1. ***Паспортная часть:***
2. **Ф. И. О.:**
3. **Дата рождения, возраст:** 53 года
4. **Профессия:**
5. **Отделение:**
6. ***Жалобы:***

На отечность лица, туловища, ног, вялость, недомогание, болезненность мелких суставов кисти и стоп, коленных суставов. Утром после сна отмечает скованность движений в суставах, боль в спине, пояснице непродолжительную, интенсивного характера, одышку.

1. ***Анамнез заболевания:***

Считает себя больной с 1998 года, когда впервые стала появляться боль в области мелких суставов кистей и стоп. Через 1 год появилась болезненность и в коленных суставах, утренняя скованность. В этот период больная была госпитализирована в кардиологическое отделение больницы в г. Ровеньки, где был установлен диагноз: ревматоидный артрит. 1,5 года назад во время очередного обострения была направлена в ревматологическое отделение ЛОКБ. 3 месяца назад появились отеки на ногах, усилились боли в суставах. После обращения в районную поликлинику г. Ровеньки, была направлена в ЛОКБ, где была госпитализирована в ревматологическое отделение.

1. ***Лекарственный анамнез:***

Аспирин, бисептол, алое, кардиомагнил, актовегин, нитропруссид натрия, кавинтон, лисобакт, АЦЦ, амброксол, диклофенак, парацетамол, никотиновая кислота, метотрексат, цефтриаксон, сульфалазин, купренил.

Побочное действие оказывает никотиновая кислота в виде аллергической реакции сыпь и зуд кожи.

Плохая переносимость метотрексата, побочное действие со стороны ЦНС: головная боль, со стороны ЖКТ: тошнота, другие: выпадение волос.

1. ***Клинический диагноз:***

Ревматоидный полиартрит, суставная форма, прогрессирующее течение, АКТ II, Rg-стадия II, НФС II ст.

1. ***Этиопатологические механизмы ревматоидного артрита:***

***Этиология***

Причины, приводящие к развитию ревматоидного артрита, неизвестны.

В настоящее время обсуждаются следующие возможные этиологические факторы:

1. **Генетические факторы.** У больных ревматоидным артритом установлена наследственная предрасположенность к нарушению иммунологической реактивности. Доказана тесная корреляция между развитием ревматоидного артрита и антигенами системы гистосовместимости HLA DR1 DR4, DRW4, DW4, DW14. Наличие этих антигенов, кодирующих иммунный ответ организма, может видоизменять клеточный и гуморальный иммунный ответ на различные инфекционные агенты и способствовать развитию ревматоидного артрита. Семейно-генетическая предрасположенность к развитию ревматоидного артрита доказывается повышенной частотой заболевания среди родственников больных; особенно монозиготных близнецов.
2. ***Инфекционные агенты***. Выявлено несколько инфекционных агентов, претендующих на роль этиологического фактора ревматоидного артрита. Это вирус Эпштейн-Барра, ретровирусы (в том числе Т-лимфотропный вирус типа I человека), вирусы краснухи, герпеса, парвовирус B19, цитомегаловирус, микоплазма и др. Наибольшее внимание исследователи уделяют вирусу Эпштейн-Барра.

Имеются следующие доказательства роли этого вируса в развитии ревматоидного артрита:

* повышенные титры антител к вирусу Эпштейн-Барра выявляются у 80% больных;
* В-лимфоциты больных ревматоидным артритом в большей мере инфицированы вирусом Эпштейн-Барра, чем В-лимфоциты здоровых людей; вирус может индуцировать синтез ревматоидного фактора; выявлено антигенное сходство между компонентами вируса и уастком бета-цепи молекул HLA DW4, DW14, DR.

В последние годы обсуждается роль микобактерий в развитии ревматоидного артрита. Микобактерии экспрессируют стрессорные белки, которые способны вызвать артрит у подопытных животных. У больных ревматоидным артритом увеличены титры антител к стрессорным белкам микобактерий. Более вероятно, что экспрессия стрессорных белков является неспецифической реакцией («острофазовым ответом») на различные инфекционные агенты, отражающей воспалительный процесс.

*Факторами риска ревматоидного артрита являются:*

* женский пол;
* возраст 45 лет и старше;
* наследственная предрасположенность;
* наличие вышеназванных HLA-антигенов;
* сопутствующие заболевания (носоглоточная инфекция, врожденные дефекты костно-суставной системы).

***Патогенез***

В основе патогенеза ревматоидного артрита лежат генетически детерминированные аутоиммунные процессы, возникновению которых способствует дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов. Неизвестный этиологический фактор вызывает развитие иммунной ответной реакции. Повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки (синовита), приобретающего затем пролиферативный характер (паннус) с повреждением хряща и костей. Интенсивность и клинический тип воспалительного процесса определяется генами иммунного ответа. Синовиальная оболочка инфильтрирована Т-лимфоцитами CD4+ (хелперами), плазматическими клетками, макрофагами. Взаимодействие макрофагов и Т-лимфоцитов CD4+ (хелперов) запускает иммунный ответ. Макрофаги совместно с молекулами II класса HLA-системы-DR представляют гипотетический антиген Т-лимфоцитам-хелперам, что приводит к их активации. Активированные Т-лимфоциты-хелперы стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов, их дифференцировку в плазматические клетки. Плазматические клетки синовии продуцируют измененный агрегированный IgG. В свою очередь, он распознается иммунной системой как чужеродный антиген, и плазматические клетки синовии, лимфоузлов, селезенки начинают вырабатывать к нему антитела - [ревматоидные факторы (РФ)](http://www.eurolab.ua/ru/pricelist/tests/156/159/436/). Важнейшим является РФ класса IgM, который обнаруживается у 70-80% больных ревматоидным артритом. Доказано существование также и других типов РФ - IgG и IgA. При определении в крови больных ревматоидным артритом классического РФ IgM говорят о серопозитивном варианте ревматоидного артрита.

Ревматоидный фактор может обнаруживаться и у здоровых лиц (в титре, не превышающем 1:64), при системной красной волчанке, хроническом аутоиммунном гепатите, синдроме Шегрена, гемобластозах, опухолях.

В ряде случаев у больных ревматоидным артритом выявляются и другие аутоантитела (к ДНК, ядрам клеток, форменным элементам крови и др.). У больных ревматоидным артритом, имеющих HLA DR4, выявлен локальный синтез антител к коллагену II типа, при этом в синовиальной жидкости значительно увеличено содержание продуктов деградации коллагена. Не исключено, что локальный синтез антител к коллагену направлен против продуктов деградации хряща.

Взаимодействие агрегированного IgG с ревматоидными факторами приводит к образованию иммунных комплексов, которые фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами синовиальной оболочки. Процесс фагоцитоза сопровождается повреждением нейтрофилов, выделением лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, кинины, простагландины, лейкотриены и др.), что вызывает развитие воспалительных, деструктивных и пролиферативных изменений синовии и хряща. Развитие иммунных комплексов способствует также агрегации тромбоцитов, формированию микротромбов, нарушениям в системе микроциркуляции. Повреждение иммунными комплексами тканей сустава ведет к дальнейшему аутоантителообразованию и хронизации воспалительного процесса. Поражения соединительной ткани и других органов и систем (системные проявления ревматоидного артрита) связаны с развитием иммунокомплексного васкулита.

В патогенезе ревматоидного артрита огромную роль играют цитокины - низкомолекулярные белковые клеточные регуляторы, являющиеся медиаторами роста и дифференцировки гемопоэтических, лимфоидных и мезенхимальных клеток, иммунных реакций и воспаления. Они вырабатываются преимущественно клетками иммунной системы, костного мозга, фибробластами, тромбоцитами, моноцитами, макрофагами. К цитокинам относятся колониестимулирующие факторы, интерлейкины, интерфероны, факторы роста. В синовиальной жидкости и тканях суставов при ревматоидном артрите содержатся в избытке цитокины интерлейкин-1, [фактор некроза опухолей (ФНО-альфа](http://www.eurolab.ua/ru/pricelist/tests/173/177/592/)), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-6. Эти цитокины образуются клетками, выстилающими синовиальную оболочку, а также макрофагами и фибробластами, расположенными под ней (Wenblatt, Gravallese, 1997), и обладают способностью значительно стимулировать воспалительный процесс за счет следующих механизмов:

* усиление синтеза провоспалительных простагландинов;
* экспрессия нескольких классов адгезивных молекул на клетках синовиальной оболочки (селектины, интегрины, молекулы адгезии сосудистых клеток, молекулы 1 и 2 межклеточной адгезии), что способствует привлечению в синовиальную оболочку лимфоцитов, моноцитов, макрофагов;
* индукция ферментов, участвующих в разрушении хряща и кости при ревматоидном артрите, - металлопротеиназ (коллагеназы, стомелизины, желатиназы);
* гиперэкспрессия молекул II класса главного комплекса гистосовместимости на мембранах различных клеток, что способствует развитию аутоиммунного процесса;
* дегрануляция нейтрофилов с резким усилением перекисного окисления липидов под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора; усиление миграции в полость сустава лейкоцитов с последующим фагоцитозом иммунных комплексов;
* усиление новообразования сосудов в синовиальной оболочке, что способствует проникновению лейкоцитов и обеспечению энергией очага воспаления.

Кроме того, интерлейкин-1-бета и [фактор некроза опухолей](http://www.eurolab.ua/ru/pricelist/tests/173/177/592/) резко индуцируют синтез интерлейкина-6, который, влияя на гепатоциты, вызывает гиперпродукцию острофазовых белков ([С-реактивного](http://www.eurolab.ua/ru/pricelist/tests/156/159/437/), [фибриногена](http://www.eurolab.ua/ru/pricelist/tests/156/169/554/) и др.), участвует в развитии околосуставного остеопороза, способствует дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки и синтезу ревматоидного фактора.

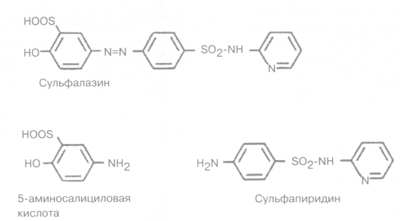
Большое значение в патогенезе ревматоидного артрита имеют также эндотелиальные клетки. Они выполняют многочисленные функции, регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус, синтезируют цитокины (интерлейкины-1, 6, 8, тромбоцитарный фактор роста и др.), регулируют иммуновоспалительные реакции, участвуют во всех фазах острого и хронического воспаления.

Вследствие аутоиммунного воспалительного процесса формируется паннус - грануляционная ткань, происходящая из воспаленной синовиальной оболочки, состоящая из активно пролиферирующих фибробластов, лимфоцитов, макрофагов и богатая сосудами. Паннус интенсивно растет, проникает из синовиальной ткани в хрящ и разрушает его посредством воздействия ферментов, индуцированных продукцией цитокинов внутри самого паннуса. Постепенно внутрисуставный хрящ исчезает, происходит замена его грануляционной тканью и развивается анкилоз. Хроническое воспаление околосуставных тканей, капсулы суставов, связок, сухожилий приводит к деформации суставов, подвывихам, контрактурам. В настоящее время существует точка зрения, что аутоиммунные процессы играют ведущую роль на ранних стадиях ревматоидного артрита, а на поздних стадиях большее значение имеют неиммунные механизмы (т.е. способность паннуса к росту, инвазии и разрушению суставного хряща).

1. ***Лекарственная терапия:***
2. ***Базисные препараты:***

* салазо-сульфаниламидные препараты- назначают для устранения воспалительных процессов и инфекционного агента и коррекции иммунной системы. ( сульфасалазин)
* Д-пенициламин (Купренил) - их назначают в результате того, что выявлена аутоиммунная природа ревматоидного артрита, увеличение антител, появление ревматоидного фактора и антинуклеарного фактора. Они уменьшают рост коллагена, удаляют ревматоидный фактор, тормозят обмен веществ в мезенхиме.

1. ***Глюкокортикоиды:***- (преднизолон, триамциналон) назначают из-за нарушений при ревматоидном артрите в адаптационной системе организма гипофиз-надпочечники. Механизм уменьшает проницаемость капилляров (антиэкссудативный эффект), стабилизирует мембраны лизосом и предупреждает деструктивные процессы, антипролиферативное действие, снижение синтеза коллагена.
2. ***НПВС:-*** (аспирин,нимесил, индометацин, бутадион, сургам, ибупрофен) для снижения воспалительного процесса. Механизм: 1) Влияние на медиаторные процессы воспаления. 2) Взаимодействие с клеточными мембранами. 3) Влияют на обмен коллагеновых белков и обмен НК. 4) Стимуляция секреции эндогенных глюкокортикоидов.
3. ***Иммунностимуляторы:-*** (левомицин, тималин) назначают, так как при ревматоидном артрите предполагается качественная и количественная неполноценность T-супрессоров.
4. ***Локальная терапия:-*** для восстановления функции пораженных суставов (мази меди, метациовая, ибупрофеновая, феналган и др.)
5. ***Обоснование назначения сульфасалазина.***



**С**ульфасалазин – сульфаниламидный препарат, представляет собой конъюгат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, обладающих соответственно противовоспалительной и антимикробной активностями, и является первым “базисным” противоревматическим препаратом, который специально разрабатывался для лечения ревматоидного артрита (РА).

   Сульфасалазин используется в клинической практике более 50 лет. Идея его создания принадлежит одному из основоположников ревматологии в Европе Nanna Svartz, которая еще в 1938 г. на основании гипотезы об инфекционной природе РА предложила синтезировать противоревматический препарат с двойной активностью: антимикробной (сульфапиридин) и противовоспалительной (5-аминосалициловая кислота). Первые клинические испытания сульфасалазина свидетельствовали о несомненной эффективности препарата, отрицательные результаты, полученные группой авторитетных исследователей из Шотландии, на долгие годы приостановили использование сульфасалазина в ревматологической практике. Этому в определенной степени способствовали неоправдавшиеся надежды на возможность решить проблему лечения РА с помощью глюкокортикоидных препаратов. Лишь 1980 г. вновь было проведено несколько контролируемых исследований, в которых установлена высокая эффективность и удовлетворительная переносимость сульфасалазина, по крайней мере не уступающая другим “базисным” противоревматическим препаратам. Это значительно стимулировало применение сульфасалазина в ревматологии.

Сульфасалазин - противовоспалительное, иммуносупрессивное, антиревматическое, бактериостатическое кишечное средство. Способен избирательно накапливаться в соединительной ткани стенки кишечника. Активен в отношении гуморального и клеточного иммунитета. Применяется для лечения неспецифического язвенного колита, язвенного проктита, болезни Крона, ревматоидного артрита (в т.ч. ювенильного ревматоидного артрита).

***Фармакологические свойства***

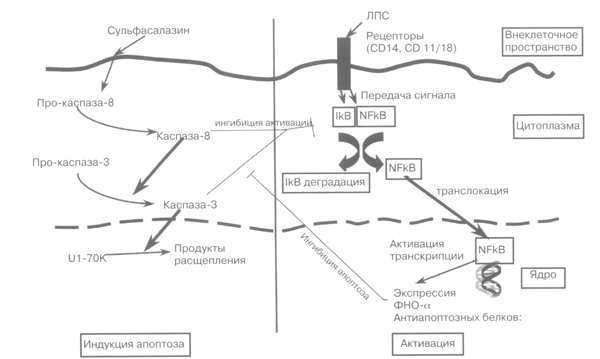
Сульфасалазин (салазосульфапиридин) - противовоспалительное, иммуносупрессивное, антиревматическое, бактериостатическое кишечное средство. Препарат для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кишечника и для длительного лечения ревматоидного артрита.

Сульфасалазин оказывает эффекты, вызванные, по-видимому, двумя активными веществами: 5-аминосалициловой кислотой и Сульфапиридином, связанных азо-связью. [5-аминосалициловая кислота](http://amt.allergist.ru/sinonim/mesalazin.html) (5-АСК, месалазин) - противовоспалительное средство, угнетающее циклооксигеназу и подавляющее синтез простагландинов.

Сульфапиридин - антибиотик группы сульфаниламидов, который действует как конкурентный антагонист парааминобензойной кислоты (ПАБК), прекращающий синтез фолатов в клетках микроорганизмов и обусловливающий антибактериальную активность. Оказывает бактериостатическое действие в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки.

In vitro Сульфасалазин ингибирует моноциты и блокирует трансформацию лимфоцитов. Активен как в отношении гуморального, так и клеточного иммунитета. При ревматоидном артрите сульфасалазина достигает эффекта в течении 1-2 месяцев и быстро исчезает после отмены препарата.ревматологии. Исходя из его фармакодинамических свойств, можно считать этот препарат целесообразным для применения в ревматологии.

1. ***Механизм действия***

Механизм противоревматической активности сульфасалазина до конца не ясен. Дискутируется вопрос о том, какой из компонентов сульфасалазина (5-АСА или сульфапиридин) или только цельная молекула определяет эффективность препарата при “ревматическом” воспалении. Полагают, что в отличие от воспалительных заболеваний кишечника, при которых противовоспалительную активность проявляет в первую очередь 5-АСА, при ревматических болезнях более важное значение имеет сульфапиридин. В ряде клинических и экспериментальных исследований были продемонстрированы многочисленные системные и локальные противовоспалительные и иммунные эффекты препарата. Наиболее важным молекулярным механизмом, определяющим “иммунные” эффекты сульфасалазина, является ингибиция фактора транскрипции NF-kB. Этот белок играет фундаментальную роль в регуляции синтеза многих цитокинов, принимающих участие в развитии иммунного ответа и воспаления. Многие наиболее эффективные противоревматические препараты (глюкокортикоиды, 

метотрексат, лефлюномид) в определенной степени реализуют свою противовоспалительную активность за счет ингибиции NF-kB. Интересно, что этот эффект проявляет только интактная молекула сульфасалазина, но не его составляющие – 5-АСА и сульфапиридин. Другой интересный механизм действия сульфасалазина связан с ингибицией синтеза основного медиатора воспаления при ревматических заболеваниях – фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), посредством индукции апоптоза макрофагов. Как видно, сульфасалазин индуцирует апоптоз за счет капсаза-3 и 8 – зависимого расщепления U1-70K белка. Это приводит к ингибиции активации NF-kB, регулирующего синтез ФНО-альфа и ряда антиапоптозных белков. Кроме того, совсем недавно было показано, что сульфасалазин в терапевтических концентрациях ингибирует хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток и экспрессию рICAM-1, ИЛ-8 и моноцитарного хемотактического фактора.

Сульфасалазин (салазосульфапиридин) - противовоспалительное, иммуносупрессивное, антиревматическое, бактериостатическое кишечное средство. Препарат для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кишечника и для длительного лечения ревматоидного артрита.

Сульфасалазин оказывает эффекты, вызванные, по-видимому, двумя активными веществами: 5-аминосалициловой кислотой и Сульфапиридином, связанных азо-связью. [5-аминосалициловая кислота](http://amt.allergist.ru/sinonim/mesalazin.html) (5-АСК, месалазин) - противовоспалительное средство, угнетающее циклооксигеназу и подавляющее синтез простагландинов.

Сульфапиридин - антибиотик группы сульфаниламидов, который действует как конкурентный антагонист парааминобензойной кислоты (ПАБК), прекращающий синтез фолатов в клетках микроорганизмов и обусловливающий антибактериальную активность. Оказывает бактериостатическое действие в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки.

In vitro Сульфасалазин ингибирует моноциты и блокирует трансформацию лимфоцитов. Активен как в отношении гуморального, так и клеточного иммунитета.

***Фармакокинетика***

Сульфасалазин не растворяется в воде и поэтому практически не всасывается в желудке и тонкой кишке. Большая часть (90%) препарата достигает толстой кишки, где под влиянием кишечных бактерий (азоредуктаз) происходит его расщепление на исходные составляющие: 5-аминосалициловую кислоту и сульфапиридин. Сульфасалазин обладает очень высокой способностью связываться с белками, экскретируется с мочой и желчью, а также подвергается печеночной рециркуляции. Пик концентрации в плазме достигается через 3–5 ч, T1/2 составляет 6–17 ч, 30% высвобожденной из сульфасалазина 5-аминосалициловой кислоты экскретируется с мочой в виде N-ацетилированного продукта, 50% выделяется с каловыми массами. Сульфапиридин появляется в плазме через 4–6 ч, интенсивно метаболизируется в печени и затем экскретируется с мочой. Сульфасалазин практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами.

   1. Обычно используемая доза у взрослых 2 г (1,5–3 г; 40 мг/кг/день) по 1 г 2 раза в день с едой; у детей 50 мг/кг/сут.

   2. Схема приема:

   1-я неделя – 500 мг

   2-я неделя – 1000 мг

   3-я неделя – 1500 мг

   4-я неделя – 2000 мг

Появились рекомендации, касающиеся возможности использования протокола десентитизации у пациентов с потенциальной гиперчувствительностью к препарату, согласно которым стартовая доза препарата составляет 50 мг, с постепенным ее удвоением в течение 4–7 дней.

Таким образом, сульфасалазин остается одним из лучших “базисных” противоревматических препаратов, к достоинствам которого следует отнести следующее:

* Хорошо изученные тактика применения и побочные эффекты
* Быстрое начало действия
* Возможность замедлить рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов
* Препарат эффективен у пациентов любого возраста, при любой длительности заболевания и серореактивности
* Лечение относительно безопасно у беременных женщин
* Не взаимодействует с другими лекарственными препаратами
* Может быть использован в комбинации с другими “базисными” противоревматическими препаратами.

1. ***Основные параметры сульфасалазина***

# СУЛЬФАСАЛАЗИН | SULFASALAZINE

**Форма выпуска, состав и упаковка**

***Таблетки, покрытые оболочкой*** , круглые, слегка двояковыпуклые, со скошенным краем, коричневато-желтого цвета; оболочка прозрачная, бесцветная.

*Вспомогательные вещества:* крахмал желатинированный, магния стеарат, кремния оксид коллоидный безводный.

*Состав оболочки:* гипромеллоза, пропиленгликоль.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (5) - пачки картонные.

**Фармакологическое действие**

Сульфасалазин (салазосульфапиридин) - противовоспалительное, иммуносупрессивное, антиревматическое, бактериостатическое кишечное средство. Препарат для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кишечника и для длительного лечения ревматоидного артрита.

**Фармакокинетика**

*Всасывание*

Сульфасалазин плохо абсорбируется в кишечнике (не более 10%). Подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием 60-80% сульфапиридина и 25% 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК).

*Распределение*

Связывание с белками плазмы составляет: для сульфасалазина - 99%, для сульфапиридина - 50%, для 5-АСК - 43%.

*Метаболизм*

В печени сульфапиридин биотрансформируется в основном путем ацетилирования, 5-АСК - путем ацетилирования.

*Выведение*

T1/2 сульфасалазина составляет 5-10 ч, сульфапиридина - 6-14 ч, 5-АСК - 0.6-1.4 ч. С калом выводится 5% сульфапиридина и 67% 5-АСК; 75-91% сульфасалазина выводится почками в течение 3 дней.

***Показания***

1. неспецифический язвенный колит (НЯК) и язвенный проктит (лечение обострений и поддерживающая терапия в фазе ремиссии);
2. болезнь Крона (легкие и среднетяжелые формы в фазе обострения);
3. ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит.

***Способ применения и дозы***

При ревматоидном артрите

В среднем используется доза Сульфасалазина в 2–3 г/сутки. Рекомендуется начинать терапию с использования суточной дозировки 500 мг. Эту дозу можно постепенно увеличивать в течение 1 месяца до 1 г 2-3 р/сутки. Обычно терапевтический эффект от приема препарата заметен через 6-10 недель от начала лечения. Рекомендуемая длительность 1 курса лечения – минимум 6 недель. В педиатрии для терапии детей с ювенильным ревматоидным артритом Сульфасалазин не применяют.

Сульфасалазин назначают внутрь, после еды.

***Побочные эффекты сульфасалазина***

* 1. головная боль и головокружение
  2. диспептические расстройства
  3. артериальная гипотензия
  4. лейкопения, тромбоцитопения
  5. кожная сыпь, язвенный стоматит

***Противопоказания***

1. индивидуальная непереносимость (в т.ч. гиперчувствительность в анамнезе) сульфасалазина, сульфаниламидов, салицилатов;
2. выраженные нарушения функции печени или почек, печеночная или почечная недостаточность;
3. порфирия, гранулоцитопения, анемия;
4. дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
5. детский возраст до 5 лет (нет сведений о безопасности применения);
6. период лактации (кормление грудью).
7. ***Ожидаемые побочные эффекты***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ожидаемые побочные эффекты сульфасалазина** | **Причины развития** | **Профилактика побочных эффектов** |
| 1. Диспептические явления | Раздражающее действие  на кишечник | Диета |
| 1. Лейкоцитопения 2. Тромбоцитопения | Угнетение ростков крови | Контроль гемограммы |
| 1. Кожная сыпь | Аллергическая реакция на препарат | Антигистаминные препараты |
| 1. Язвенный стоматит | Иммунодепрессия | Иммуностимулирующее средство - левамизол |

***Комбинированная терапия, варианты базисной комбинации лекарственных средств***

* 1. Сульфасалазин *+* Д- пенициламин (Купренил) – для улучшения противовоспалительного действия.
  2. Сульфасалазин+ НПВС – Нимесил - выраженный противовоспалительный эффект
  3. Сульфасалазин+ Витамин В6 – профилактика миастении
  4. Сульфасалазин+ Карсил – гепатопротектор, предупреждение заболевания печени.

1. ***Таблица совместимости ЛП:***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Взаимодействующие препараты** |  | **Механизм их взаимодействия** |
| **Сульфасалазин**  Rp.: Tab.Sulfasalazini a 0,5  D. S. По 1 таблетке внутрь 2 раза в день после еды при ревматоидном артрите для противовоспалительного эффекта | **+ Д- пенициламин (Купренил)**  Rp.: Tab. Cuprenili a 0,25  D. S. По 1 таблетке внутрь за 30 мин до еды при ревматоидном артрите для большего противовоспалительного эффекта | **М.д. Сульфасалазина:** Входящая в состав сера препятсвует дисульфидным связям в белковых молекулах, тем самым угнетает образование АТ и РФ. Угнетает синтез противовоспалительных ПГ и ЛТ – умеренное противовоспалительное действие. Умеренное иммунодепрессивное действие.  **М.д. Д- пенициламина (Купренила):** Ингибирует В-л, Т-л, Взаимодействие моноцитов с моноцитами, за счет снижения экспрессии на поверхности макрофага. Подавляет синтез коллагена, тормозя склероз тканей. Снижает уровень РФ, разрушая его. Активирует диссоциацию иммунных комплексов. Сульфасалазин не взаимодействует с Купренилом, но при его применении увеличивается противовсполительное действие, снижается развитие грануляционной ткани, иммунодепрессивная терапия. |
| **Сульфасалазин** | **+ НПВС – Нимесил**  Rp.: Nimesulidi 100 мг  D. S. Растворить порошок в воде, принимать внутрь до еды 2 раза в день при ревматоидном артрите как противовоспалительное средство. | **М.д. Сульфасалазина:** Входящая в состав сера препятсвует дисульфидным связям в белковых молекулах, тем самым угнетает образование АТ и РФ. Угнетает синтез противовоспалительных ПГ и ЛТ – умеренное противовоспалительное действие. Умеренное иммунодепрессивное действие.  **М. д. нимесила:** Принцип функционирования этого препарата заключен в ингибировании синтеза простагландинов. Нимесил подавляет процесс синтеза простагландинов в месте воспаления.  Сульфасалазин не взаимодействует с нимесилом, однако нимесилповышает риск развития побочных производных  сульфаниламида (из-за высокой степени связывания нимесулида с белками плазмы). Обладает выраженным противовоспалтельным эффектом. |
| **Сульфасалазин** | **+ Витамин В6**  Rp.: Tab. Pyridoxini hydrochloride a 0,002 N. 20  D. S. По 1 таблетке внутрь 2 раза в день при ревматоидном артрите для предупреждения миастении | **М.д. Сульфасалазина:** Входящая в состав сера препятсвует дисульфидным связям в белковых молекулах, тем самым угнетает образование АТ и РФ. Угнетает синтез противовоспалительных ПГ и ЛТ – умеренное противовоспалительное действие. Умеренное иммунодепрессивное действие.  **М. д. Пиридоксина:** Фосфорилируется и в виде пиридоксальфосфата входит в состав ферментов, катализирующих декарбоксилирование и переаминирование. Играет важную роль в метаболизме триптофана, глутаминовой кислоты, цистеина, метионина, а также в транспорте аминокислот через клеточную мембрану. Необходим для активации фосфорилазы, для образования нейромедиаторов, гамма-аминомасляной кислоты, глицина, серотонина. Участвует в обмене витамина B12, фолиевой кислоты, в синтезе порфиринов, в обмене ненасыщенных жирных кислот. Сульфасалазин не взаимодействует с пиридоксином, препарат предназначен для предупреждения миастении, возникающая при применении купренила. |
| **Сульфасалазин** | **+ Карсил**  Rp.: «Сarsil» a 0,9  D. t. d. N. 10 in caps.  S. По 1 капсуле внутрь 3 раза в день для профилактики заболеваний печени, как гепатопротектор. | **М.д. Сульфасалазина:** Входящая в состав сера препятсвует дисульфидным связям в белковых молекулах, тем самым угнетает образование АТ и РФ. Угнетает синтез противовоспалительных ПГ и ЛТ – умеренное противовоспалительное действие. Умеренное иммунодепрессивное действие.  **М.д. Карсила:** Препарат оказывает гепатопротекторное и антитоксическое действие.  Силимарин стимулирует синтез белков (структурных и функциональных) и фосфолипидов в пораженных клетках печени (нормализуя липидный обмен), стабилизирует их клеточные мембраны, связывает свободные радикалы (антиоксидантное действие), предохраняя таким образом клетки печени от вредных влияний и способствуя их восстановлению. Благодаря этому замедляется развитие стеатоза и фиброза печени. Силимарин выявляет метаболические и клеточно-регулирующие эффекты, контролируя проницаемость клеточной мембраны, подавляя 5-липооксигеназный путь, особенно лейкотриена В4 (LTB4), а также связываясь со свободными реактивными радикалами кислорода. Не взаимодействует с сульфасалазином. |

1. ***Обоснование длительности основной и поддерживающей терапии***

При РА по клинической эффективности сульфасалазин достоверно превосходит таковую плацебо и не уступает парентеральным препаратам золота, лечению D-пеницилламином, лефлюномиду, метотрексату и превосходит аминохинолиновые производные, азатиоприн и пероральные препараты золота. По сравнению с другими базисными противоревматическими препаратами действие сульфасалазина проявляется существенно быстрее, уже через 1–2 мес лечения. На фоне лечения сульфасалазином отмечена положительная динамика параметров, отражающих качество жизни пациентов, и регрессия ревматических узелков. Особый интерес представляют данные о способности сульфасалазина замедлять образования новых эрозий в суставах в течение 3 лет наблюдения.

 В последние годы широко изучается возможность комбинированной терапии сульфасалазином и другими базисными противоревматическими препаратами. По данным J. O`Dell и соавт., проведших контролируемое проспективное исследование 103 пациентов с РА, лечение сульфасалазином (500 мг 2 раза в сутки), метотрексатом (7,5–17,5 мг/нед в зависимости от эффективности) и гидроксихлорохином (200 мг 2 раза в день) было более эффективным, чем монотерапия метотрексатом или применение сульфасалазина в комбинации с гидроксихлорохином. В связи с плохой переносимостью матотрексата у данной больной (общая слабость, тошнота, рвота, головная боль, выпадение волос), слабый терапевтический эффект(скованность в суставах, болезненность, ограничение их функции) в качестве базисной терапии рекомендовано использовать сульфасалазин 2 г/сут с Д- пеницилламином 450 г/сут. В связи с отсутсвием эффекта от ранее проводимой терапии, выраженными явлениями воспаления в суставах, ограничением их функции показана и пульс-терапия метил-преднизолоном – в/в в течении 30-60 мин вводятся большие дозы метилпреднизолона – в/в капельно в течении 30-60 мин (не менее 1 часа) 1 раз/день в теч 3 сут. На фоне проводимой терапии больной в стационаре уменьшилась припухлость суставов, уменьшилась их болезненность и скованность. Увеличился объем движений в крупных суставах, остается незначительная тугоподвижность в межфаланговых суставах. Ожидаемые лабораторные критерии через 8-12 нед. К ним будут относиться снижение СОЭ, снижение РФ, снижение серомукоида. В проводимой терапии побочных действий не развилось. Среди ожидаемых эффектов пульс-терапии преднизолоном: гиперемия лица, изменение вкусовых ощущений, транзитарная гипергликемия, артериальная гипертензия. Не один из выше перечислинных эффектов развит не был. В качестве противовоспалительной терапии показано применение Нимесила (блокатор ЦОГ-2-предупреждает образование ЛТ и ПГ-медиаторов воспаления).Т.о. комбинированная терапия у данной больной в течении 10 сут. показывает положительную динамику, лечение переносится благоприятно, все возможные побочные эффекты корригируются гепатопротекторами, витаминотерапия.