

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель  
министра здравоохранения



В.В. Колбанов

30 сентября 2003 г.

Регистрационный № 112-0903

**ПРИМЕНЕНИЕ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Инструкция по применению

**Учреждение-разработчик:** Белорусский государственный медицинский университет

**Авторы:** канд. мед. наук, доц. М.К. Кевра, д-р мед. наук, проф.  
Б.В. Дубовик, д-р мед. наук, проф. Н.Ф. Сорока

## **ВВЕДЕНИЕ**

Ревматоидный артрит является широко распространенным и прогностически неблагоприятным хроническим системным воспалительным заболеванием с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита. Для него характерно поражение синовиальной оболочки суставов, ее гиперплазия и быстрое увеличение объема синовиальной ткани (паннус), сопровождающееся прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани. Основными симптомами заболевания являются боли в суставах (обычно симметричных), нарушение их функции, наличие «утренней скованности».

Согласно литературным данным, ревматоидным артритом страдает около 1% населения земного шара. У женщин заболевание встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Болезнь может начинаться в любом возрасте, однако наиболее часто она поражает людей трудоспособного возраста.

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Хотя этиология ревматоидного артрита не установлена, основные механизмы его патогенеза на сегодня изучены достаточно глубоко. Ревматоидный артрит относят к группе аутоиммунных заболеваний. Полагают, что пусковым антигеном в развитии болезни является гипотетический артритогенный пептид, активирующий иммунокомпетентные клетки, продуцирующие большое количество цитокинов, которые обладают плеiotропной активностью. В настоящее время важная роль в патогенезе заболевания придается дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Установлено, что при ревматоидном артрите в тканях суставов продуцируется избыточное количество провоспалительных цитокинов макрофагального происхождения (альфа-фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, грануломоноцитарный колониестимулирующий фактор) при минимальной выработке Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФ- $\gamma$ ). Согласно современным представлениям, именно цитотоксическими эффектами провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО, обусловлены

основные проявления заболевания, в том числе хронический синовит, а также деструктивные поражения хряща и кости. ФНО обладает широким спектром провоспалительных эффектов, подавляющее большинство из которых могут иметь фундаментальное значение в патогенезе ревматоидного артрита. Биологическая активность ФНО опосредуется связыванием со специфическими рецепторами, экспрессированными на различных клетках, в том числе на нейтрофильных лейкоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, кератиноцитах и др. ФНО запускает активацию факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1, JNK и др.), которые регулируют активность генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, и индуцируют программированную гибель клеток (апоптоз).

С помощью разнообразных методологических подходов, включающих использование соответствующих ДНК-зондов, позволяющих оценивать экспрессию иРНК цитокинов, было показано, что ФНО активно синтезируется клетками синовиоциты. При этом основным источником цитокинов в синовиальной мембране являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Примечательно, что ФНО вырабатывается так называемыми палисадными клетками, локализованными в избыточных количествах между паннусом и суставным хрящом, то есть в той зоне, с которой начинается деструкция хрящевой и костной ткани. При введении ФНО в полость сустава у экспериментальных животных развивается транзиторный синовит с лейкоцитарной инфильтрацией синовиальной оболочки вследствие того, что цитокин способен индуцировать экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, ELAM-1 и V-CAM) на мембранах эндотелиальных клеток сосудов, активировать синтез хемотаксических факторов (ИЛ-8).

В синовиальной ткани, синовиальной жидкости и в сыворотке больных ревматоидным артритом обнаружено увеличение концентрации ФНО, а также его маркера — растворимых ФНО-рецепторов, выполняющих не только роль антагониста цитокина, но и его «депо» в организме человека.

ФНО стимулирует продукцию других цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита. Так, совместно с ИЛ-1 $\beta$  он

индуцирует экспрессию генов и активирует синтез лейкоцитарного хемотаксического фактора, колониестимулирующих факторов и ИЛ-6, содержание которого в крови тесно коррелирует с клиническими и лабораторными параметрами воспалительного процесса.

Полагают, что ФНО и другие провоспалительные цитокины являются основными факторами трансформации острого иммунного воспаления, свойственного ранней стадии ревматоидного артрита, в хроническое с развитием паннуса и невозможным разрушением суставных структур. Вполне закономерно, что макрофагальные клетки и продуцируемый ими ФНО привлекают пристальное внимание исследователей как возможные объекты лекарственного воздействия, поскольку путем ингибирования синтеза или инактивации провоспалительных цитокинов можно блокировать или существенно затормозить развитие патологического процесса.

## **ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Лечение ревматоидного артрита преследует две основные цели: во-первых, уменьшение боли, клинических признаков воспаления, утренней скованности и улучшение или восстановление нарушенных функций опорно-двигательного аппарата; во-вторых, замедление и, в теории, прекращение воспалительного процесса с целью предотвращения развития деструктивных изменений в суставах.

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита применяют две основные группы лекарственных средств: противовоспалительные и так называемые базисные лекарственные препараты. Группа противовоспалительных препаратов представлена нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и глюкокортикостероидными гормонами (ГКС). К базисным препаратам, которые еще именуются медленно действующими или болезнь-модифицирующими (по англоязычной терминологии) средствами, отнесены препараты золота, D-пенициламин, иммунодепрессанты, аминохинолоновые препараты, сульфасалазин, лефлуномид.

Основными лекарственными средствами для терапии ревматоидного артрита являются НПВС, с которых обычно и начинают лечение. Выраженный противовоспалительный эффект дают и ГКС, на которые вначале возлагали большие надежды. Однако огромное

количество побочных эффектов, которые возникают при длительном применении препаратов этой группы, ограничивает их применение. Они назначаются при наличии высокой активности заболевания и выраженных системных проявлениях. В тех случаях, когда выявляются признаки агрессивного течения заболевания (рентгенологические изменения в суставах), назначают базисные препараты, которые способны повлиять на течение заболевания и замедлить его прогрессирование. Эффект большинства из них развивается через 2–4 мес. после начала лечения. Все медленно действующие препараты довольно токсичны и часто вызывают побочные эффекты, которые вынуждают прекращать лечение и назначать другой препарат. В настоящее время в нашей стране внедряется новый препарат для базисной терапии — лефлуномид, который продемонстрировал быстрое начало действия, высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности.

Несмотря на огромное количество научных исследований, посвященных терапии ревматоидного артрита, успехи современной медицины в лечении больных с указанной патологией относительно не велики. Для большинства специалистов оказались неожиданными результаты статистических исследований, свидетельствующие о том, что, несмотря на субъективное и объективное улучшение состояния больных под влиянием проводимой фармакотерапии, конечные результаты лечения ревматоидного артрита оказались явно неудовлетворительными. Применяемые в настоящее время противоревматические средства улучшают в основном качество жизни пациентов, однако они не способны воздействовать на прогрессирование деструктивных изменений в суставах и на нарастание функциональных нарушений. Современные противоревматические средства не увеличивают продолжительность жизни пациентов и не препятствуют раннему выходу их на инвалидность. Несмотря на проводимое лечение, только у 10% больных имеет место доброкачественное течение ревматоидного артрита с редкими обострениями. У 65–70% пациентов заболевание характеризуется хотя и медленным, но неуклонным прогрессированием с частыми обострениями и неполными ремиссиями, а у остальных развивается «злокачественный» вариант течения с множественным пора-

жением суставов, резистентностью к проводимой фармакотерапии и тяжелыми, потенциально смертельными нарушениями функции внутренних органов.

По результатам ретроспективных исследований, выживаемость пациентов с тяжелыми формами ревматоидного артрита такая же, как и при сахарном диабете I типа, лимфогрануломатозе III–IV стадии или атеросклеротическом поражении трех коронарных артерий. В течение пяти лет 50% больных ревматоидным артритом становятся инвалидами, а 10% — в течение первых двух лет болезни. Средняя продолжительность жизни больных с указанной патологией уменьшается на 7 лет у мужчин и на 3 года у женщин. Установлено, что через 20 лет от начала заболевания умирают 30–40% больных ревматоидным артритом.

Одна из наиболее широко применяемых групп противоревматических средств — НПВС. По данным статистики, их ежегодно применяет более 300 млн человек. НПВС обладают уникальным сочетанием обезболивающих, противовоспалительных и жаропонижающих свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, характерных для ревматоидного артрита. Несмотря на многолетнюю историю использования НПВС в лечении ревматоидного артрита, выбор конкретного препарата для индивидуальной терапии проводится эмпирически. Все НПВС обладают сходным спектром фармакологических эффектов, а индивидуальная ответная реакция пациента на конкретный препарат может колебаться в значительных пределах. Поэтому врач должен подбирать препарат не только с учетом его клинико-фармакологических характеристик (в том числе и побочных эффектов), характера патологического процесса, но и индивидуальных особенностей больного. Полагают, что для достоверного вывода об эффективности и безопасности конкретного препарата, его следует назначать пациентам не менее 2–4 недель в оптимальной терапевтической дозировке. НПВС удобны в применении и могут использоваться как для кратковременного употребления с целью снятия болей в суставах, так и для длительного лечения на протяжении многих месяцев. Стремление улучшить качество жизни больных с хроническими заболеваниями оправдывает иногда и пожизненное назначение НПВС.

## **Осложнения лекарственной терапии НПВС**

При длительном приеме НПВС у больных довольно часто развиваются побочные эффекты, лимитирующие возможность их дальнейшего применения. По количеству нежелательных реакций НПВС занимают ведущее место среди остальных фармакотерапевтических групп и в этом плане давно разделяют первенство с антибиотиками. НПВС вызывают поражения желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, кроветворения, почек и печени, а также аллергические реакции.

### ***НПВС-гастропатия***

Наиболее частым и опасным осложнением НПВС-терапии является лекарственная гастропатия — повреждения слизистой оболочки желудка (геморрагии, эрозии и язвы), принципиально отличающиеся от пептических язв, поскольку в их развитии соляная кислота как фактор агрессии не принимает существенного участия. Из-за широкого применения НПВС в клинической практике лекарственная гастропатия представляют собой серьезную медико-социальную проблему, так как она не только отягощает течение основного заболевания, повышает расходы на лечение, но и в ряде случаев создает угрозу для жизни больных.

Частота распространения НПВС-гастропатии, по данным разных авторов, колеблется от 26 до 70%, и ее возникновение нередко является причиной отмены препарата. При НПВС-гастропатии происходит поражение преимущественно антрального отдела желудка (эритема слизистой оболочки, кровоизлияния, эрозии, язвы). Характерно, что у пациентов, которым проводится лечение НПВС, в 10 раз чаще выявляются поражения слизистой оболочки желудка, чем двенадцатиперстной кишки. Повреждения слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника развиваются значительно реже. Согласно эпидемиологическим данным, гастродуоденальные язвы возникают у 20–25% больных, длительно принимающих НПВС, а эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки — более чем у 50% пациентов. Риск развития поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта является наиболее высоким в первые 30 дней лечения, но он может сохраняться в течение нескольких месяцев после прекращения терапии НПВС.

Полных данных о распространении НПВС-гастропатии в Республике Беларусь нет. Об актуальности этой проблемы свидетельствуют исследования G. Singh и соавт., которые показали, что в 1991 г. в США было зарегистрировано 7 600, а в Великобритании 1 700 смертей, наступивших вследствие кровотечений и перфораций стенки желудка и кишечника, вызванных систематическим приемом НПВС. В США расходы на лечение НПВС-гастропатии и ее осложнений превышают 4 млрд долларов в год.

### ***Факторы риска развития НПВС-гастропатии***

Установлено, что НПВС-гастропатия чаще возникает при наличии у пациентов определенных факторов риска: пожилой возраст пациентов, доза и длительность приема препарата, наличие заболеваний желудка в анамнезе, одновременный прием ГКС, курение, злоупотребление алкоголем. У больных ревматоидным артритом риск госпитализации по поводу желудочно-кишечной патологии, обусловленной приемом НПВС, в 2,5–5,5 раз выше, чем в общей популяции. Для практических врачей весьма важно знать, что надежные предвестники НПВС-гастропатии отсутствуют (у 80% больных серьезные осложнения возникали без предшествующих симптомов). Риск развития эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта зависит и от выбора конкретного препарата для лечения. По данным различных авторов, наиболее часто серьезные поражения желудочно-кишечного тракта вызывают пироксикам, индометацин и напроксен (коэффициенты риска соответственно 13,7–18,0, 6,3–11,3 и 3,1–9,1). Реже лекарственные гастропатии возникают у пациентов, которые лечились диклофенаком и ибупрофеном (коэффициенты риска 3,2–3,9 и 2,0–2,9). Характерно, что при увеличении дозировки препаратов индивидуальные различия в частоте развития побочных эффектов нивелируются.

### ***Механизмы развития НПВС-гастропатии***

Несмотря на интенсивное изучение НПВС-гастропатии, патогенез этого осложнения окончательно не установлен. Первоначально полагали, что поражение слизистой оболочки может быть обусловлено непосредственным действием НПВС на эпителиальные клетки. Позже было установлено, что гастропатия является результатом не местного, а системного действия НПВС. В



настоящее время важное значение в развитии гастропатии придается способности НПВС ингибировать активность циклооксигеназы (ЦОГ), участвующей в цикле превращений арахидоновой кислоты в организме. Показано, что блокада активности ключевого бифункционального фермента, обеспечивающего образование простагландинов, обуславливает не только основные фармакологические, но и побочные эффекты НПВС. В 1992 г. было установлено, что имеются две изоформы ЦОГ: конститутивная — ЦОГ-1, определяемая на постоянном уровне в большинстве клеток, включая эпителиоциты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и тромбоциты, которая участвует в регуляции нормальных физиологических функций организма, а также индуцибельная — ЦОГ-2, продуцируемая под влиянием провоспалительных стимулов (ФНО и другие цитокины). Показано, что противовоспалительная активность традиционных НПВС обусловлена ингибцией ЦОГ-2, а побочное действие их связано с угнетением активности ЦОГ-1 в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, где нарушается образование простагландина E<sub>2</sub>, предохраняющего эпителиальный покров от изъязвления.

Однако постепенно стали накапливаться факты, свидетельствующие о том, что в патогенезе НПВС-гастропатии могут быть задействованы и другие механизмы. Установлено, что противовоспалительная, анальгетическая и жаропонижающая, а также ulcerогенная активность НПВС не всегда коррелирует с их способностью ингибировать синтез простагландинов. Имеются данные, что, по-видимому, ингибция ЦОГ-1 не является провоцирующим моментом ulcerации слизистой оболочки, а обуславливает главным образом поддержание патологического состояния. Более того, выяснено, что активность ЦОГ-1 уже нормализуется в период формирования язв. Даже при подавлении активности ЦОГ-1 на 95% не всегда отмечается изъязвление слизистой оболочки желудка и кишечника. Уже через 5–19 мин после приема аспирина может появиться раздражение слизистой желудка, а это слишком короткое время для возникновения повреждающего действия в результате блокады синтеза простагландинов. Поэтому для обеспечения эффективной профилактики повреждения желудочно-кишечного

тракта следует выявлять и другие механизмы, разрабатывать возможные «непростагландиновые» подходы.

На основании сопоставления механизмов повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и спектра биологической активности ФНО было высказано предположение о возможном участии его в патогенезе НПВС-гастропатии (Кевра М.К., Дубовик Б.В., 1993). Известно, что ФНО не только повышает проницаемость сосудов, усиливает хемотаксис и миграцию полиморфно-ядерных лейкоцитов в очаг воспаления, стимулирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и нейтрофилах, но и активирует ферментативную активность последних (повышает продукцию протеиназ, фосфатаз, пероксидаз и др.), индуцирует «респираторный взрыв» и вызывает генерацию активных форм кислорода (супероксидный радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород, хлорноватистая кислота, перекисные радикалы и др.), которые в итоге оказывают цитотоксический эффект. Экспериментальная проверка этой идеи показала, что предварительное введение крысам моноклональных антител к ФНО перед назначением диклофенака защищает слизистую оболочку желудка от изъязвлений.

### ***Лечение и профилактика НПВС-гастропатии***

При появлении у больных ревматоидным артритом, принимающих НПВС, симптомов гастропатии возможны четыре варианта действий лечащего врача: отмена препарата, уменьшение его дозы, замена другим препаратом или добавление противоязвенного средства и продолжение лечения. Выбор тактики ведения больного зависит от конкретной клинической ситуации.

В последнее время для замены НПВС, вызвавшего поражения желудочно-кишечного тракта, у больных ревматоидным артритом чаще всего применяют ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам (15 мг/сут), нимесулид (200 мг/сут) и целекоксиб (200 мг/сут). По эффективности они существенно не отличаются от классических НПВС, однако обладают минимальным повреждающим действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Их недостатки — относительно высокая стоимость, а также «ускользание» селективного действия на ЦОГ-2 и развитие гастропатии у пациентов, полу-

чавших высокие дозы препаратов (при лечении резистентных форм ревматоидного артрита).

Нередко в практике врача-ревматолога возникают ситуации, когда больному с проявлениями гастропатии по каким-либо причинам невозможно отменить назначенный препарат. Таким пациентам дополнительно проводят противоязвенную терапию. Следует иметь в виду, что сроки заживления язв и эрозий слизистой оболочки в этих случаях значительно увеличиваются.

Наиболее эффективными средствами для лечения НПВС-гастропатии являются блокаторы протонного насоса: омепразол (20 мг/сут), лансопразол (40 мг/сут), пантопразол (40 мг/сут). При медленном заживлении язв дозы препаратов могут быть удвоены.

Меньшую эффективность в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, вызванных НПВС, проявляют синтетический аналог простагландина E мисопростол (200 мкг 4 раза в сутки), а также H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы ранитидин (150–300 мг 2 раза в сутки) и фамотидин (20–40 мг 2 раза в сутки).

Применение сукральфата и коллоидных препаратов висмута для лечения НПВС-гастропатии оказалось недостаточно эффективным.

С целью предупреждения развития НПВС-гастропатии перед назначением лечения больным ревматоидным артритом следует провести тщательный анализ показаний и противопоказаний к назначению противовоспалительных препаратов. Особое внимание следует обратить на наличие у пациентов факторов риска развития гастропатии и постараться по возможности их избежать.

Несмотря на то, что во многих клинических руководствах для профилактики НПВС-гастропатии рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминорецепторов, мы считаем, что такие рекомендации уместны только при кратковременном назначении противовоспалительных препаратов. У больных ревматоидным артритом, вынужденных принимать НПВС длительно (нередко пожизненно), постоянный прием средств, угнетающих секрецию желудочного сока, может вызвать очень серьезные мало предсказуемые последствия.

При непродолжительном назначении НПВС у лиц с определенными факторами риска (например, у пациентов с язвенной болезнью)

нию в анамнезе) оправдано применение мисопростола. Однако и этот препарат не может использоваться для длительной гастропротекции, поскольку он очень дорог и не лишен побочных эффектов (тошнота, боли в желудке, диарея). Кроме того, неизвестны отдаленные последствия его применения, так как клинические испытания гастропротекторного действия препарата проводились на протяжении относительно небольшого срока.

Коллоидные препараты висмута и сукральфат оказались неэффективными для профилактики НПВС-гастропатии.

Контролируемые клинические испытания показали, что изменение лекарственной формы препарата (например, использование быстрорастворимых форм, а также таблеток или капсул с энтеральным покрытием), способа введения (парентерально, ректально) или времени приема (после еды) существенно не уменьшает риск возникновения НПВС-гастропатии.

## **АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Несмотря на определенные успехи медицинской науки в лечении ревматоидного артрита, имеется еще ряд нерешенных проблем. Прежде всего неясно как лечить больных ревматоидным артритом, резистентных к действию противовоспалительных средств. Дальнейшее наращивание дозы противовоспалительных препаратов чревато развитием побочных эффектов и прежде всего лекарственной гастропатии, о которой упоминалось ранее. Появившиеся относительно недавно ингибиторы ЦОГ-2, на которые возлагали много надежд, не решили эту проблему, поскольку по лечебной эффективности они не превосходят классические НПВС, а при увеличении дозы препараты теряют селективность действия и блокируют активность ЦОГ-1, что приводит к поражению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Выход из сложившейся ситуации был найден в назначении комбинации НПВС с пентоксифиллином, который обладает способностью потенцировать противовоспалительное и анальгетическое действие препаратов указанной группы, а также уменьшать частоту развития лекарственной гастропатии.

В конце 80-х гг. было обнаружено, что пентоксифиллин обладает способностью блокировать продукцию одного из основных провоспалительных цитокинов — ФНО, который, как указывалось выше, участвует в патогенезе ревматоидного артрита и НПВС-гастропатии.

Пентоксифиллин применяется в медицинской практике около 30 лет, и зарекомендовал себя как эффективный и безопасный в применении гемореологический препарат. Однако на самом же деле пентоксифиллин обладает значительно более широким спектром фармакологической активности. Многие фармакологические эффекты пентоксифиллина оказались востребованными при лечении ревматоидного артрита. Он повышает эластичность клеточной мембраны эритроцитов, ингибирует их агрегацию и облегчает проникновение во внесосудистое русло, что способствует улучшению оксигенации тканей.

Пентоксифиллин уменьшает адгезию и агрегацию лейкоцитов, блокирует их активацию, угнетает продукцию реактивных форм кислорода, а также высвобождение гидролитических лизосомальных ферментов и эластазы, обладающих повреждающим действием.

Пентоксифиллин обладает эндотелийпротекторными свойствами. Он защищает эпителиальные клетки от повреждающего действия активированных нейтрофильных лейкоцитов и усиливает противовоспалительное действие аденозина, простаглицина и простагландинов путем синергетического воздействия на уровень цАМФ. В последние годы у пентоксифиллина выявлена выраженная антиоксидантная активность.

Для изучения эффективности и безопасности применения комбинации НПВС с пентоксифиллином в лечении больных ревматоидным артритом были проведены клинические испытания, в которых участвовали 120 пациентов. В качестве противовоспалительных и анальгетических средств 42 пациентам назначали индометацин (50 мг 3 раза в день), 38 — диклофенак (50 мг 3 раза в день) и 40 — напроксен (500 мг 2 раза в день) после еды. С целью профилактики НПВС-гастропатии половина пациентов (60 человек) получали дополнительно пентоксифиллин, который назначали внутрь в таблетках по 100 мг 3 раза в день.

Установлено, что индометацин, диклофенак и напроксен при десятидневном применении вызывали довольно часто (суммарно у 31,6% больных) поражения желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся диспепсическими расстройствами, болями в животе, появлением «скрытой крови» в кале, изъязвлениями слизистой оболочки и гастро-интестинальными кровотечениями. Профилактическое назначение пентоксифиллина в сочетании с указанными противоревматическими препаратами уменьшало частоту (на 52,5%) и степень выраженности повреждающего действия НПВС на желудочно-кишечный тракт. Только у 9 (15%) пациентов выявлялась НПВС-гастропатия легкой степени, которая проявлялась нарушением аппетита, тошнотой, эпигастральным дискомфортом, нерезко выраженными болями в животе. У больных, получавших пентоксифиллин с профилактической целью, не зарегистрировано желудочно-кишечных кровотечений, изъязвлений слизистой оболочки и наличия «скрытой крови» в кале.

#### **Фармакоэкономическая оценка эффективности лечения**

С помощью метода минимизации затрат была проведена фармакоэкономическая оценка эффективности лечения ревматоидного артрита и лекарственной профилактики НПВС-гастропатии с помощью ингибитора продукции ФНО — пентоксифиллина. Учитывались расходы на закупку лекарственных препаратов, клинико-лабораторное обследование и на лечение больных с проявлениями НПВС-гастропатии. Установлено, что общая стоимость лечения больных, получавших монотерапию НПВС, была на 4 467 500 руб. выше, чем в подгруппах пациентов, которым проводили сочетанную терапию, и в 5,3 раза превышала расходы на закупку пентоксифиллина.

При оценке результатов лечения всегда очень важно было установить не только то, что больной жив, но и то, как он живет, то есть каково качество жизни его после проведенной терапии. Результаты сравнительной интегральной оценки общего состояния больных по шкале C.G. Zudbrod et al. (1960) свидетельствуют, что проведенное лечение способствовало улучшению качества жизни пациентов. В то же время у пациентов, получавших комбинированную терапию НПВС с добавлением пентоксифиллина, качество жизни было

значительно выше, чем у больных ревматоидным артритом, которых лечили индометацином, диклофенаком и напроксеном.

Таким образом, для лечения ревматоидного артрита, резистентного к действию противоревматических препаратов, с целью потенцирования лечебного эффекта и профилактики развития лекарственной гастропатии целесообразно назначать комбинацию классических НПВС в общепринятых дозах с пентоксифиллином (таблетки по 100 мг 3 раза в день). Дополнительное назначение пентоксифиллина не только повышает эффективность и безопасность применения НПВС, но и более эффективно улучшает качество жизни пациентов и уменьшает общие расходы на лечение за счет снижения расходов на лечение больных с лекарственной гастропатией.

Рекомендуемый метод лечения ревматоидного артрита легко выполним в амбулаторных условиях, безопасен, не требует закупки дополнительного оборудования и обучения специалистов.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Ревматоидный артрит является широко распространенным хроническим заболеванием и характеризуется развитием деструкции суставного хряща и кости.

Лечение больных ревматоидным артритом представляет непростую задачу. Основу терапии составляют НПВС, которые уменьшают основные клинические проявления заболевания, однако не влияют на дальнейшее его прогрессирование. В последние годы в практике врачей-ревматологов все чаще встречаются больные ревматоидным артритом, которые резистентны к действию НПВС.

При длительном применении НПВС у пациентов нередко возникают побочные эффекты, среди которых наиболее частым и опасным является лекарственная гастропатия. Существующие методы профилактики НПВС-гастропатии недостаточно эффективны.

Нами предлагается использовать для лечения больных ревматоидным артритом комбинацию НПВС с пентоксифиллином. Последний обладает способностью блокировать продукцию ФНО, который участвует в патогенезе ревматоидного артрита и НПВС-гастропатии.

Комбинация НПВС с пентоксифиллином существенно расширяет возможности современной антиревматической терапии, особенно у пациентов с резистентными формами заболевания и (или) лекарственной гастропатией в анамнезе, которым необходимо длительное (или постоянное) противовоспалительное лечение. Добавление пентоксифиллина к НПВС снижает частоту и тяжесть поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, более эффективно улучшает качество жизни больных и уменьшает общие расходы на лечение за счет сокращения затрат на лечение пациентов с лекарственной гастропатией.

Рекомендуемый метод комплексного лечения ревматоидного артрита легко выполним в амбулаторных условиях, безопасен, не требует закупки дополнительного оборудования и обучения специалистов.