают 100 мг лефлуномида перорально в один день, после чего – поддерживающую дозу 10 мг через день. Дети с массой тела от 20 до 40 кг получают 100 мг лефлуномида в течение двух дней, после чего – поддерживающую дозу 10 мг в день. Дети с массой тела более 40 кг получают 100 мг лефлуномида в течение трех дней, после чего – поддерживающую дозу 20 мг в день.

Поскольку лефлуномид обладает тератогенным эффектом (может вызвать пороки развития у плода), молодые женщины, обладающие детородным потенциалом, должны иметь отрицательный результат теста на беременность перед началом приема этого лекарства и обязаны применять соответствующие средства контрацепции.

8.3 Побочные эффекты

Основными побочными эффектами являются диарея, тошнота, рвота. В случае токсичности необходимо лечение холестирамином под наблюдением врача.

8.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Ювенильный идиопатический артрит (препарат не одобрен для применения при ювенильном идиопатическом артрите).

9. Гидроксихлорохин

9.1 Описание

Гидроксихлорохин первоначально использовался для лечения малярии. Было показано, что он препятствует ряду процессов,

связанных с воспалением.

9.2 Дозировка/способы введения

Препарат принимают один раз в день в форме таблеток, до 7 мг на кг в день, с едой или со стаканом молока.

9.3 Побочные эффекты

Гидроксихлорохин обычно хорошо переносится. Возможна желудочно-кишечная непереносимость, в основном в виде тошноты, но не в тяжелой форме. Основную озабоченность вызывает токсичность для глаз. Гидроксихлорохин накапливается в части глаза, называемой сетчаткой, и сохраняется в течение длительного периода времени после того, как его прием прекращается.

Эти изменения являются редкими, но могут привести к слепоте даже после того, как применение препарата было прекращено. Однако эта проблема со стороны глаз является крайне редкой при низких дозах, используемых в настоящее время.

Раннее выявление этого осложнения предотвращает потерю зрения после прекращения лечения; в связи с этим показан периодический осмотр окулистом, хотя вопрос о необходимости и частоте этих осмотров в случае применения гидроксихлорохина в низких дозах, как это практикуется при ревматических заболеваниях, остается спорным.

9.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Ювенильный дерматомиозит

Ювенильная системная красная волчанка

10. Сульфасалазин

10.1 Описание

Сульфасалазин был получен путем комбинации антибактериального препарата и противовоспалительного

препарата. Он был задуман много лет назад, когда считалось, что ревматоидный артрит у взрослых является инфекционным заболеванием. Несмотря на то, что основание для его использования впоследствии оказалось ошибочным, было показано, что сульфасалазин эффективен при некоторых формах артрита, а также при заболеваниях, характеризующихся хроническим воспалением кишечника.

10.2 Дозировка/способы введения

Сульфасалазин вводят перорально в дозе 50 мг на кг в день, максимум до 2 г в день.

10.3 Побочные эффекты

Побочные эффекты нередки и требуют периодического контроля анализов крови. Они включают желудочно-кишечные проблемы (анорексия, тошнота, рвота и диарея), аллергию, сопровождающуюся кожной сыпью, токсическое влияние на печень (повышение активности трансаминаз), снижение числа циркулирующих клеток крови и снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Этот препарат никогда нельзя давать больным с системным ЮИА или ЮСКВ, потому что это может вызвать серьезное обострение заболевания или развитие синдрома активации макрофагов.

10.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Ювенильный идиопатический артрит (в основном ЮИА, связанный с энтезитом).

11. Колхицин

11.1 Описание

Колхицин был известен в течение многих столетий. Этот препарат получают из высушенных семян *Colchicum* (безвременника), относящегося к роду цветковых растений семейства лилейных. Он

подавляет функцию и число белых клеток крови, тем самым блокируя воспаление.

11.2 Дозировка/способы введения

Препарат принимают перорально, обычно до 1-1,5 мг в сутки. В некоторых случаях могут потребоваться более высокие дозы (2 или 2,5 мг в день). Очень редко (при резистентности) препарат вводят внутривенно.

11.3 Побочные эффекты

Большинство побочных эффектов связаны с желудочно-кишечным трактом. Диарею, тошноту, рвоту и боль в животе иногда удается смягчить применением безлактозной диеты. Эти побочные эффекты обычно купируются при временном снижении дозы.

После исчезновения побочных эффектов можно попытаться постепенно увеличить дозу препарата до исходного уровня.

Возможно уменьшение числа клеток крови; поэтому необходимо периодически контролировать формулу крови.

Мышечная слабость (миопатия) может наблюдаться у пациентов с нарушением функции почек и/или печени. После отмены препарата все симптомы быстро купируются.

Другим редким побочным эффектом является нарушение функции периферических нервов (невропатия), и в этих редких случаях восстановление бывает медленным. Изредка может наблюдаться сыпь и алопеция.

Прием большого количества препарата может сопровождаться выраженной интоксикацией. Лечение интоксикации, вызванной колхицином, требует медицинского вмешательства. Как правило, наблюдается постепенное восстановление, но иногда передозировка может привести к летальному исходу. Родители должны быть очень осторожны. Необходимо позаботиться о том, чтобы препарат находился в недоступном для детей месте.

Лечение колхицином семейной средиземноморской лихорадки после консультации с гинекологом может продолжаться на протяжении всей беременности.

11.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Семейная средиземноморская лихорадка.

Некоторые другие аутовоспалительные заболевания, включая рецидивирующий перикардит.

12. Микофенолата мофетил

12.1 Описание

При некоторых детских ревматических заболеваниях чрезмерно активируются некоторые компоненты иммунной системы. Микофенолата мофетил подавляет пролиферацию В- и Т-лимфоцитов (это специфические типы белых кровяных клеток); другими словами, препарат снижает скорость развития некоторых иммуноактивных клеток. Следовательно, эффективность микофенолата мофетила связана с этим подавлением пролиферации лимфоцитов и наступает спустя несколько недель.

12.2 Дозировка/способы введения

Препарат можно давать в виде таблеток или порошка для приготовления раствора от 1 до 3 г в день. Микофенолата мофетил рекомендуется принимать между приемами пищи, поскольку потребление пищи может уменьшить всасывание этого вещества в желудочно-кишечном тракте. Если прием дозы пропущен, пациент не должен принимать двойную дозу в следующий раз. Препарат следует хранить в оригинальной плотно закрытой упаковке. В идеале, концентрацию препарата следует определять путем анализа нескольких образцов крови, взятых в один и тот же день в разные моменты времени. Это позволяет надлежащим образом откорректировать дозы для каждого пациента.

12.3 Побочные эффекты

Наиболее распространенным побочным эффектом является желудочно-кишечный дискомфорт, который наблюдается в 10-30% случаев, особенно в начале лечения. Возможна диарея, тошнота, рвота или запор. Если эти побочные эффекты сохраняются, можно

снизить дозу или рассмотреть вопрос о переходе на аналогичный препарат (майфортик). Препарат может привести к снижению содержания белых кровяных клеток и/или тромбоцитов; следовательно, их уровень необходимо контролировать ежемесячно. В случае снижения содержания белых кровяных клеток и/или тромбоцитов введение препарата необходимо временно приостановить.

Препарат может вызывать повышенный риск инфекций.

Препараты, которые подавляют иммунную систему, могут вызывать аномальную реакцию на живую вакцину. Поэтому рекомендуется воздержаться от выполнения вашему ребенку прививок живыми вакцинами, такими как вакцина против кори.

Перед вакцинацией и перед поездкой за границу проконсультируйтесь с врачом. Во время терапии микофенолата мофетилом следует избегать беременности.

Для выявления и реагирования на возможные побочные эффекты необходимы рутинные клинические обследования (ежемесячно) и анализы крови и мочи.

12.4 Основные показания для лечения ревматических заболеваний у детей

Ювенильная системная красная волчанка.

13. Биологические препараты

Новые перспективы открылись в последние несколько лет с внедрением в терапевтическую практику лекарственных средств, известных как биологические препараты. Врачи используют этот термин для обозначения препаратов, производимых с помощью биологической инженерии, которые, в отличие от