

Оглавление

Предисловие	6
Коллектив авторов	8
Сокращения и условные обозначения	11
Глава 1. Роль медикаментозной терапии в ревматологии. <i>В.И. Мазуров, И.Б. Беляева</i>	15
Глава 2. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых в ревматологии	20
Нестероидные противовоспалительные препараты. <i>В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов</i>	22
Глюкокортикоиды. <i>Е.А. Трофимов, В.И. Мазуров</i>	45
Опиоидные анальгетики. <i>Е.А. Трофимов, В.И. Мазуров</i> ..	55
Производные 5-аминосалициловой кислоты. <i>В.И. Мазуров</i>	68
Производные изоксазола. <i>В.И. Мазуров, И.Б. Беляева</i> ..	71
Аналоги цистеина. <i>И.Б. Беляева</i>	80
Антиметаболиты. <i>И.Б. Беляева</i>	84
Алкилирующие агенты. <i>Е.А. Трофимов, В.И. Мазуров</i> ..	95
Ингибиторы кальциневрина. <i>И.Б. Беляева</i>	103
Аминохинолины. <i>Е.А. Трофимов, В.И. Мазуров</i>	108
Ингибиторы фактора некроза опухоли α . <i>В.И. Мазуров</i> ..	114
Блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов. <i>В.И. Мазуров</i> ..	136
Препараты, блокирующие эффекты провоспалительных интерлейкинов. <i>В.И. Мазуров</i>	144
Препараты, модулирующие В-клеточное звено иммунитета — антитела к CD20-антигену В-клеток, ингибитор B γ S-рецепторов. <i>В.И. Мазуров</i>	159
Ингибиторы янус-киназ. <i>В.И. Мазуров</i>	169
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4. <i>В.И. Мазуров,</i> <i>Е.А. Трофимов</i>	174
Препараты кальция и витамина D. <i>О.М. Лесняк</i>	180
Оссеин-гидроксиапатитный комплекс. <i>О.М. Лесняк</i>	191
Бисфосфонаты. <i>О.М. Лесняк</i>	194
Антитела к RANKL. <i>О.М. Лесняк</i>	202

Паратиреоидный гормон. <i>О.М. Лесняк</i>	205
Стронция ранелат. <i>О.М. Лесняк</i>	209
Эстроген-гестагенные препараты. <i>О.М. Лесняк,</i> <i>С.В. Юренева</i>	214
Кальцитонин лосося. <i>О.М. Лесняк</i>	226
Препараты компонентов матрикса хрящевой ткани. <i>А.М. Лиля</i>	230
Неомыляемые соединения масла авокадо и соевых бобов. <i>А.М. Лиля</i>	244
Производные антрахинолина. <i>А.М. Лиля</i>	246
Ингибиторы ксантинооксидазы. <i>М.С. Петрова</i>	249
Глава 3. Взаимодействие лекарственных средств, применяемых в ревматологии. <i>И.Б. Беляева,</i> <i>В.И. Мазуров</i>	254
Глава 4. Рациональные подходы к терапии и ошибки в лечении отдельных ревматических заболеваний	269
Ревматоидный артрит. <i>В.И. Мазуров,</i> <i>Р.Р. Самигуллина, С.Р. Авлохова</i>	270
Анкилозирующий спондилоартрит. <i>В.И. Мазуров,</i> <i>И.Б. Беляева</i>	288
Реактивный артрит. <i>А.М. Лиля, Т.В. Гапонова</i>	297
Псориатический артрит. <i>В.И. Мазуров, И.Б. Беляева</i>	313
Артрит и спондилит при воспалительных заболеваниях кишечника. <i>И.Б. Беляева, В.И. Мазуров</i>	321
Артриты, связанные с инфекцией. <i>В.И. Мазуров,</i> <i>Е.А. Трофимов</i>	327
Вирусные артриты	327
Острый септический артрит	331
Болезнь Лайма	344
Остеоартрит. <i>А.М. Лиля</i>	351
Остеопороз. <i>О.М. Лесняк</i>	379
Кристаллические артропатии. <i>М.С. Петрова,</i> <i>В.И. Мазуров</i>	395
Подагра	396
Пирофосфатная артропатия	408

Системная красная волчанка. <i>В.И. Мазуров, Р.Р. Самигуллина, С.Р. Авлохова</i>	413
Антифосфолипидный синдром. <i>В.И. Мазуров, Р.Р. Самигуллина, С.Р. Авлохова</i>	426
Болезнь Шегрена. <i>А.М. Лиля, А.Л. Маслянский</i>	438
Системная склеродермия. <i>А.Л. Маслянский, В.И. Мазуров</i>	453
Идиопатические воспалительные миопатии. <i>Т.М. Алексеева</i>	467
Системные васкулиты. <i>В.И. Мазуров, И.Б. Беляева</i>	479
Артериит Такаясу	481
Гигантоклеточный артериит	486
Нодозный (узелковый) полиартериит	489
АНЦА-ассоциированные системные васкулиты	495
Криоглобулинемический васкулит	503
IgA-васкулит (болезнь Шенляйна–Геноха)	505
Глава 5. Патофизиология и общие принципы	
лечения боли. <i>А.В. Амелин, М.Л. Кукушкин</i>	510
Патофизиология болевого синдрома	510
Общие принципы лечения различных типов боли	516
Приложение	522
Определение активности системной красной волчанки по шкале SELENA-SLEDAI	522

Эстроген-гестагенные препараты

Механизм действия и фармакологические эффекты. Эстрогены оказывают действие на множество клеток-мишеней, которые содержат специфические внутриядерные рецепторы к ним. Эстрогены сохраняют костную ткань и препятствуют ее резорбции. Это их действие реализуется через эстрогеновые рецепторы β и α , расположенные на остеобластах. Под влиянием эстрогенов остеобласты опосредованно уменьшают количество и активность остеокластов, а также замедляют созревание остеокластов. Они также ускоряют пролиферацию остеобластов и стимулируют их функцию. Дефицит эстрогенов ускоряет ремоделирование костной ткани. В свою очередь, эстрогены относятся к препаратам с антирезорбтивным действием.

Известно, что потеря МПКТ начинается за 1–3 года до наступления менопаузы и наиболее выражена в первые 3–5 лет после последней менструации. Гормональная терапия способствует сохранению качества кости и межпозвоночных дисков у женщин в постменопаузе.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) снижает риск переломов, включая вертебральные переломы и переломы шейки бедра, даже у женщин без повышенного риска переломов. МГТ также снижает риск переломов у пациентов с остеопенией. В многочисленных исследованиях показано, что терапия эстрогенами снижает риск переломов не только за счет повышения МПКТ. Возможно, дополнительный эффект дает тот факт, что прием эстрогенов сопровождается снижением риска падений. Кроме того, эстрогены увеличивают всасывание кальция и его реабсорбцию в почках. Они ускоряют гидроксилирование витамина D и регулируют гомеостаз ПТГ.

Хотя МГТ снижает риск всех остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе любого возраста, возраст начала гормональной терапии имеет ключевое значение. Среди женщин в возрасте до 60 лет и/или длительностью менопаузы до 10 лет преимущества гормональной терапии, как правило, превышают риски. Длительность терапии не имеет ограничений и определяется целями лечения и ежегодной оценкой пользы и риска индивидуально для

каждой пациентки. Важно отметить, что протективный эффект МГТ на костную ткань прекращается после отмены лечения, хотя защитный антипереломный эффект может сохраняться еще какое-то время. После отмены МГТ потеря МПКТ может возобновляться и в течение 2–4 лет состояние костной ткани возвращается к исходному.

Продолжение приема МГТ с единственной целью профилактики переломов должно обязательно учитывать другие возможные долгосрочные положительные эффекты терапии, а также возможные риски. Дозы 0,625 мг для конъюгированных форм эстрогенов и 2 мг для эстрадиола для перорального использования обладают доказанным антипереломным эффектом. Доказана эффективность более низких доз эстрогенов в составе МГТ как антирезорбтивных средств, обеспечивающих защиту от потери МПКТ как для пероральных форм конъюгированных эстрогенов, эстрадиола (17 β -эстрадиол), так и для трансдермальных (17 β -эстрадиол). В рандомизированных контролируемых исследованиях доказан антипереломный эффект тиболона — синтетического препарата, обладающего эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами. Тиболон снижает риск как вертебральных, так и невертебральных переломов.

К эстрогенам относятся: эстрадиол; эфиры эстрогенов (эстрадиол-гемигидрат, эстрадиола валерат); конъюгированные эстрогены (смесь эстрона сульфата, эквилина и эквилинина); эстриол. Выраженность фармакологических эффектов у разных препаратов эстрогенов различается (табл. 2.62).

Помимо эстрогенов, в состав комбинированных препаратов для МГТ входят гестагены. Применяют натуральные гестагены — прогестерон, а также синтетические, которые включают производные 19-нортестостерона (производные эстрона: норэтистерон; и гонана: норгестрел, левоноргестрел) и производные 17-гидроксипрогестерона (дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат). Кроме того, существуют гибридные гестагены: диеногест, дроспиренон. Гестагены в составе МГТ добавляют к эстрогену с целью защиты эндометрия от гиперпластических процессов. Если матка оперативно удалена, то гестагенный компонент в составе МГТ не требуется, и проводится монотерапия эстрогенами.

Таблица 2.62. Фармакологические эффекты препаратов эстрогенов

Эффекты	Конъюгированные эстрогены	Эстрадиол	Эстриол
Пролиферация эпителия влагалища	+++	+++	+++
Пролиферация эндометрия	+	++	+
Снижение синтеза гонадотропинов	+	+ / ++	+ / -
Повышение уровня связывающих белков крови	+	+	-
Повышение содержания свертывающих факторов	+	+	-
Климактерические жалобы	++	++	+
Влияние на костную ткань	+	+	-

Фармакологические эффекты препаратов синтетических гестагенов выражены неодинаково (табл. 2.63).

Таблица 2.63. Фармакологическая активность гестагенов

Препарат	Гестагенная	Эстрогенная	Антиэстрогенная	Андрогенная	Антиандрогенная	Глюкокортикоидная
Прогестерон	1	-	+	-	-	-
Дидрогестерон	4	-	+	-	-	-
Медроксипрогестерона ацетат	4	-	+	±	±	+
Ципротерон	4	-	+	-	+++	+
Левоноргестрел	6	-	+++	+++	-	-
Дезогестрел	8	-	++	+	-	-
Диеногест	4	-	-	-	+	-
Дроспиренон	4	-	+	-	++	-

Примечание. «-» Отсутствие активности; «±» слабая активность; «+» умеренная активность; «++» сильная активность; «+++» очень сильная активность.

Гибридные гестагены соединяют преимущества производных 19-нортестостерона и прогестерона. Производные 19-нортестостерона отличаются высокой биодоступностью при приеме внутрь, коротким $T_{1/2}$, выраженным влиянием на гестагеновые рецепторы эндометрия, надежным подавлением овуляции, хорошим контролем менструального цикла при комбинации с этинилэстрадиолом. Преимущества производных прогестерона: отсутствие андрогенного эффекта, антиандрогенная активность, умеренное антигонадотропное действие, минимальное влияние на показатели обмена веществ и минимальная способность к связыванию с ГСПГ (глобулином, связывающим половые гормоны).

Фармакокинетика. При приеме внутрь эстрогены быстро всасываются из ЖКТ, $T_{\text{Сmax}}$ 17 β -эстрадиола — 6 ч, C_{max} — 44 пикограмм/мл (диапазон 30–53 пикограмм/мл). После приема эстрогенов в общем кровотоке вместе с исходным соединением определяется ряд метаболитов. Часть этих соединений формируется до того, как исходное соединение достигает кровотока, другая часть появляется в результате биотрансформации молекулы исходного вещества и метаболитов, уже присутствующих в кровотоке. Метаболизм эстрогенов представляет собой частично обратимые реакции: эстрон и эстрон-сульфат являются одновременно и метаболитами, и предшественниками 17 β -эстрадиола; высокие концентрации циркулирующих в крови эстрона и эстрон-сульфата служат также резервом для образования более активного 17 β -эстрадиола. Таким образом, между 17 β -эстрадиолом, эстроном и эстрона сульфатом существует обратимое равновесие, которое контролируется соответственно концентрацией и эффектом прогестагенов.

Для пероральных эстрогенов очень важен эффект «первого прохождения через печень», заключающийся в значительных метаболических превращениях, происходящих в стенке тонкой кишки и в печени после перорального применения до того, как молекулы достигают общего кровотока. При этом происходит стимуляция синтеза транспортных белков гормонов, включая ГСПГ. Помимо феномена первого прохождения, который важен для осуществления биотрансформации и метаболизма при пероральном применении эстрогенов, печень также участвует в биотрансформа-

ции эстрогенов после того, как они попадают в общий кровоток. В этом случае печень отвечает за формирование конъюгированных метаболитов, которые определяются в плазме в больших концентрациях и выводятся с мочой и желчью. Циркулирующие конъюгаты эстрогенов могут подвергаться регидролизу и, таким образом, служить резервом для образования биологически активных эстрогенов. Гидролиз конъюгатов также возможен в кишечнике после экскреции эстрогенов с желчью, в результате чего они опять поступают в кишечно-печеночный кровоток (рециркуляция). Способность печени к биотрансформации эстрогенов зависит от индивидуальных особенностей, гормональных факторов и применяемых препаратов, включая гестагены.

Степень связывания эстрогенов с белками плазмы крови различна: 17 β -эстрадиол связывается с большим сродством с ГСПГ, в то время как способность к связыванию у эстрона довольно слаба; степень связывания эстриола или этинилэстрадиола с ГСПГ незначительна. Гестагены могут повлиять на синтез ГСПГ в печени и таким образом косвенно воздействовать на связь эстрогенов с белками. Выводятся эстрогены почками в виде метаболитов, в неизмененном виде небольшое количество — через ЖКТ. $T_{1/2}$ эстрадиола составляет приблизительно 1 ч (независимо от пути введения).

Трансдермальный путь введения (пластырь или гель) обеспечивает контролируемый и более постоянный по сравнению с оральными формами уровень эстрогенов в крови. При приеме внутрь препаратов эстрадиола в плазме крови определяют повышенный по сравнению с эстрадиолом уровень эстрона, а при влагалищном, трансдермальном или внутримышечном введении — наоборот, в плазме крови определяют повышенный по сравнению с эстроном уровень эстрадиола.

Фармакокинетика гестагенов изучена недостаточно, особенно это касается производных прогестерона. Натуральный прогестерон плохо всасывается в ЖКТ, поэтому в настоящее время применяется в микронизированной форме. Высокой биодоступностью отличаются производные 19-нортестостерона, особенно левоноргестрел, гестоден и диеногест.

Гестагены метаболизируются в печени. У некоторых гестагенов выражен пресистемный метаболизм (норэтистерон). Основными метаболитами прогестерона, определяющимися в моче, являются конъюгаты в виде сульфатов и глюкуронидов. $T_{C_{max}}$ для большинства производных 19-нортестостерона составляет 1–2 ч, при этом наиболее высокая C_{max} отмечается у диеногеста (23,4 нг/мл), в 1,5 раза выше и практически в 10 раз выше, чем у других производных 19-нортестостерона. Метаболизм в печени дегидрогестерона происходит путем гидроксилирования кетонových групп 20-го углеродного атома. Наряду с этим наблюдается также гидроксилирование метильных групп 21-го углеродного атома и в весьма незначительном объеме 16 α -углеродного атома.

Все гестагены имеют высокое сродство к белкам плазмы крови (в связанном состоянии находится более 90%). Связывание с белками плазмы дегидрогестерона составляет 97%. Левоноргестрел связывается с альбумином и ГСПГ. 1,5% общего количества в плазме находится в форме свободного стероида, 65% специфически связаны с ГСПГ. Около 20% прогестерона прочно связывается с глюкoкортикоидсвязывающим глобулином, 79% имеют слабую связь с альбумином и только 0,6% связываются с ГСПГ. Все производные 19-нортестостерона в той или иной мере связываются с ГСПГ, следовательно, могут вытеснять тестостерон из связи с транспортным белком, чем отчасти обусловлена их андрогенная активность. Диеногест не связывается с этим типом глобулинов, не вытесняет тестостерон, что, безусловно, усиливает его антиандрогенные свойства.

Гестагены выводятся из организма преимущественно с мочой. Выведение производных 17-гидроксипрогестерона происходит медленнее, по сравнению с производными 19-нортестостерона.

Особенности применения. Для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза применяют препараты натуральных эстрогенов на основе 17 β -эстрадиола (Климара®, Фемостон®, Дивигель®, Эстрожель®, Анжелик®), эстрадиол валерата (Прогинова®, Климонорм®, Циклопрогинова®, Климен®). Также для лечения постменопаузального остеопороза и климактерических

расстройств используют синтетический препарат стероидной структуры, обладающий эстрогенными, гестагенными и слабыми андрогенными свойствами — Ливиал® (тиболол).

Цель назначения МГТ — частичное восполнение сниженной функции яичников при дефиците половых гормонов с помощью минимально-оптимальных доз гормональных препаратов, которые могут купировать вазомоторные симптомы, улучшать общее состояние женщин, обеспечивать профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождаются серьезными НПР.

Показания для назначения МГТ:

- вазомоторные симптомы (приливы, гипергидроз) с изменением настроения и нарушением сна;
- симптомы генитоуринарного синдрома и связанная с ними сексуальная дисфункция;
- профилактика остеопороза и переломов;
- низкое качество жизни, связанное с менопаузальными симптомами, включая артралгии и мышечные боли;
- преждевременная и ранняя менопауза;
- хирургическая менопауза у женщин в возрасте моложе 45 лет.

В настоящее время рекомендуется придерживаться так называемой временной гипотезы: начинать МГТ у женщин целесообразно в возрасте моложе 60 лет и/или при длительности постменопаузы менее 10 лет. В таком случае польза терапии, как правило, перевешивает возможные риски. Продолжительность МГТ должна быть индивидуализирована с ежегодной оценкой пользы/риска. По мере увеличения возраста женщины и длительности постменопаузы рекомендуется уменьшать дозы эстрогенов в составе препаратов: от стандартных (2 мг) в период менопаузального перехода до низких (1 мг) и ультранизких (0,5 мг) в период постменопаузы.

Противопоказания для МГТ:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы и эндометрия;
- острый гепатит;

- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоземболия;
- аллергия к ингредиентам МГТ;
- кожная порфирия.

Следует отдельно выделить противопоказания к некоторым половым гормонам:

- для эстрогенов: рак молочной железы при наличии рецепторов к эстрогенам (ЭР⁺), рак эндометрия (в анамнезе); тяжелая дисфункция печени; порфирия;
- для гестагенов: менингиома.

Относительные противопоказания для МГТ:

- миома матки, эндометриоз;
- мигрень;
- венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе);
- семейная гипертриглицеридемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- рак яичников (в анамнезе).

Режимы МГТ:

- монотерапия эстрогенами или прогестагенами;
- при интактной матке комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме в фазе менопаузального перехода и в перименопаузе;
- монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме в постменопаузе.

Монотерапия эстрогенами назначается женщинам с удаленной маткой. Используются препараты, содержащие 17β-эстрадиол, эстрадиола валерат, эстриол. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный — гели/пластыри; вагинальный — таблетки/кремы/свечи/кольца; инъекционный); прерывистые курсы или непрерывный режим.

Монотерапия прогестагенами назначается в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла и ле-

Глава 3

Взаимодействие лекарственных средств, применяемых в ревматологии

Взаимодействие лекарственных средств при лечении РЗ имеет существенное клиническое значение, поскольку оно может приводить к нежелательным явлениям и осложнениям, что необходимо учитывать при их назначении. Клинически значимые лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в ревматологии, представлены в табл. 3.1–3.7.

Таблица 3.1. Лекарственные взаимодействия нестероидных противовоспалительных препаратов

Препараты	Результат взаимодействия	Рекомендации
Группы лекарственных средств		
Антикоагулянты непрямого действия	Повышение риска желудочно-кишечного кровотечения	Динамическое наблюдение за НПР
β-Адреноблокаторы	Снижение антигипертензивного эффекта	Контроль АД
Вакцины	Уменьшение эффекта вакцин	—
Диуретики калийсберегающие (триамтерен)	Риск развития гиперкалиемии	Контроль функции почек, электролитного состава крови
Диуретики тиазидные и петлевые	Снижение натрийуретического и антигипертензивного эффектов диуретиков	Коррекция дозы диуретиков

Продолжение таблицы 3.1

Препараты	Результат взаимодействия	Рекомендации
Ингибиторы АПФ	Снижение антигипертензивного эффекта, повышение риска нефротоксичности и гиперкалиемии	Контроль АД, функции почек, уровня калия
Салицилаты	Уменьшение эффекта салицилатов	Коррекция дозы салицилатов
Фторхинолоны	Повышение риска судорог	Контроль НПР
Отдельные препараты		
Гидралазин	Снижение антигипертензивного эффекта	Контроль АД
Лития препараты	Снижение почечного клиренса лития	Коррекция дозы лития
Метотрексат	Снижение выделения метотрексата почками	Избегать комбинации в дни приема метотрексата
Пероральные гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины)	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	Избегать НПВП, если возможно, или строго контролировать уровень глюкозы в крови
Дигоксин	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности. При нормальной функции почек взаимодействие менее вероятно	Избегать НПВП, если возможно, или строго контролировать СКФ и концентрацию дигоксина в крови
Циклоспорин	Потенцирование нарушения функции почек, повышение уровня диглофенака в сыворотке крови	Контроль функции почек

Продолжение таблицы 3.3

Лекарственные средства	Одновременно применяемый препарат	Клиническое значение
Антималарийные средства	Циметидин	Снижение клиренса антималярийных препаратов
Азатиоприн	Аллопуринол	Существенное снижение клиренса токсических метаболитов азатиоприна
Циклофосфамид	Аллопуринол	Повышение гематологической токсичности циклофосфамида
	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного эффекта
	Гипогликемические препараты	Усиление гипогликемического эффекта
	Глюкокортикоиды	Ослабление эффекта циклофосфамида (в том числе токсического)
	Гормоны щитовидной железы	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
	Трициклические антидепрессанты	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
	Теofilлин	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
Циклоспорин	Хингамин	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
	Рубромицин	Усиление кардиотоксичности рубромицина
	Макролидные антибиотики	Повышение концентрации циклоспорина
	Аллопуринол	Повышение концентрации циклоспорина
	Колхицин	Невропатия, гепатотоксичность
Метотрексат	Метилпреднизолон внутривенно в высоких дозах	Усиление нефротоксичности
	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Миопатия

Продолжение таблицы 3.3

Лекарственные средства	Одновременно применяемый препарат	Клиническое значение
Циклоспорин	Противосудорожные средства	Снижение концентрации циклоспорина в крови
	Рифампицин	Снижение концентрации циклоспорина в крови
	Ко-тримоксазол	Нефротоксичность
	Ингибиторы АПФ	Нефротоксичность
	Антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил, нифедипин)	Повышение концентрации циклоспорина в крови
	Амиодарон	Повышение концентрации циклоспорина в крови
	НПВП	Нефротоксичность
	Азатиоприн	Снижение концентрации циклоспорина в крови
	Грейпфрутовый сок	Повышение концентрации циклоспорина в крови
	Ко-тримоксазол	Нефротоксичность
Хлорамбуцил	Вакцины, содержащие живые или убитые вирусы	Уменьшение образования антител в ответ на введение вакцины
	Цитостатики и/или лучевая терапия	Усиление отрицательного действия на кроветворение
	Пробенецид	Увеличение концентрации мочевой кислоты и повышение риска развития нефропатии
	Сульфинпиразон	Увеличение концентрации мочевой кислоты и повышение риска развития нефропатии
Метотрексат	Ко-тримоксазол	Панцитопения
	Пробенецид	Снижение клиренса метотрексата
	Фолиевая кислота	Снижение токсичности метотрексата
	НПВП	Снижение клиренса метотрексата
	Нистатин	Снижение абсорбции метотрексата

Продолжение таблицы 3.3

Лекарственные средства	Одновременно применяемый препарат	Клиническое значение
Метотрексат	Ванкомицин	Снижение абсорбции метотрексата
	Хлорохин	Снижение абсорбции метотрексата
	Триметоприм	Панцитопения
Пеницилламин	Антациды	Снижение абсорбции пеницилламина
	Препараты железа	Снижение абсорбции пеницилламина
	Соли золота	Повышение гастротоксичности пеницилламина
Сульфасалазин	Дигоксин	Снижение концентрации дигоксина на 25%
	Антикоагулянты	Удлинение протромбинового времени и повышение риска развития кровотечений
	Гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины)	Усиление выраженности гипогликемического действия
	Противосептические препараты	Усиление НПР противосептических препаратов
	Цитостатики	Усиление НПР цитостатиков
Лефлуноמיד	Вакцины живые	Данные о безопасности вакцинации отсутствуют (проведение вакцинации не рекомендуется)
	Глюкокортикоиды	Возможно совместное применение
	Иммунодепрессивные препараты (за исключением метотрексата)	Риск, связанный с назначением комплексной терапии неизвестен (возможно развитие дополнительной или синергической токсичности)
	Пероральные противозачаточные средства	Возможное снижение контрацептивной активности пероральных противозачаточных средств

Продолжение таблицы 3.3

Лекарственные средства	Одновременно применяемый препарат	Клиническое значение
Лефлуноמיד	Противомаларийные препараты	Риск, связанный с назначением комплексной терапии, неизвестен (возможно развитие дополнительной или синергической токсичности)
	Пеницилламин	Риск, связанный с назначением комплексной терапии, неизвестен (возможно развитие дополнительной или синергической токсичности)
	Азатиоприн	Риск, связанный с назначением комплексной терапии, неизвестен (возможно развитие дополнительной или синергической токсичности)
	Метотрексат	Фармакокинетического взаимодействия у пациентов с РА между лефлунонимидом (10–20 мг в сутки) и метотрексатом (10–25 мг в неделю) не обнаружено
	Колестирамин	Быстрое и значительное снижение концентрации лефлунонимид в плазме крови
Микофенолата мофетил	Антациды	Снижение абсорбции микофенолата мофетила
	Колестирамин	Снижение концентрации микофенолата в плазме крови
	Ацикловир	Снижение клиренса микофенолата

Таблица 3.4. Лекарственные взаимодействия противоподагрических средств

Лекарственные средства	Одновременно применяемый препарат	Клиническое значение
Аллопуринол	Антикоагулянты непрямого действия	Удлинение T _{1/2} антикоагулянтов непрямого действия