

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО
ПО
РЕВМАТОЛОГИЯ

Ревматологията е раздел на медицината, който се занимава с всички медицински аспекти на мускуло-скелетните и съединителнотъканните заболявания, които включват системни заболявания на съединителната тъкан, възпалителни ставни заболявания, остеоартрит, гръбначни проблеми, ревматизъм на меките тъкани и регионални болкови синдроми, а също така и нетравматични костни нарушения.

Ревматичните болести имат огромно социално-икономическо значение. Те са най-честата причина за хронична болка и тежки физически увреждания. Остеоартрозата е четвъртата най-често срещана причина за инвалидизация в световен мащаб.

Съдържание

ВЪЗПАЛИТЕЛНО-СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	3
Ревматоиден артрит.....	3
Реактивен артрит (синдром на Райтер)	13
Анкилозиращ спондилоартрит.....	16
Псориатичен артрит	32
СИСТЕМНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН.....	51
Системен лупус еритематозус.....	51
Прогресивна системна склероза	61
Автоимунни миозити.....	70
Системни васкулити	76
Синдром на Съогрен	92
КОСТНА ПАТОЛОГИЯ.....	98
Остеопороза.....	98
МЕКОТЪКАНЕН РЕВМАТИЗЪМ	109
Локални, регионални и генерализирани болкови синдроми	109
КРИСТАЛНИ АРТРОПАТИИ.....	117
Подагра	117
ДЕГЕНЕРАТИВНИ СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	129
Остеоартроза	129

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал.2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

ВЪЗПАЛИТЕЛНО-СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ (по МКБ код M05)

I. Дефиниция

Ревматоидният артрит (РА) е хронично аутоимунно заболяване с неизвестна етиология. Основната му клинична проява е симетричният прогресиращ ерозивен артрит. Наред с това могат да бъдат засегнати редица други органи и системи. Честотата на РА варира от 0.5% до 1.5%. Обикновено се изяснява във възрастта между 35 и 55 год. При жените се среща 3 пъти по-често, отколкото при мъжете. У нас засегнатите от това заболяване са около 30000-35000.

II. Диагноза на РА

Днес за диагностициране на РА се използват *критериите на ACR от 1987 год.*

1. Сутрешна скованост във или около ставите, продължаваща поне един час преди максималното подобрене.
2. Артрит в три или повече ставни зони, установени от лекар. Отчитат се 14 възможни ставни зони (вдясно и вляво) - проксимални интерфалангеални стави, метакарпофалангеални стави, китка, лакът, коляно, глезен, метатарзофалангеални стави.
3. Артрит на стави на ръцете (китки, метакарпофалангеални или проксимални интерфалангеални стави).
4. Симетричен артрит (едновременно засягане на едни и същи ставни зони двустранно). Не се изисква абсолютна симетрия при засягане на проксималните интерфалангеални, метакарпофалангеалните или метатарзофалангеалните стави.
5. Ревматоидни възли, установени от лекар.
6. Ревматоиден фактор в серума. Установяване на повишено количество на ревматоиден фактор в серума с метод, който е положителен при по-малко от 5% при здрави лица.
7. Рентгенови промени. Наличие на типични за РА рентгенови промени при рентгенография на ръце и китки - костни ерозии, периставна остеопороза.

Първите 4 критерия трябва да са били налице поне 6 седмици. Диагнозата РА се поставя, ако са налице най-малко 4 от 7-те критерия.

Клиничната картина при РА понякога се оформя в продължение на месеци. Това прави ранната диагноза трудна. Получените доказателства за драматичното подобряване на прогнозата при пациенти с РА, лекувани рано в еволюцията на болестта със к-БМАРЛ, както и по-ниската ефективност на приложеното лечение на по-късен етап, определиха необходимостта от създаването на нови критерии за отдиференциране на пациентите с ранен ревматоиден артрит. През 2010 год. са приети класификационните критерии на ACR/EULAR, за пациенти неизпълняващи критериите на ACR от 1987 г. Целта е да се

определят тези индивиди с ранно ставно възпаление, които бихме лекували с БПАРЛ, за да не допуснем хронифициране или ставно увреждане.

Класификационни критерии за ранен РА на ACR/EULAR от 2010 г

1. Наличие на периферен артрит в различни стави зони, доказан клинично, чрез УЗ или MPT: 0-5 т.;
2. Имунологична активност - позитивна или отрицателна серология за RF и/или анти-CCP: 0-3 т.;
3. Възпалителна активност - повишени или нормални стойности на CRP и/или СУЕ: 0-1 т.;
4. Давност на ставните оплаквания - повече или по-малко от 6 седмици: 0-1 т.

По критериите от ACR 1987 г., за да се постави диагнозата РА, е необходимо да са проявени поне 4 от 7-те критерия. Те имат 91% чувствителност и 89% специфичност. През 2010 г. ACR/EULAR публикува нови критерии за охарактеризирането на пациентите, попадащи в тези от ACR 1987 г. Те са разделени в 4 групи, като диагноза РА може да се постави при наличие на сбор от 6 точки. Диагнозата ранен РА се приема при наличието на сбор ≥ 6 т.

Дългосрочната прогноза на РА не е добра. На десетата година от началото на болестта 50% от болните са със значително намалена функционална активност, а на двадесетата година – 80%. Средната продължителност на живота на болните е намалена от 3 до 18 години. Най-чести причини за смърт са инфекции, сърдечни заболявания, белодробна и бъбречна недостатъчност, стомашно-чревни усложнения.

III. Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза при РА се прави с редица болести, в клиниката на които ставният синдром е водещ или се проявява на определен етап от еволюцията им. Най-често се налага разграничаване от следните заболявания:

1. Серонегативни спондилоартрити (болест на Бехтерев, псориаатичен артрит, синдром на Reiter, артрит при възпалителни чревни болести).
2. Артрити, свързани с инфекция (септичен артрит, реактивен артрит, ревматизъм и др.)
3. Системни заболявания на съединителната тъкан (СЛЕ, системна склеродермия, полимиозит/дерматомиозит, системни васкулити, болест на Behcet, overlap-синдром и др.)
4. Кристални артропатии (подагра, хондрокалциноза и др.)
5. Остеоартроза

6. Други заболявания (саркоидоза, хемофилна артропатия, фибромиалгия, хемохроматоза, интермитентна хидрартроза, пигментен вилонодуларен синовит и др.)

IV. Стратегия в терапията на РА

1. Терапия на активен РА с цел да се постигне ремисия или намаляване активността на заболяването, ако не може да се постигне ремисия.
2. Целта да се постигне ремисия е особено важна при пациентите с радиологични данни за прогресия.
3. При възрастни пациенти с РА, С-реактивен протеин и активността на заболяването трябва ежесечно да се мониторира от специалист, докато не се постигне намаляване активността на заболяването или ремисия.

Първоначална фармакологична терапия

- Конвенционални болест-модифициращи антиревматоидни лекарства (кБМАРЛ)
 1. Възрастни пациенти с новодиагностициран активен РА
 - a. Първа линия терапия с кБМАРЛ монотерапия (перорално methotrexate (MTX), leflunomide или sulfasalazine) колкото е възможно по-скоро и най-добре в рамките на 3 месеца от началната проява на симптомите.
 - b. Hydroxychloroquine е алтернатива на methotrexate, leflunomide или sulfasalazine, при слабо до палиндромно заболяване.
 - c. Дозата може да се повишава до максимално поносимата.
 2. Да се обмисли кратко-временно прилагане на кортикостероиди (перорално, интрамускулно или интраартикуларно) при стартиране на терапия с кБМАРЛ.
 3. Добавяне на второ кБМАРЛ (перорално methotrexate, leflunomide, sulfasalazine или hydroxychloroquine) към първоначално използваното кБМАРЛ (step-up стратегия), когато не се постига ремисия или намаляване активността на заболяването, въпреки повишаване на дозата.
- Терапията с кортикостероиди трябва да продължава за възможно най-кратък период от време.
- Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВл) се предписват само когато е налице неадекватен контрол на болката и сковаността.
 - НСПВл се предписват във възможно най-ниската ефективна доза и за възможно най-кратък период от време.
 - Да се имат предвид техните нежелани лекарствени реакции (НЛР), като гастро-интерстинална, кардио-васкуларна, чернодробна и ренална токсичност.
 - Пациентите редовно да се проследяват за НЛР.
 - Да се предпише инхибитор на протонната помпа (omeprazole и др.) ако е необходимо.

- Да се имат предвид и индивидуалните рискови фактори, като възраст и бременност.
- Ако пациента е длжително да приема ниски дози aspirin, то трябва да се обмислят други линии терапия преди да се добавят НСПВЛ (+ инхибитор на протонната помпа), когато контрола на болката и сковаността са неадекватни.

V. Лекарствена терапия

Фармакотерапия на РА включва:

- Неселективни нестероидни противовъзпалителни лекарства (Diclofenac, Dexketoprofen) и COX-2 селективни - Etoricoxib, Celecoxib и др.
- Глюкокортикостероиди – Prednisolone, Methylprednisolone и др.
- Конвенционални болест модифициращи антиревматоидни лекарства (к-БМАРЛ) – Methotrexate, Leflunomide, Hydroxychloroquine, Sulfasalazine.
- Биологични болест модифициращи антиревматоидни лекарства (б-БМАРЛ):
 - TNF α инхибитори – Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol и Golimumab
 - анти- β клетъчна терапия - Rituximab
 - инхибитори на ко-стимулацията на Т-клетките – Abatacept
 - IL-6 рецепторни антагонисти - Tocilizumab
 - IL-1 рецепторни антагонисти – Anakinra
- Селективни инхибитори на JAK кинази - Tofacitinib

В Консенсуса на БДР и Препоръките на EULAR са залегнали следните основни положения за фармакологичното лечение на РА:

Лечението със к-БМАРЛ трябва да започне възможно най-рано след поставяне на диагнозата РА. Забавянето на лечението, намалява възможността с монотерапия да се постигне ремисия при ранен РА.

Целта на лечението е постигане на ремисия или ниска степен на болестна активност. Ремисията е основна терапевтична цел, особено при ранен РА, докато ниската болестна активност може да е подходяща алтернатива при пациенти с дългогодишен РА. Целта на лечението трябва да се достигне в рамките на 3 - 6 месеца.

МТХ е лекарствен продукт от първа линия на лечебната стратегия. При контраиндикации или непоносимост към МТХ, като първа линия трябва да се имат предвид: leflunomide, sulfasalazine или инжекционно злато.

Ако целта не е постигната с първоначално избрания кБМАРЛ и липсват лоши прогностични фактори, трябва да се премине към друго кБМАРЛ или комбинация от няколко кБМАРЛ. При наличието на лоши прогностични фактори или липсва успех от предшесващото лечение с кБМАРЛ се добавя биологичен лекарствен продукт.

При пациенти, отговорили недостатъчно към МТХ и/или друго кБМАРЛ, с или без ГК, трябва да се започне лечение с биологични БМАРЛ (бБМАРЛ). Сегашната практика изисква да се започне с антицитокинов инхибитор: **adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab** или **tocilizumab**, който трябва да се комбинира с МТХ (при липса на противопоказания). Само за **tocilizumab** има доказателства, че монотерапията с него е толкова ефективна, колкото комбинацията му с МТХ.

Пациентите с недостатъчен отговор към първия предписан антицитокинов инхибитор трябва да получат друг антицитокинов инхибитор или **rituximab**. Rituximab е средство на избор от втора линия в групата на биологичните БМАРЛ.

Anakinra е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на РА в комбинация с метотрексат с неадекватен отговор към самостоятелно прилаган метотрексат.

Когато се уточнява лечението, трябва да се имат предвид и други фактори, освен болестната активност, като прогресия на ставните увреждания, коморбидност и профил на лекарствена безопасност.

Болестната активност се оценява с помощта на следните индекси: DAS28, SDAI и CDAI. Препоръката на БДР е в рутинната практика да се използва DAS28. За ремисия се приемат стойности на DAS28 по малки от 2.6, а за ниска активност - стойностите между 2.6 и 3.2.

Лекарствени продукти

1. Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛ)

НСПВЛ са група лекарствени средства с обезболяващ, противовъзпалителен и антипиретичен ефект. Те са сходни по фармакологични свойства, биологична активност и механизъм на действие. COX2 инхибиторите имат по-слаба токсичност по отношение на стомаха и двуденума. НСПВЛ водят до симптоматично повлияване на ставната болка, сковаността, отока, функционалния капацитет на опорно-двигателния апарат, т.е. постига се значително клинично подобрене. Тези лекарствени продукти не променят хода на болестта, респ. и ставната деструкция.

Продължителността на лечението зависи от активността на артритата. Препоръчват се краткотрайни курсове като се имат предвид кардиоиваскуларния, гастроинтестиналният и бъбречният риск.

При лечението на РА най-често се използват: **diclofenac, ketoprofen, meloxicam, aceclofenac, etodolac, naproxen, ibuprofen, dexketoprofen, piroxicam, tenoxicam, indometacin, etoricoxib, celecoxib**.

Табл. 1. Обща характеристика на НСПВЛ

НСПВЛ	Tmax (ч)	t1/2 (ч)	Доза (mg)	Продължителност	Максимална
-------	----------	----------	-----------	-----------------	------------

				на действие (ч)	денонощна доза (mg)
Aspirin	2.5	2 - 3	500 - 1000	4 - 6	3000
Diclofenac	1 - 2	1 – 2	50 -100	8 - 12	150
Aceclofenac	1.25 - 3	4 - 4.3	100	12	200
Indometacin	4.5	5.8	25 -100	6 -12	150
Ibuprofen	2 - 2.5	2	200 - 400	6 - 8	2400
Dexketoprofen	0.15 – 1	0.35 – 1.65	25	8	75
Ketoprofen	1.5	2	50 -100	6 - 12	200
Naproxen	15	13	250 - 1000	12	1250
Meloxicam	5-6	20	7.5 - 15	24	15
Piroxicam	3-5	30 - 60	10 - 20	24	20
Tenoxicam	2	72	20	12	40
Nifluril	2	4 – 5	400	8	1200
Nimesulide	2.5	3.2 - 6	100	12	200
Celecoxib	2 - 3	8 - 12	200	12	400
Etoricoxib	1	22	360	12	120

2. Конвенционални болест-модифициращи антиревматични лекарствени продукти (к-БМАРЛ)

Metotrexate (MTX) е средство на избор при болни с РА. Поносимостта към препаратите е много добра. Ефектът му настъпва бързо (след 4–6 седмици). Той е антагонист на фолиевата киселина. Блокира дихидрофолат-редуктазата т.е. пуриновия синтез. Дозата е 7,5–25 mg/седм. Кумулативната доза е 5 грама. МТХ задължително трябва да се приема с фолиева киселина 5 - 10 mg/седмично.

Leflunomide е алтернатива на МТХ. Този продукт е инхибитор на пиримидиновия синтез. Трансформира се в активния метаболит малонитриламид, който блокира активността на дихидрооротат-дехидрогеназата. Лечението се започва с доза 100 mg дневно през първите три дни, а след това продължава с 20 mg ежедневно. Последните години не се прилага натоварваща доза, а директно се започва с 20 mg дневно. Ефектът му настъпва след 4–6 седмици.

Sulfasalazine е алтернативен вариант при невъзможност да се започне лечение с МТХ. Препоръчаната схема за започване на лечението е: първа седмица 500 mg дневно (вечер); втора седмица 2 x 500 mg дневно; трета седмица 500 mg сутрин + 1000 mg вечер; четвърта седмица 2 x 1000 mg дневно. При недостатъчен ефект дозата може да бъде увеличена на 3000 mg дневно. След постигане на ремисия или ниска болестна активност дневната доза може да бъде намалена на 2000 mg или 1000 mg. Нашият опит показва, че дозов режим 2 x 500 mg дневно 7 дни и преминаване на 2 x 1000 mg дневно през втората седмица се толерира добре и ефекта настъпва по-рано. Продължителността на лечението е неопределен.

Соли на златото (Aurothioglucose, Sodium aurothiomalate, Sodium aurothiosulfate). Парентерално прилаганите соли на златото са алтернатива на МТХ. Възприето е лечението с парентералните препарати да започне с назначаване на неголеми, пробни

доза. При първата инжекция се въвежда не повече от 10 mg злато, след седмица (при условие на добра поносимост) дозата се увеличава на 25 mg, а от 3-та седмица (при липса на странични ефекти) се назначава стандартна доза от 50 mg седмично до обща кумулативна доза 1500 – 2000 mg. След това се продължава с поддържаща доза от 50 mg на 2 седмици (за 4 - 6 месеца), а по-късно дозата може да се намали на 50 mg ежемесечно в продължение на години. Ако няма подобрение при направени 800 mg златолечението се спира поради липса на ефективност.

Лечението с **Penicillamin** се започва със 125-250 mg/дн в продължение на 4 седмици. След това дозата се повишава със 125-250 mg/дн на всеки 4 - 12 седмици до постигане на ремисия, но не трябва да надвишава 1500 mg/дн. След постигане на ремисия или ниска болестна активност в продължение най-малко на 6 месеца се преминава на поддържаща доза, която обичайно е 500 - 750 mg/дн. При лечение с Penicillamine се препоръчва назначаване на витамин В6 (пиридоксин) в доза 50-100 mg/24 часа и поливитаминозни добавки, особено при нарушение в храненето на болните.

Антималарийни (chloroquine и hydroxychloroquine). Дългогодишният опит на Клиниката по ревматология в София е показал ефективността и безопасността на следната терапевтична схема при пациенти със средна телесна маса: 2 x 1 таблетка 20 - 30 дни, след което по 1 таблетка вечер. Лечението продължава месеци и години при редовен контрол за токсични прояви. Самостоятелната роля на антималарийните лекарства при лечението на РА е малка. По-често се прилагат в комбинация с МТХ.

Azathioprine се използва като имunosупресивен антиметаболит самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти (най-често кортикостероиди) за промяна на имунния отговор. Терапевтичният отговор се проявява след няколко седмици до няколко месеца, което дава възможност да се намали дозата на глюкокортикоида. Прилага се в доза 1.25-3 mg/kg/24 часа при пациенти с ревматоиден артрит.

Cyclophosphamide е алкилиращ агент. По-рядко се използва при болните с РА. Препоръчва се перорален прием в доза 1-2 mg/kg за денонощие. При наличие на васкулит може да се приложи като пулсова терапия в доза 1000-1500 mg/m² веднъж на 4 седмици.

Cyclosporine A инхибира Т-клетъчния имуен отговор. Препоръчва се приложението му при неефективност на другите БПАРЛ. Лечението се започва с доза не по-голяма от 3 mg/kg за денонощие, в два приема. При необходимост дозата се увеличава с 0.5-1.0 mg/kg в зависимост от ефективността (оценява се след 6-12 седмици) и поносимостта. Максималната дневна доза не трябва да превишава 5 mg/kg.

3. Биологични болест-модифициращи антиревматични лекарствени продукти (БМАРЛ)

- **TNF α инхибитори**

- infliximab — химерно човешко-мише моноклонално антитяло от клас IgG1

- etanercept – фузионен протеин
- adalimumab – е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло
- certolizumab pegol – рекомбинантен, хуманизиран Fab' антитяло-фрагмент
- golimumab – човешко моноклонално антитяло от клас IgG1 κ
- **анти- β клетъчна терапия**
 - rituximab – химерно мише/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1
- **инхибитори на ко-стимулацията на Т-клетките**
 - abatacept – фузионен протеин
- **IL-6 рецепторни антагонисти**
 - tocilizumab – хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу човешки интерлевкин-6
- **IL-1 рецепторни антагонисти**
 - anakinra – Човешки интерлевкин-1 рецепторен антагонист
- **JAK инхибитор**
 - tofacitinib - селективен инхибитор на JAK

Adalimumab е рекомбинантно изцяло човешко IgG1 моноклонално антитяло, насочено срещу TNF- α . Свързва и неутрализира разтворимата и мембранно-свързаната форма на TNF- α . Прилага се подкожно по 40 mg веднъж на 2 седмици.

Certolizumab pegol е рекомбинантно, хуманизирано Fab антитяло насочено срещу TNF- α и конюгирано с полиетиленгликолу. Има висок афинитет към човешкия TNF- α , както към разтворимата така и трансмембранната му форма. Не съдържа Fc фрагмент. Прилага се подкожно по 400 mg на 0, 2-ра и 4-та седмица, а след това по 200 mg на всеки 14 дни.

Etanercept е напълно човешки разтворим TNF α рецептор. Той е димер, състоящ се от извънклетъчната част на два рецептора за TNF, прикрепени към Fc фрагмента на човешкия имуноглобулин G1. Свързва се конкуритивно с TNF- α или TNF- β в

циркулацията и по този начин блокира тяхното взаимодействие с рецепторите за TNF върху клетъчната повърхност. При възрастни се прилага в доза 25 mg, два пъти седмично или 50 mg, веднъж седмично подкожно.

Golimumab е рекомбинантно изцяло човешко IgG1 моноклонално антитяло, насочено към TNF- α . Моноклоналните антитела свързват в стабилен комплекс както разтворимата така и трансмембранната форма на TNF- α . Прилага се подкожно по 50 mg веднъж месечно.

Infliximab е химерно моноклонално антитяло, съдържащо човешки и миши компоненти. Свързва се специфично с разтворимата и трансмембранна форма на TNF- α . Прилага се под формата на интравенозна инфузия в продължение на 2 часа. При РА дозата е 3 mg/kg. Последната може да се увеличи до 8 mg/kg, но нараства честотата на нежеланите лекарствени реакции. Инфузиите се провеждат на нулева, 2-ра и 6-та седмица, а след това се правят на 8 седмични интервали.

Tocilizumab е хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу човешкия IL-6 рецептор, получено чрез рекомбинантна ДНК технология. Препоръчителната доза е 8 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 4 седмици. Прилага се чрез венозна инфузия в продължение на 1 час. Регистрирана е и форма за подкожно приложение - 162 mg веднъж седмично. Може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължително лечение с MTX не е подходящо.

Rituximab е химерно мишо/човешко моноклонално антитяло насочено срещу CD 20 антигена разположен върху В лимфоцитите. Свързвайки се със CD 20 мембранный протеин rituximab индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза. Прилага се под формата на две интравенозни инфузии по 1000 mg през 14 дни. След 6 - 12 месеца курса се повтаря. Преди всяка инфузия се прави премедикация с глюкокортикоид (интравенозно), аналгетик и антихистамин (интрамускулно).

Baricitinib е селективен и обратим инхибитор на Janus киназа (JAK)1 и JAK2. Показан е за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, които не се повлияват адекватно или имат непоносимост към лечение с едно или повече модифициращи болестта антиревматоидни лекарства. Може да се използва като монотерапия или в комбинация с MTX. Препоръчителната доза е 4 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно е подходяща за пациенти на възраст ≥ 75 години и може да е подходяща за пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции. Доза от 2 mg веднъж дневно може да се има предвид също и за пациенти, постигнали траен контрол на активността на заболяването с 4 mg веднъж дневно и отговарящи на изискванията за постепенно намаляване на дозата.

Монотерапията с tofacitinib е съпоставима с другите терапии, по отношение на безопасността и ефективността. Комбинираната терапия на tofacitinib 5 mg и 10 mg с к-БМАРЛ, най-вече с methotrexate, показва близки клинични резултати до комбинираните терапии с б-БМАРЛ, но за определяне на профила на безопасност са необходими допълнителни изследвания.

4. Глюкокортикостероиди

Глюкокортикостероидите (ГК) притежават мощно противовъзпалително и умерено имunosupресивно действие. Техният ефект е много бърз и драматично подобряват артритите, но не променят естествения му ход. Артритът се реактивира след спирането на ГК. Много сериозен проблем са нежеланите лекарствени събития вследствие на продължителното лечение с ГК. В клиничната практика са утвърдени следните индикации:

1. ГК се изписват за кратко време (бридж терапия) при болни с висока възпалителна активност, докато започнат да действат болест-модифициращите лекарства или за подпомагането на физикалното лечение. Най-често прилаганата доза е 5-10 mg prednisolone.
2. Наличието на извънставни прояви – серозит, язви на роговицата, васкулит, пулмонит и др. В тези случаи дозата е 40 – 60 mg дневно. При необходимост може да се проведе пулсова терапия с 1 g **methylprednisolone** като венозна инфузия.
3. ГК могат да се включат при неповлияване на артритите от болест-модифициращите лекарства или при наличие на контраиндикации за тяхното приложение. При хронично лечение с ГК задължително трябва да се провежда профилактика на остеопорозата с витамин Д.
4. ГК могат да се прилагат локално като вътреставни и периставни инфилтрации.

В ревматологичната практика у нас най-често се използват молекулите с кратка и средна продължителност на действие - **hydrocortisone, cortisone, prednison, prednisolone, methylprednisolone**. Молекулите с голяма продължителност на действие (**betamethasone и dexamethasone**) се използват по-рядко.

5. Имunosupресори

Anakinra представлява копие на естествения човешки протеин, наречен „човешки IL-1 рецепторен антагонист“ и блокира рецепторите за IL-1. Предлага се под формата на инжекционен разтвор за подкожно приложение. Използва се в комбинация с МТХ при възрастни пациенти, които не са се повлияли адекватно само от МТХ. Препоръчителната доза **anakinra** при РА е 100 mg веднъж дневно, прилагана приблизително по едно и също време всеки ден.

Препоръки за лечението на РА

През 2010 г. Европейската лига против ревматизма (EULAR) разработи 15 препоръки за лечението на РА и три водещи принципа. Една от основните препоръки е, че лечението с к-БМАРЛ (**methotrexate**) трябва да се започне възможно най-скоро след диагностицирането на РА. Това е съществена разлика в сравнение с терапията на заболяването през 90-те години, когато като първа линия на лечение са използвани НСПВЛ. Друга нова препоръка е, че лечението с б-БМАРЛ трябва да се започне при

незадоволителни резултати или контраиндикации за лечението с к-БМАРЛ. В съвременната практика, при терапията с б-БМАРЛ, най-често се започва с TNF- α инхибитори (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab или infliximab). При незадоволителни резултати от терапията с първия TNF- α инхибитор според препоръките трябва да се премине към друг TNF- α инхибитор, abatacept, rituximab или tocilizumab.

EULAR въведе три основни принципа за лечението на РА:

- ревматолозите са специалистите, които трябва да лекуват пациентите
- вземане на съвместно решение между пациента и ревматолога
- отчитане на икономическата тежест на заболяването (освен високата стойност на директните разходи така и на индиректните свързани с намалената трудоспособност).

РЕАКТИВЕН АРТРИТ (СИНДРОМ НА РАЙТЕР)

На IV Международна работна среща по ReA през 1999 г. в Берлин, се предлага терминът „реактивен артрит“ да се използва в случаи когато хроничния артрит и микробния причинител са асоциирани с HLA B27 или спондилоартропатия. За всички останали случаи на артрит асоцииран с инфекциозен причинител да се използва термина „инфекционно свързан артрит“ (infection related arthritis).

Реактивният артрит (ReA) е негнойно ставно възпаление, породено от инфекция с извънставна локализация - пикочополова система или чревен тракт. Най-честите причинители са: Chlamydia trachomatis, Yersinia enterocolitica, Salmonella enterocolitica, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni. От 60% до 80% от болните са носители на HLA-B27 антигена. Основна клинична проява е асиметричния олигоартрит или моноартрит, засягащ предимно долните крайници. Характерно е възвличането на аксиалния скелет и ентезите, което даде основание ReA да бъде класифициран в групата на серонегативните спондилоартрити. Уретритът, цервицитът, очното възпаление и кожно-лигавичните прояви често придружават ставния синдром. Обичайно боледуват мъже и жени между 20 и 40 годишна възраст. Постсексуалният ReA е по-чест при мъжете, а постентеритният ReA е еднакво срещан при двата пола. През последните 10 - 15 години честотата на ReA значително намаля. Синдромът на Райтер е частен случай на ReA, изявяващ се с триадата артрит, увеит и уретрит.

Диагноза на ReA

Днес за диагностициране на ReA се използват *ревизираните класификационни критерии от 1999 година, приети на IV Международна работна среща в Берлин*. Те включват големи и малки критерии, както и изключващи такива.

Големи критерии

1. Артрит със следните характеристики (необходимо е наличието на 2 от посочените 3 признака):

- Асиметричен
- Моноартрит или олигоартрит
- Преобладаващо засягане на долните крайници

2. Предхождаща симптоматична инфекция, с една от следните две характеристики:

- Ентерит (диария до 6 седмици преди началото на артрит)
- Уретрит (дизурия до 6 седмици преди началото на артрит)

Малки критерии (поне едно от следните)

1. Доказателствени данни за тригерна инфекция

- Положителен PCR тест за нуклеинови киселини от сутрешна урина или уретрален/цервикален секрет за *Chlamydia trachomatis*.
- Положителна копрокултура за чревни патогенни микроорганизми асоциирани с ReA

2. Доказателство за персистираща синовиална инфекция (положителна имунохистология или PCR за *Chlamydia*)

Диагнозата реактивен артрит се приема за **сигурна**, при наличието на два големи критерия и един малък критерий.

Диагнозата е **вероятна** при: наличието на два големи критерия или един голям и един малък критерий.

Класификационните критерии за ReA не се прилагат при установена друга причина за остър артрит или данни за друга артритогенна инфекция.

Диференциална диагноза

Най-често тя се прави със следните болести:

- септичен артрит,
- псориатичен артрит,
- подагра,
- синдром на Behçet,
- ревматоиден артрит,
- ревматизъм,
- болест на Bechterew,
- лаимска болест и др.

Стратегия на терапията

Антибиотици

1. След първоначалното лечение на инфекцията, да не се прилагат антибиотици повече от 4 седмици, с цел да се третира реактивния артрит причинен от гастро-интестинална или уро-генитална инфекция.
- 2.

Лекарствена терапия

1. Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛ)

НСПВЛ притежават обезболяващ, противовъзпалителен и антипиретичен ефект. Те са средство на първи избор за лечението на РеА. НСПВЛ потискат възпалителния процес в ставите, аксиалния скелет и ентезите, като значително подобряват функцията на опорно-двигателния апарат.

Продължителността на лечението зависи от активността на артрита и продължава докато е необходимо. При назначаването на съответния лекарствен продукт трябва да се отчитат рисковете, свързани със сърдечносъдовата система, стомашночревния тракт и бъбреците.

При лечението на РеА най-често се използват: **diclofenac sodium, aceclofenac, etodolac, naproxen, ketoprofen, ibuprofen, dexketoprofen, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, indometacin, etoricoxib, celecoxib** (виж РА).

2. Глюкокортикоиди

При неефективност на лечението с НСПВЛ или висока активност на РеА (фебрилитет, астеноадинамия, хепатоспленомегалия, лимфаденомегалия, висцерални прояви, значително повишени стойности на СУЕ и CRP) се назначават глюкокортикоиди. Те притежават мощно противовъзпалително действие и техният ефект е много бърз. Прилагат се *per os* или *i.v.* Началната доза е 20 - 40 mg prednisolone в зависимост от активността на заболяването. При необходимост могат да се провеждат и пулсове с 1000 mg methylprednisolone *i.v.* Много добър ефект се постига при вътреставно и периставно приложение на ГК.

В ревматологичната практика у нас най-често се използват молекулите с кратка и средна продължителност на действие - **hydrocortisone, cortisone, prednison, prednisolone, methylprednisolone**. Молекулите с голяма продължителност на действие (**бетаметазон и дексаметазон**) се използват по-рядко.

3. Конвенционални болест-модифициращи антиревматични лекарствени продукти (кБМАРЛ)

Прилагат се при затегнато или хронично протичане на РеА. Около 50% от болните правят рецидив през първите 6 месеца.

Sulfasalazine е средство на първи избор. Започнат през първите 3 месеца индуцира по-бърза и по-продължителна ремисия спрямо плацебо. Препоръчителната доза е 2 g/дн, но при определени случаи може да бъде увеличена до 3.0 g/дн (виж РА).

MTX се прилага в случай на липса на ефект от лечението със sulfasalazine. Започва се с 10 mg /седмично и дозата постепенно се увеличава до 15-20 mg/седмично (виж РА).

4. Лечение на отключващата инфекция

Чревните инфекции имат самоограничаващ се ход в рамките на 2 - 3 дни и обикновено не се налага антибактериално лечение. При болни с РеА и позитивна копрокултура се прилагат: бета-лактамни антибиотици - **пеницилинови (amoxicillin, ampicillin) и трета генерация цефалоспоринови (cefixime, ceftriaxone); хинолони (nalidixic acid, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin); макролиди (azithromycin) и други - сулфонамиди, тетрациклини**. Лечението продължава 7 - 14 дни.

Генито-уринарната форма на болестта най-често се причинява от *C. trachomatis*. Неусложнените форми (уретрит, цервицит) се третират 7 дни, докато усложнените (простатит, епидидимит, салпингит, оофорит, параметрит) – 14 дни. Често пъти един антибиотичен курс не е достатъчен и се налага след почивка от 15 дни да се проведат още 1 – 2 курса.

Средство на първи избор са **макролидите (azithromycin) и тетрациклините (doxycycline)**. Ефективността им е около 95%. Azithromycin при възрастни хора се прилага по 1.0 грам еднократно дневно. За деца дозата е 10 mg/kg, но не повече от 1 g/дн. Не е потвърден фетален риск при проучвания с хора. Doxycycline се назначава 2 x 100 mg/дн. Не се препоръчва при деца под 8 години. При деца над 8 години - дозата е както при възрастните. Доказан е фетален риск, поради което не се дава по време на бременност. Erythromycin и сулфонамидите са по-малко ефективни и с повече нежелани лекарствени реакции. При деца, бременни и кърмещи жени erythromycin е подходяща алтернатива. Дозата е 30 - 50 mg/kg, разпределена в 4 приема в продължение на 10 - 14 дни. Единственото приемливо лечение за неонаталната хламидийна офталмопатия е терапията с орален еритромицин 50 mg/kg дневно в продължение на 10-14 дни.

АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛОАРТРИТ (по МКБ код M45)

1.3.1. Дефиниция

Анкилозиращият спондилит (АС) е хронично възпалително ревматично заболяване, ангажиращо сакроилиачните стави (сакроилиит, като отличителен белег), гръбначния стълб във вариабилна степен и по-рядко периферните стави. Първичното огнище на възпаление при АС са сухожилните ентези и залавните места на лигаментите за костта, сакроилиачните и апофизалните стави. Болестта има три основни клинични прояви от страна на опорно-двигателния апарат: 1. симптоми от аксиалния скелет, 2. периферен артрит и 3. ентезит. Патогномонични за АС са новото костно формиране -

синдесмофитите и анкилозата на гръбначния стълб. АС е до голяма степен генетично детерминирано заболяване, което има подчертана асоциация с HLA-B27. Причислява се към спондилоартритите (СпА).

АС е най-честото възпалително заболяване на гръбнака по света. Честотата му варира между 0.1% - 1.6%, до 2% за някои етнически групи. По-често се среща при мъжете, в сравнение с жените, съотношение мъже към жени - 2–3:1. В повечето изследвани кохорти с АС преобладават мъжете, но в проучване от 1996г. съотношението мъже/жени достига приблизително 1:1. Вероятни причини за тези резултати са прицелно насочване към идентифицирането на мъжете с АС. Съобщаваната промяна в съотношението е свързана с повишената осведоменост на жените за болестта.

1.3.2. Клинична симптоматика и диагностични критерии

Както при много други заболявания, чиято етиология не е точно изяснена, диагнозата на АС се базира на клиничните особености. В ежедневната практика, предполагаемата клинична диагноза на болестта обичайно се подкрепя от рентгенологични доказателства за сакроилиит. В действителност, АС се смята от голяма част от клиницистите за “симптоматичен сакроилиит”. Понастоящем за диагностицирането на АС са общоприети модифицираните Ню Йоркски класификационни критерии от 1984 год. (табл. 1). Те имат чувствителност 83% и специфичност 98%.

Клиничните пунктове в тези критерии отразяват по-голяма болестна продължителност и обичайно не са представени при ранното заболяване. Диагнозата се базира главно на наличието на рентгенографски промени в сакроилиачните стави, надвишаващи 2 степен едностранно.

Таблица 1. Модифицирани Ню Йоркски критерии за анкилозиращ спондилит (1984)

➤ Клинични критерии:

- Болка ниско в гърба и скованост, с продължителност над 3 месеца, която се подобрява от раздвижване и не се облекчава от покой.
- Ограничение в подвижността на поясния гръбнак в сагиталната и фронталната равнини.
- Ограничение в разгръщането на гръдния кош, спрямо нормалните стойности за възрастта и пола.

➤ Рентгенологичен критерий:

- Сакроилиит ≥ 2 степен двустранно или 3 - 4 степен едностранно.

Дефинитивен АС се приема, ако е налице рентгенологичния критерий в съчетание с поне един клиничен критерий.

Хроничните костни и ставни увреди, каквито са деструктивните лезии (ерозии) и предимно проявите на ново костно формиране (остеосклероза и анкилоза) се развиват бавно в хода на болестния процес, поради което могат да минат няколко години на постоянна или флукутираща болестна активност, преди те да станат откриваеми чрез рентгенографското изследване. Обичайно има продължително забавяне от средно около 8 и повече години между началото на симптомите и поставянето на диагнозата, основно поради изискването за документиран доказателства за рентгенографски сакроилиит. Поради горепосочените причини модифицираните Нью Йоркски критерии за АС не са подходящи за диагностициране в ранните фази на болестта.

В началото на 90-те години навлиза магнитно резонансното изследване (МРИ), което обективизира възпалението на сакроилиачните стави (СИ) и гръбнака, много преди дефинитивните лезии в тях да станат откриваеми на конвенционална рентгенография. При болни с нормални СИ стави или с неясен/съмнителен образ на лицева рентгенография, но активен сакроилиит на МРИ, сигурен рентгенографски сакроилиит се развива в значителна пропорция от пациентите след 3-7 години. Възникна предположението, че болните с аксиален спондилоартрит, независимо от наличието или липсата на рентгенографски промени принадлежат към една болестна цялост.

Днес терминът „аксиален СпА” обхваща: 1) пациенти с хронична болка в гърба, които имат АС, дефиниран чрез сигурни рентгенографски структурни промени в СИ стави и 2) пациенти с ранна или абортивна форма на СпА, със сакроилиачно възпаление при МРИ (образно рамо на класификационните критерии) или HLA B27 B27 (клинично рамо на класификационните критерии) в комбинация с типичните особености на СпА (не-рентгенографски аксиален СпА) (табл. 2 и 3). Лонгитудинални проучвания, сочат прогресия на не-рентгенографския аксиален СпА към АС в 36-59% от случаите за ≥ 10 г.

Таблица 2. Класификационни критерии на ASAS за аксиален спондилоартрит (SpA) при пациенти с болка в гърба ≥ 3 месеца и възраст при началото < 45 г.

Сакроилиит от образно изследване*		HLA-B27
плюс	или	плюс
≥ 1 признак на СпА#		≥ 2 други признаци на СпА#

# Признаци на SpA	* Сакроилиит от образно изследване
• Възпалителна болка в гърба • Артрит • Ентезит (пета) • Увеит • Дактилит • Псориазис • Болест на Crohn/колит • Добър ефект от НСПВЛ • Фамилна анамнеза за SpA • HLA-B27 • Повишен CRP	• Активно (остро) възпаление на МРИ, високо суспектно за сакроилиит асоцииран със SpA • Сигурен рентгенографски сакроилиит съгласно модифицираните NY критерии

Критериите на ASAS за класифициране на аксиалния спондилоартрит (да се прилагат при болни с хронична болка в гърба и възраст при началото на болката в гърба < 45 години)

Таблица 3 Спецификация на вариационностите използвани в критериите за класификация на аксиалния спондилоартрит на Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)

Клинични критерии	Определение
Възпалителна болка в гърба	Съгласно експертите: наличие на четири от следните пет параметри: (1) възраст при дебюта < 40г., (2) постепенно начало, (3) подобрение при раздвижване, (4) липса на подобрение в покой, (5) нощна болка (подобряваща се след раздвижване).
Артрит	Предшестващ или наличен активен синовит, диагностициран от лекар
Фамилна анамнеза	Наличие у родственици по първа или втора линия на всяко едно от следните: (а) анкилозиращ спондилит, (б) псориазис, (в) увеит, (г) реактивен артрит, (д) възпалително чревно заболяване
Псориазис	Предшестващ или наличен псориазис, диагностициран от лекар
Възпалително чревно заболяване	Предшестваща или налична болест на Crohn или улцерозен колит, диагностицирани от лекар
Дактилит	Предшестващ или наличен дактилит, диагностициран от лекар
Ентезит	Ентезит на петата: предшестваща или настояща спонтанна болка или чувствителност при изследване на залавното място на Ахилово сухожилие или плантарната фасция за калканеуса.
Преден увеит	Предшестващ или наличен преден увеит, потвърден от офталмолог.
Добър отговор към НСПВЛ	Болката в гърба отзвучава напълно или се облекчава в рамките на 24-48ч. след пълна доза НСПВЛ.
HLA-B27	Положителен тест, съобразно стандартните лабораторни техники.
Повишен CRP	CRP над горната граница на нормата в комбинация с болка в гърба, след изключване на други причини за повишена серумна концентрация на CRP.

Сакроилиит на рентгенография	на	Двустранен 2-4 стадий или едностранен 3-4 стадий, съобразно модифицираните New York`ски критерии.
Сакроилиит на МРИ		Активни възпалителни лезии на сакроилиачните стави със сигурни данни за едем на костния мозък/остеит, суспектни за сакроилиит, асоцииран със спондилоартрит.

CRP, С-реактивен протеин; HLA, човешки левкоцитен антиген; НСПВЛ, нестероидни противовъзпалителни средства.

Новите класификационни критерии разшириха спектъра на СпА чрез включване на ранните форми на заболяване в допълнение към АС.

Счита се, че пациентите с аксиален СпА (както не-рентгенографски аксиален СпА, така и АС) страдат от сериозно и инвалидизиращо заболяване

- Аксиалният СпА засяга млади мъже и жени в най-продуктивната им възраст
- Аксиалният СпА често остава неразпознат в продължение на години
- Пациентите с не-рентгенографски аксиален СпА и АС имат сходни белези и симптоми
- Нивата на болестна активност при пациентите с не-рентгенографски аксиален СпА и АС са сходни
- BASFI и BASMI (представящи последиците от заболяването) са малко по-високи при болните с АС

Основните **клинични симптоми** на АС са болка, скованост, умора и нарушена физическа функция. В ранните фази, функционалните ограничения се дължат на възпалението и обикновено нарастват в хода на болестта, което е свързано с новото костно формиране. Клиничните симптоми и последващата болестна прогресия водят до значителни функционални затруднения и повлияване на здравно-обусловеното качество на живот.

Болката в гърба се среща в над 80% от общата популация. Затова е важно да се отбележи, че при АС тя има специфични особености, които я отличават от механичната болка в гърба: 1) възраст при дебюта < 40г., 2) постепенно начало, 3) подобрение след раздвижване, 4) липса на подобрение от покой, 5) нощна болка (подобрение след ставане от сън). Болката при АС се съчетава с чувство на скованост ниско в гърба, която се влошава на разсъмване и понякога продължава над 3 часа. И двата симптома се подобряват от горещ душ, упражнения и физическа активност.

Извън-ставната чувствителност е често оплакване при много от болните. Тя е израз на ентезит, възпалителна реакция на инсерцията на сухожилието за костта. Чувствителни места най-често са костостерналните съчленения, processi spinosi, cristae iliacae, trochanter

major, tuberositas ossis ischii, tuberculi tibiae или петите (Ахилово тендинит или плантарен фасциит). Рентгенологично на тези места могат да се изияват шипове/шпори.

Периферният артрит (типично асиметричен олигоартрит на долните крайници) се среща приблизително в 25% от болните. Обичайно възниква късно в хода на болестта. Често се засягат “аксиалните” стави (тазобедрени и раменни), което може да предизвика значителна физическа инвалидност, особено когато паралелното е увреден гръбнака. Коленните стави също могат да се засегнат, обичайно с интермитентни изливи. Засягането на темпоромандибуларните стави се среща в около 10% от болните.

Възпалителните ревматични заболявания са свързани с **повишена костна загуба и костен търновър**. Това води до намалена костна минерална плътност и остеопороза. Вертебралните деформации са неин характерен признак. Остеопенията се наблюдава още в ранните стадии на АС. Повишена е честотата на симптоматичните остеопоротични вертебрални фрактури. Те допринасят за гръбначната болка, скованост и загуба на подвижност.

Извънскелетните прояви на болестта включват общи симптоми, очни, кардио-васкуларни, белодробни прояви, неврологично и бъбречно засягане. Често се наблюдават умора, редукция на телло и субфебрилна температура.

Най-честата екстра-артикуларна проява е **острия преден увеит или иридоциклит**, срещащ се в 25 до 30%. Началото на очното възпаление най-често е остро и типично едностранно, но атаките могат да се редуват. Окоето се зачервява и е болезнено, със зрителни увреди. Често има фотофобия и засилено съззене. Ако очното възпаление не се лекува или лечението се забави, може да се образуват задни синехии и глаукома. Повечето атаки утихват за 4 до 8 седмици без последици, ако се започне навременно лечение в ранния стадий.

Проявите на **сърдечно участие** включват аортит на аспендентната аорта, аортна клапна недостатъчност, проводни нарушения, кардиомегалия и перикардит и са по-характерни при болните с по-голяма продължителност на болестта (15-30г.).

Белодробното участие е рядка и късна проява на АС. Характеризира се с бавно прогресираща фиброза на горните дялове на белите дробове, която се изиявява средно две декади след началото на спондилита. Белодробната вентилация обичайно се поддържа в нормални граници, поради повишеното участие на диафрагмата в дихателните движения. Така се компенсира ригидността на гръдната стена, дължаща се на въвлчането на гръдните стави във възпалителния процес.

Неврологичните компликации на АС могат да бъдат предизвикани от фрактура, нестабилност, компресия или възпаление. Синдромът на cauda equina е рядко, но тежко усложнение на дългогодишен АС. Засягат се лумбосакралните нервни коренчета. Това

предизвиква болка и загуба на сетивност, често са налице уринарни и чревни симптоми. Постепенно се изявяват изпускане по малка и голяма нужда, импотентност, загуба на чувствителност на седалищната област и понякога загуба на глезенни конвулсии.

При голям дял от пациентите с АС се установява **IgA нефропатия**. Изявата ѝ често се съпътства от **повишени нива на IgA в серума (93%)** и увреда в бъбречната функция (27%). Амилоидозата (вторичен тип) е рядко усложнение.

III. Диагностично поведение

За да бъде поставена диагнозата рано, навреме, лекаря трябва да извърши задълбочено и пълно физикално изследване, комбинирано с най-съвременни образнодиагностични и изследвания.

Физикално изследване

Гръбначна подвижност. При изследване на гръбнака, обичайно се открива известно ограничение в подвижността на поясния отдел, което се установява при предна флексия, хиперекстензия или латерална флексия. Ранното изглаждане на физиологичната лумбална лордоза се установява още с оглед. Тестът на Schober е полезен за откриване на ограничението в предната флексия. Липсата на увеличаване на разликата от изправено положение до максимално навеждане напред при изправени колена между предварително маркираните точки (processus spinosus на пети поясен прешлен и 10 см нагоре по срединната линия) от 10 на 15 см, е признак за редуцирана подвижност на поясния гръбнак. Намалява се също латералната флексия, като ротацията на гръбнака може да причини болка.

Подвижност на гръдния кош. Често в ранния стадий на АС се установява лека до умерена редукция на подвижността на гръдната клетка. Намаление под 5 см при млади хора, с постепенно възникнала хронична възпалителна болка ниско в гърба е много суспектна за АС. Подвижността на гръдната клетка трябва да се измерва при максимално вдишване след форсирано максимално издишване на нивото на четвърто междуребрие при мъжете и непосредствено под гърдите при жените.

В съвременното широко възприет индекс за изследване на болни с АС е метрولوجичния индекс Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). Той включва 5 клинични измервания, които най-точно отразяват аксиалния статус (т. е. цервикален, торакален и поясен гръбнак, тазо-бедрени стави и тазови меки тъкани): трагус – стена, модифициран тест на Schober, цервикална ротация, лумбална странична флексия и интермалеоларно разстояние.

Ентезит. Наличието на ентезит може да бъде оценено чрез изследване на tuberositas ossis ischii, trochanter major, processus spinosus, костохондралните и манубриостерналните

съчленения, crista iliaca. Допълнителни прояви на ентезит са Ахиловия тендинит и плантарния фасциит.

Сакроилиит. Директният натиск върху СИ стави може да предизвика болка, както и специалните прийоми за изследването им, въпреки, че тези тестове не са специфични. Те могат да бъдат отрицателни при ранното заболяване или да се негативизират в късните стадии, тъй като възпалението се замества от фиброзна или костна анкилоза.

IV. Лабораторни тестове

Рутинните кръвни проби не са полезни. Възпалителните биомаркери СРП и СУЕ са лош индикатор на болестната активност при АС, за разлика от ревматоидния артрит и също не отразяват точно прогресията на рентгеновите промени. При 15% от болните с АС се развива лекостепенна нормохромна анемия. Част от страдащите от заболяването имат повишена серумната алкална фосфатаза (произхождаща от костта), без да е налице връзка с активността или продължителността на заболяването. Често се установява известно повишение на серумния IgA, чието ниво корелира с острофазовите реактанти.

Определянето на HLA-B27 антиген или гена за него е изследване с висока отрицателна предиктивна стойност - отрицателният резултат с голяма надеждност отхвърля АС, защото около 91-95% от болните с АС в българската популация са носители на този ген.

V. Образни изследвания

Конвенционална рентгенография

Рентгенографските находки при **сакроилиит** са обичайно симетрични и включват: 1) неясни очертания и замъгляване на субхондралната костна пластинка 2) ерозии на подлежащата кост (с „псевдоразширение” на ставната междина), 3) субхондрална остеосклероза, 4) образуване на костни мостове и пълна костна анкилоза на СИ стави.

Препоръчва се провеждането на лицева и профилна проекция на поясните прешлени и профил на шийни прешлени. Рентгенографските промени на **гръбначния стълб** са: 1) склероза и ерозии на прилежащите до anulus fibrosus тъгли на прешленните тела, 2) квадратизация на прешленните тела, 3) синдесмофити, 4) пълни костни мостове. При част от болните може да настъпи пълно спояване на гръбначния стълб („бамбуков гръбнак”).

Компютърна томография на сакроилиачните стави

КТ позволява по-детайлен образ на анатомията на СИ стави и по-точно обективизира хроничните костни промени, дължащи се на сакроилиит - ерозии и частична анкилоза, които могат да не се видят на конвенционална рентгенография⁶⁰. Полезна е и за диференциалната диагноза с дифузната идиопатична скелетна хиперостоза (болест на Forestier).

Магнитно резонансно изследване на СИ стави и гръбначен стълб

Основното предимство на МРИ е, че може да обективизира острия възпалителен процес както в костта, така и в СИ стави - сакроилиит, спондилит и спондилодисцит. Активното възпаление на СИ стави, дължащо се на СпА може да се визуализира като костно-мозъчен едем/остеит, синовит на СИ стави, ентезит или капсулит. Лезиите на структурна увреда на СИ стави могат да се изиявят като субхондрална склероза, ерозии, мастни депозити, костни мостове/анкилоза.

Въпреки че от възпалението се засягат всичките три гръбначни сегмента, най-често активни промени се откриват в долния отдел на торакалния гръбнак. Признаците на активност на болестта са едем и/или контрастно усилване, които обичайно се локализируют по ъглите на прешлените. Хроничните промени са мастно отлагане в костния мозък под вертебралните пластинки, ново костно формиране с частично или пълно сливане на прешленните тела.

Костна сцинтиграфия

Сцинтиграфията се използваше в продължение на много десетилетия за откриване на активното възпаление при пациентите със СпА, но вече не играе съществена роля за диагностицирането и проследяването им, поради ограничената си сензитивност и специфичност. Понастоящем е заменена от МРИ.

Ултразвукова диагностика

Ултразвуковото изследване при болните с АС е от полза при установяване на ентезит и бурсит. То е по-чувствителен метод за откриването на тези промени от физикалното изследване. В клиничната практика подпомага диагнозата, както и лечението с аспирация и/или кортикостероидни инжекции под УЗ контрол.

Двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)

Остеопорозата на гръбнака и ТБС като резултат на възпалението често се асоциира с АС и се развива паралелно с формирането на синдесмофити. DXA на бедрената шийка и на поясен гръбнак в лицева проекция е най-често използвания метод за оценка на костната минерална плътност (КМП) при пост менопаузални жени. При АС, DXA на поясния гръбнак може да даде фалшиво повишени стойности на КМП поради наличието на костно-пролиферативни промени. По-добър метод за измерването ѝ е прилагането на профилна DXA за поясния гръбнак. Грешката при измерването може да се избегне чрез използването на количествена КТ.

VI. Стратегия на терапията

НСПВл

1. НСПВл в най-ниската възможна ефективна доза.
2. Ако НСПВл, приеман в максимална поносима доза за 2-4 седмици не повлиява адекватно болката, трябва да се помисли за прилагане на друго НСПВл.

Биологични БМАРл

1. Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab и infliximab се прилагат за лечение на тежки активни анкилозираци спондилити при възрастни, при които не се постига адекватен контрол на заболяването, или които не понасят НСПВл. Infliximab се препоръчва само ако терапията е стартирана с най-евтиния infliximab-съдържащ продукт.
2. Изборът на терапия се основава на дискусия между медицинския специалист и пациента относно преимуществата и недостатъците на наличната терапия. Ако е възможна повече от една терапия, то тогава се избира възможно най-евтината от тях.
3. Ефективността на adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab или infliximab, трябва да се оцени на 12та седмица от началото на терапията. Терапията може да продължи само ако има ясна тенденция за клиничен отговор, изразяващ се в:
 - a. Редукция на BASDAI индекса с 50% от стойността му преди лечението или ≥ 2 единици и
 - b. Редукция ≥ 2 см на спиналната болкова визулна аналогова скала.
4. Терапия с друг тумор некротизиращ фактор (TNF) – алфа инхибитор се препоръчва при пациенти, които развиват непоносимост, или при които заболяването не се повлиява от първия TNF инхибитор, или при които не се наблюдава по-нататъшен отговор след първоначално проявление.
5. Secukinumab се препоръчва за лечение на възрастни пациенти с активен анкилозираш спондилит, чието заболяване не се повлиява адекватно то НСПВл или TNF инхибитори.
 - a. Отговорът към secukinumab трябва да се оцени 16 седмици след началото на терапията и терапията с него може да продължи, само ако има:
 - i. Редукция на BASDAI индекса с 50% от стойността му преди лечението или ≥ 2 единици и
 - ii. Редукция ≥ 2 см на спиналната болкова визулна аналогова скала (VAS).

VII. Съвременно лечение на АС

Главната цел на лечението на АС е запазване и поддържане на краткосрочното и дългосрочното свързано със здравето качество на живот, чрез контрол на симптомите и възпалението, предпазване от деформации и инвалидност, дължащи се на структурна увреда в резултат на новото костно формиране и поддържане на функцията и социализацията.

Фигура 2. Графично обобщение на препоръките за лечение на АС, базирано на експертното мнение на клиницистите и доказателства от научни изследвания. Болестната прогресия с времето е представена по вертикалата в посока от горе надолу.

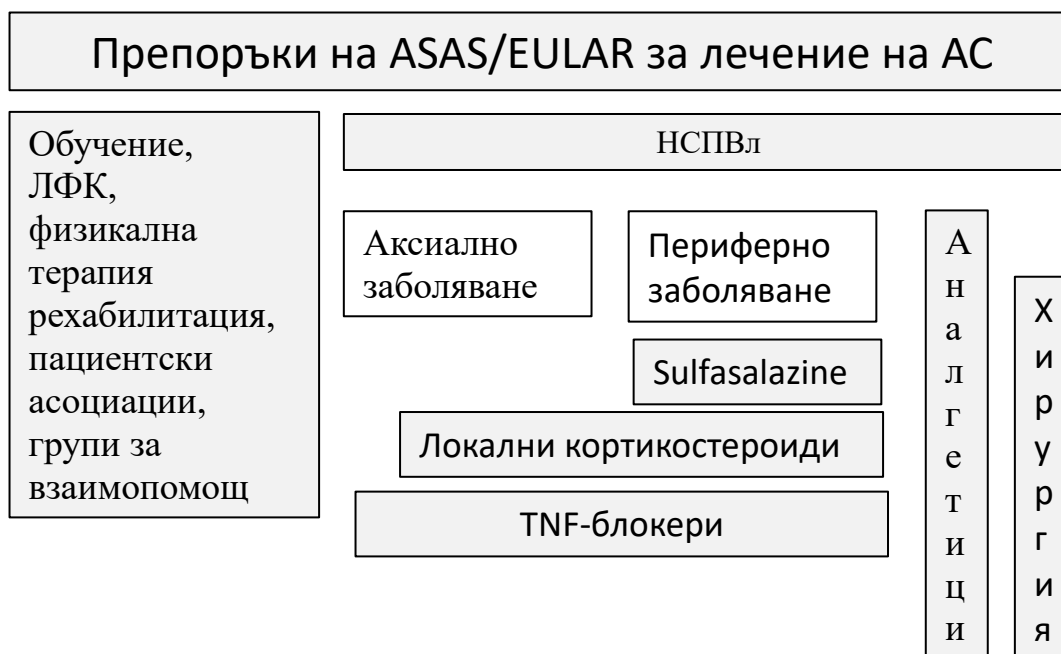


Таблица 4. Първи преработен вариант на препоръките на ASAS/ EULAR за лечение на АС

Всеобщите принципи за лечение на болните с АС са:

- АС е потенциално тежко заболяване с различни прояви, обичайно изискващи мултидисциплинарно лечение, координирано от ревматолог.
- Първичната цел на лечението на болните с АС е да се подобри дълготрайно свързаното със здравето качество на живот чрез контролиране на симптомите и възпалението, превенция на прогресиращата структурна увреда, запазване/нормализиране на функцията и социализацията.
- Лечението на АС трябва да е насочено към подобряване на грижите и да е базирано на съвместното решение на пациента и ревматолога.
- Оптималното лечение на пациентите с АС изисква комбиниране на не-фармакологични и фармакологични терапевтични средства.

1. Общи принципи на лечение

Лечението на болните с АС трябва да е съобразено с:

- Настоящите прояви на болестта (аксиални, периферни, ентезиални, екстра-артикуларни симптоми и признаци).
- Степен на изразеност на изявените симптоми, клинични находки и прогностични белези.
- Общ клиничен статус (възраст, пол, коморбидност, съпътстващо лечение, психологични фактори).

2. Мониториране на болестта

Мониторирането на болестта при пациентите с АС трябва да включва:

- История на заболяването (вкл. въпросници)
- Клинични показатели
- Лабораторни тестове
- Образни изследвания

Горепосочените да са съобразени с клиничните прояви, както и с набора от средства на ASAS.

Честотата на мониториране да бъде преценена индивидуално в зависимост от:

- Еволюцията на симптомите
- Тежестта
- Лечението

3. Не-фармакологично лечение

- Крайъгълният камък на не-фармакологичното лечение на пациентите с АС е тяхното обучение и редовна лечебна физкултура.
- Упражненията в дома са ефективни. Физикалната терапия, със земна или подводна гимнастика под контрол, индивидуална или групова е за предпочитане, тъй като е по-ефективна от упражненията в дома.
- Пациентските асоциации и групите за взаимопомощ са от полза.

4. Екстра-артикуларни прояви и съпътстващи заболявания

- Често наблюдаваните екстра-артикуларни прояви, напр. псориазис, увеит и ВЧЗ, трябва да се лекуват в колаборация със съответните специалисти.
- Ревматолозите трябва да са бдителни по отношение на повишения кардиоваскуларен риск и остеопороза.

5. Нестероидни противовъзпалителни лекарства

- НСПВЛ, включително коксибите, се препоръчват като лекарства от първа линия за пациентите с АС, които имат болка и скованост.
- Продължителното лечение с НСПВЛ е за предпочитане за пациентите с персистиращо активно, симптоматично заболяване.
- Когато се предписват НСПВЛ, трябва да се има предвид кардиоваскуларния, гастроинтестиналният и бъбречният риск.

6. Аналгетици

- Аналгетиците, като **paracetamol** и **опиоиди** (подобни), се имат пред вид при остатъчна болка, след като предшествващо препоръчаното лечение е било с недостатъчен ефект, противопоказано и/или лошо толерирано.

7. Глюкокортикоиди

- Да се имат пред вид локалните ГК инжекции в местата на мускулоскелетно възпаление.
- Употребата на системни **глюкокортикоиди** за аксиалното засягане не се подкрепя от доказателства.

8. Болесто-модифициращи антиревматични лекарства

- Липсват доказателства за ефикасността на **БМАРЛ**, включително **sulfasalazine** и **methotrexate** за лечението на аксиалното заболяване.
- Sulfasalazine може да се има пред вид при пациенти с периферен артрит.

9. Anti - TNF терапия

- Anti - TNF терапията да се назначава на пациентите с персистиращо висока болестна активност, въпреки конвенционалното лечение, съгласно препоръките на ASAS.
- Няма доказателства в подкрепа на задължителното използване на БМАРЛ преди, или в комбинация с **anti - TNF терапията** при пациентите с аксиално заболяване.
- Липсват доказателства, подкрепящи разликата в ефикасността на различните TNF инхибитори върху аксиалните и периферните/ентезиалните прояви на болестта, но при наличието на ВЧЗ трябва да се вземе под внимание ефикасността по отношение на гастроинтестиналния тракт.
- Преминаването към втори TNF - блокер може да е успешно, особено при пациентите с изчерпване на отговора.
- Няма доказателства, подкрепящи използването на други биологични агенти, освен TNF - инхибиторите при АС.

10. Хирургично лечение

- Артропластиката на ТБС да се има пред вид при болните с рефрактерна болка или инвалидизация и рентгенологични доказателства за структурна увреда, независимо от възрастта.
- Коригиращата остеотомия на гръбнака да се има пред вид при пациентите с тежка инвалидизираща деформация.
- При пациентите с АС и остра вертебрална фрактура да се обмисли гръбначна хирургия.

11. Промени в хода на болестта

- Ако настъпи значима промяна в хода на болестта, да се имат пред вид други причини, освен възпалението, като вертебрална фрактура и да се осъществят съответните изследвания, включително образни.

Публикувани са и **международни препоръки** за лечение с TNF – блокери (табл. 5).

Таблица 5. Актуализирани препоръки от 2010г. за приложението на анти – tumour necrosis factor агенти при болни с аксиален СпА (включително АС).

Подбор на болните	
Диагноза	Пациенти, изпълващи модифицираните Ню Йоркски критерии за дефинитивен АС или критериите на ASAS за аксиален СпА
Активно заболяване	Активно заболяване за ≥ 4 седмици BASDAI ≥ 4 (0-10) и положително експертно мнение
Неуспех от терапията	• Всички пациенти трябва да са имали адекватни опити за лечение поне с две НСПВЛ. Адекватен терапевтичен опит се дефинира като поне две НСПВЛ общо за 4-седмичен период в максимално препоръчана или толерирана противовъзпалителна доза, освен ако не са противопоказани • Пациентите с предоминантно аксиални прояви не трябва да приемат БМАРЛ преди започването на лечението с анти-TNF • Пациентите със симптоматичен периферен артрит трябва да имат недостатъчен отговор към поне една локална кортикостероидна инжекция, ако е подходяща и да са имали адекватен опит за лечение с БМАРЛ, за предпочитане sulfasalazine • Пациентите със симптоматичен ентезит трябва да са имали

	неуспех от подходящо локално лечение
Оценка на заболяването	Набора от средства на ASAS за ежедневната практика и BASDAI
Оценка на отговора	
Критерии за отговарящите	BASDAI: 50% релативна промяна или абсолютна промяна от 2 (на 0-10 скала) и експертно мнение в полза на продължаване
Интервал на оценка	След поне 12 седмици

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВЛ се считат за относително безопасни за болните с АС, въпреки че до известна степен риска от кардиоваскуларни, гастроинтестинални и бъбречни увреди е повишен в тази популация.

Получени са доказателства, че НСПВЛ са ефикасни за облекчаване на болката и сковаността при пациентите с АС, както при краткотраен, така и при дълготраен период на лечение. Ефикасността е до голяма степен частична, доза – зависима. Данните от едно малко и краткотрайно проучване не установяват ефект върху гръбначното възпаление, оценено чрез МРИ, но се доказва предимството на продължителната терапия при превенцията на новото костно формиране. Коксибите са безопасни за краткотрайно лечение дори и при пациенти с ВЧЗ. ASAS препоръчва следващата стъпка в клиничните проучвания да бъде в насока събиране на информация за това какъв да бъде режима на прием на НСПВЛ.

Болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ)

След последния обзор Cochrane има още две нови проучвания за sulfasalazine, но експертите не смятат, че те предоставят нова информация, която да даде основания за промяна в съществуващото становище. Резултатите от първото проучване, което е проведено главно при болни с ранен СПА са противоположни, докато в head-to-head проучването срещу etanercept няма плацебо група. Най-общо казано, не може да се изключи частичен положителен ефект на sulfasalazine, който е доста ограничен. Затова не могат да бъдат дадени строги препоръки в подкрепа на неговото приложение, но ревматолозите могат да направят опит за лечение със **sulfasalazine** за кратък период, обичайно не повече от 4 месеца, след който по-нататъшен успех е малко вероятен. Болшинството от проучванията доказват известна ефикасност на sulfasalazine при периферен спондилоартрит и при профилактиката на предния увеит. В активното сравнително проучване **etanercept** е показал по-голяма ефикасност. Липсва друга причина, освен икономическа, за препоръчване на задължителното използване на конвенционално БМАРЛ при АС преди anti - TNF терапията.

Резултатите относно **methotrexate** са все още много ограничени и въз основата на базата данни не могат да бъдат дадени положителни препоръки. След последния обзор Cochrane има едно ново открито проучване с висока доза methotrexate, приложен подкожно, което отново не демонстрира ефект при болните с аксиално заболяване. Болшинството ревматолози прилагат methotrexate при пациенти с предоминантно периферен СпА, но липсват базирани на доказателства препоръки в подкрепа на това.

Анти-TNF терапия

След последния систематичен обзор, има много нови проучвания относно анти - TNF терапията. Освен **infliximab** и **etanercept**, **adalimumab**, **golimumab**, и **certolizumab pegol** също са доказали своя ефект. Получени са съществени данни за резултатите, съобщени от болните. Те доказват, че болните с напреднало заболяване също се повлияват успешно, но тези с ранно и много ранно заболяване имат много по-голям ефект. Делът на съобщаваната ремисия е над 50% след 16 седмица при пациентите с възпалителна болка в гърба с давност под 3 години (средна 15 месеца) и сакроилиит на МРИ, но не и на рентгенография. Трябва да се отбележи, че болшинството от пациентите в тези проучвания не изпълват модифицираните Ню Йоркски критерии за АС.

Данните от обширен регистър сочат, че броя на пациентите с АС, които не спират anti - TNF терапията поради неефикасност или странични ефекти, а я продължават по-дълго време е по-голям, в сравнение с болните от РА. Има доказателства, че ефикасността на anti - TNF терапията се запазва за няколко години.

Гръбначното възпаление, оценено с МРИ се подобрява значително след anti - TNF терапията. Рентгенографската прогресия (главно новото костно формиране) не се потиска, но също няма доказателства, че формирането на синдесмофитите се ускорява.

Наличните лекарства от тази група имат сходна ефикасност върху мускулоскелетните прояви, но различна ефикасност при клинично проявено ВЧЗ. В този случай моноклоналните антитела имат предимство пред разтворимия протеин (**infliximab** и **adalimumab** са одобрени както за болестта на Crohn, така и за улцерозния колит, **golimumab** за улцерозен колит). Няма достатъчно доказателства за разликите по отношение на острия преден увеит. Наличието или липсата на псориазис не обуславя разлики по отношение на ефикасността върху мускулоскелетните симптоми.

Има доказателства, че anti - TNF терапията подобрява признаците и симптомите на периферен артрит и ентезита.

В препоръките на ASAS от 2010г. за първи път е застъпена темата за преминаване към алтернативен TNF - инхибитор при неуспех от предходен, поради получените резултати от няколко проучвания, показващи ефект в значителна степен. Във феномена преустановяване на терапевтичния отговор (вторични нон - респондери) участва

формирането на антитела и тези пациенти имат по-голям потенциал за отговор към втори TNF - блокер, в сравнение с първичните нон - респондери.

Други биологични терапии

IL-17A инхибитори

През последните години се натрупаха доказателства, че в основата на АС стои IL-17A про-инфламаторният път и специфичното инхибиране на IL-17A води до директно прекъсване на възпалението. Последиците от тази цитокинова инхибиция са невъзможност на IL-17A да се свърже с рецепторите си на повърхността на различни клетки, в това число хондроцити, фибробласти, остеобласти, остеокласти и да упражни ефектите си на пролиферация, костно ерозиране, хрущялно увреждане, възпаление.

IL-17A се продуцира основно от Th17 лимфоцитите. Патогенни Th17 клетки са установени както в периферната кръв, така и по повърхността на апофизарните стави на болните с АС.

Резултатите от две проучвания доказват, че анти - IL-17A моноклоналното антитяло (**Secukinumab**) повлиява благоприятно болестната активност, умората, подобрява подвижността на гръбнака, физическата функция и качеството на живот на болните с АС. Подобрене, измерено с ASAS20 се наблюдава още на първата седмица, а отговор към терапията ASAS40 настъпва на втората седмица. Данните сочат, че до втората година от лечението не настъпва рентгенографска структурна прогресия на заболяването. Чрез специфичната IL-17A блокада, както при болните с АС, които не са провеждали анти-TNF α терапия, така и при тези с незадоволителен отговор към предшестваща анти-TNF терапия, са постигнати клиничен отговор и ефикасност, запазващи се до седмица 52. **Secukinumab** е показан за лечение на активен анкилозиращ спондилит при болни над 18г., които са с неадекватно повлияване от конвенционалната терапия. Препоръчителната доза е 150 mg, приложена като подкожна инжекция. Първоначално се прилага насищаща доза на седмици 0, 1, 2 и 3, а впоследствие от седмица 4 - поддържаща доза ежемесечно.

TNF – блокиращи лекарства, регистрирани за лечение на АС в Р България

За лечение на възрастни с тежка активна форма на анкилозиращ спондилит, когато отговорът към стандартната терапия е недостатъчен са показани **adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol и infliximab**.

Препоръчителните дози са за пациенти с анкилозиращ спондилит:

Adalimumab - 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като еднократна доза чрез подкожно инжектиране.

Etanercept - 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично чрез подкожно инжектиране.

Golimumab (Simponi) 50 mg приложен веднъж месечно, на една и съща дата чрез подкожно инжектиране.

Certolizumab pegol - Натоварваща доза: препоръчваната начална доза при възрастни пациенти е 400 mg (прилагана като 2 подкожни инжекции по 200 mg дневно) на седмица 0, 2 и 4. Поддържаща доза: след началната доза, препоръчителната поддържаща доза при възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит, вкл. анкилозиращ спондилит е 200 mg на всеки 2 седмици или 400 mg на всеки 4 седмици.

Infliximab – 5mg/kg под формата на интравенозна инфузия в продължение на 2 часа, последвана от допълнителни инфузии от 5mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, след което на всяка 6 или 8 седмица. Ако пациента не покаже клиничен отговор до 6 седмица (т. е. след 2 инфузии), не трябва да се прилага повече лечение с infliximab.

Adalimumab и **certolizumab pegol** имат официално одобрена индикация за лечение на аксиален СпА без рентгенографски изяви на АС (не-рентгенографски СпА).

IL-17A – блокери

От тази група, **Secukinumab**, който е човешко анти – IL-17A моноклонално антитяло, е одобрен за лечение на АС.

ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ (по МКБ код M07)

I. Дефиниция

Псориатичният артрит/артропатия (ПсА) е хронично протичащо заболяване на опорно-двигателния апарат (ОДА), характеризиращо се с артрит и/или артропатия на периферни стави и/или спондилит при пациенти с и/или спондилит, при пациенти с кожен псориазис (Пс), при обичайно негативен ревматоиден фактор (РФ) и липса на ревматоидни възли. Болните с ПсА развиват различни извънставни прояви. От 5% до 50% от пациентите с Пс развиват ПсА. ПсА принадлежи към групата на серонегативните спондилоартропатии (ССАП): гръбначния стълб е ангажиран при 50% от болните, често се доказва носителство на HLA-B27 ген.

II. Псориатичен артрит – клинична картина

ПсА може да възникне във всяка възрастова група, но най-висока е заболяемостта между 30 и 50 години. Начало на болестта е обичайно подострото (при повечето) или острото (при 1/3 от всички болни с ПсА). В зависимост от появата на двата основни клинични симптома – кожен псориазис и артрит, са възможни следните три варианта:

- при 60-80% от болните кожни лезии се появяват първи, с различно дълъг предхождащ период – до 20 години и повече (обичайно 10 год.)
- при 15% артрит се появява преди кожните промени;
- най-рядко се наблюдава едновременната им поява.

Ангажирането на ОДА е многообразно и с различна интензивност на клиничните прояви – от минимални симптоми (скованост, болка), до висока болестна активност.

Артрит/артропатия/спондилит - клинични форми:

1. Артрит/артропатия на дистални интерфалангеални стави (най-често малки стави на пръсти на ръце и стъпала, типично асиметричен) - 55-70%
2. Асиметричен олигоартрит (засягат се стави на всички крайници) – 30-50%
3. Симетричен полиартрит (клинично подобен на РА) – 15-70%
4. Спондилит (с/без сакроилиит и с/без поражение на периферните стави) - 5-33%
5. Инвалидизиращ (мутилиращ) артрит – 3-5%.

Други прояви от ОДА:

- ентезопатия/ентезит - възпаление на инсерцията към костта на сухожилие /лигамент (Ахилесовото сухожилие, плантарната фасция)
- теносиновит (лек/умерен теносиновит на флексорни сухожилия)
- дактилит (до 35% от болните)
- миопатия.

Клинични симптоми от кожа и нокти

Кожен псориазис - форми:

- плаката – еритематозни псориаитични плаки с, обичайно, фино залющване, придаващо седефен цвят на плаката
- гутата – гутатен псориазис
- пустулоза – плаки с нагнояване
- еритродермия (обичайно не се комбинира с артрит).

Пс може да се локализира по кожата на цялото тяло. Оглеждат се и окосмената част на главата (Пс често е погрешно е смятан за пърхут), перинеума, интерглутеалната цепка, областта на пъпа.

Нокътни промени (понякога единствена проява на Пс):

- линии на Beau
- левконихия
- онихолиза
- жълтеникаво-розовото петнисто обезцветяване („oil-drop“ sign)
- поднокътна хиперкератоза

- сплинтер хеморагии
- петниста лунула
- напречна набраздяване
- отслояване на нокътната плочка (обичайно в свободния ѝ край)
- и точковидни депресии (сравнително най-специфични).

Подкожни възли - не ревматоидни възли, редки.

Извънставни прояви - симптоми от други органи и системи

При ПсА могат да се наблюдават следните извънставни прояви:

- очно засягане се наблюдава при 30% от пациентите:
- конюнктивит (в 20%),
- остър преден увеит (при 7%) – а 43% от тях имат сакроилиит.
- засягане на сърцето
- бъбречно увреждане
- възпалително чревно заболяване
- лимфедем на горни и долни крайници
- припокриващо заболяване е синдромът на SAPHO

III. Псориатичен артрит – диагноза

Скрининг-въпросници

Кожните и нокътните поражения обичайно предхождат клиничната изява на артрит, поради което в световен мащаб дерматолозите са на предните линии за скрининг на ПсА. Затова голям процент от въпросниците за скрининг на ПсА са разработени и валидирани за ползване от контингента пациенти насочвани за консултация към тях - Торонто скринингов въпросник за ПсА (ToPAS, Toronto Psoriatic Arthritis Screen), епидемиологичен посриаизис-скринингов въпросник (PEST, Psoriasis Epidemiology Screening Tool), въпросник за скриниране и оценка на ПсА (PASE, Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation), PASQ./ Patient safety and quality of care/ както и въпросник за скрининг за ранен артрит при пациенти с Пс (EARP, Early ARthritis for Psoriatic patients). Въпросниците *отдиференцират* с относително добра чувствителност и специфичност *болните с ПсА* в голямата група на пациентите с Пс.

Приблизително 70% от болните с Пс биха оценили здравето си с помощта на въпросник, а половината от тях биха се доверили на оценката и биха се консултирали с ревматолог при положителен резултат. Процентът на новодиагностицираните въз основа на тази стратегия нараства пропорционално на броя въпросници с положителен резултат: при един - 19.1%, два - 34.0%, и три въпросника - 46.8%. Въпросниците за самооценка са лесноизпълним и достъпен за рутинната практика тест.

CASPAR-критерии

Критериите CASPAR (Classification for Psoriatic Arthritis, класификация на ПсА) целят да посочат болните с ПсА сред пациентите с възпалителни ставни заболявания (BC3) въобще.

За да са приложими CASPAR-критериите, пациентът трябва да има ВСЗ-възпалително ставно заболяване, дефинирано като наличие на болезнени и оточни стави и/или спондилит и/или ентезит, и продължителна сутрешна и/или след продължителна почивка скованост.

CASPAR-критерии:

Псориазис - 2 точки:

- а. Наличен псориазис – налични в момента на прегледа псориаатични кожни лезии по тялото или скалпа оценени от ревматолог или дерматолог.
- б. Анамнеза за псориазис – анамнестични данни за наличие на Пс (източник - самия пациент, семейния лекар, дерматолог, ревматолог).
- в. Фамилна анамнеза – анамнестични данни за Пс при близки родственици (първа или втора степен роднини), докладвани от пациента.

Псориазис на ноктите -1 точка: наличие в момента на псориаатична нокътна дистрофия, включително онихолиза, точковидни депресии и хиперкератоза.

Отрицателен ревматоиден фактор (РФ) – 1 точка: чрез всеки метод, с изключение на латекс аглутинация (за предпочитане чрез ензимно-свързан имуносорбентен метод или нефелометрия).

Дактилит - 1 точка:

- а. Наличие на подуване на един цял пръст към момента на прегледа.
- б. Анамнестични данни за дактилит (документиран от ревматолог).

Рентгенографски доказателства - 1 точка: образуване на нова кост маргинално на ставите (с изключение на образуване на остеофити) върху рентгенография на ръце или стъпала.

CASPAR-критериите откриват болните с ПсА с 98.7% специфичност и 91.4% чувствителност (по-добри са и по двата показателя в сравнение с преди използваните критерии на Мол и Райт). CASPAR-критериите са валидирани и за пациенти с ранен ПсА (времетраене на симптомите < 24 месеца). Най-информативни за развитието на ПсА са активен Пс и негативен РФ, последвани от Пс на ноктите и настоящ/документиран в миналото дактилит.

Лабораторни показатели

Няма утвърдени ПсА-специфични лабораторни диагностични тестове оценяващи активност, но често се използват:

Образни изследвания

Конвенционално рентгенографско изследване

Рентгенографската находка *може да подпомогне* разграничаването на ПсА от други олиго-/полиартрити (но *късно в еволюцията на ПсА*). Асиметричният олигоартрит и симетричният полиартрит обикайно протичат с картината на леко до умерено агресивен ерозивен артрит (клинични варианти на ПсА). **Ранните** костни ерозии са разположени маргинално на ставния хрущял – следователно в началните стадии хиалинния хрущял е съхранен (подобно на РА липсва стеснение на ставната цепка). **Напредналите** промени са с по-голяма специфичност. Някои късни в еволюцията на ПсА рентгенографски находки

насочват към диагнозата:

- деформация „pencil-in-suit“ („молив в предпазител“)
- мутилиращ (инвалидизиращ) артрит – значима костна деструкция; най-често тежки деформации тип „молив в предпазител“, може множествени, с оформяне на т. нар. „телескопични пръсти“
- стесняване на ставното пространство в областта на интерфалангеалните стави (ИФС), евентуално с анкилоза
- „разширяване „на ставното пространство в областта на ИФС в резултат на деструкция,
- периостити („мъхести“, с разрехавяване на периостта)
- двустранен, асиметричен, вретеновиден оток на меките тъкани, едностранен или асиметричен сакроилиит
- в областта на гръбначния стълб:
 - ✓ големи, немаргинални, едностранни, асиметрични синдесмофити (понякога оформящи междупрешленни костни мостове) в шиен, гръден или поясен отдел на гръбначния стълб; често се наблюдава непоследователно ангажиране на сегментите му,
 - ✓ по-фини, вертикални и симетрични синдесмофити **заедно със симетричен сакроилиит** (вариант рентгенологично неразличим от засягането при болестта на Бехтерева),

Компютърно-томографско изследване на ОДА (КТ)

КТ е значително по-чувствителна от рутинната рентгенография. Предоставя по-детайлна информация от нея, а е с по-достъпна цена (от МРТ). Не предоставя данни за наличие/липса на костно-мозъчен едем и е в значителна степен лъченатоварващо.

Магнитно резонансна томография (МРТ)

МРТ е чувствителна за откриването сакроилиит, ентезит и/или ерозии. При използването на контраст (гадолиний) чувствителността ѝ се повишава. Може да докаже възпаление на малките стави на ръцете, с участие на колатералните ставни връзки и меките тъкани около ставната капсула.

Ултразвуково изследване на стави

Навлече рутинно в клиничната практика – достъпно е за изпълнение (обучени кадри и съвременна техника), не висока цена, добра възпроизводимост и бързина на реализиране. Високо информативна методика за наличие на синовит, теносиновит и ентезит/инсерционит, предоставя детайлна информация за костния контур (вкл. малки ерозии) и е чувствителна за оценка на активността на болестта, но не обективизира промени под костния контур (костно-мозъчният едем само с МРТ).

III. Стратегия на терапията

Не-биологична терапия

1. Монотерапия с инжекционни локални кортикостероиди при непрогресиращи моноартрити.

2. Стандартна БМАРл терапия при пациенти с:
 - a. Периферни полиартрити
 - b. Олигоартрити
 - c. Персистиращи или прогресивни моноартрити свързани с периферни спондилоартрити
3. Избор на стандартна БМАРл терапия
 - a. Нужди и предпочитания на пациенти и подлежащи фактори (планиране на бременност, прием на алкохол)
 - b. Ко-морбидност, като увеити, псориазис или възпалително заболяване на червата
 - c. Характеристика на заболяването
 - d. Потенциални НЛР
4. Ако стандартна БМАРл терапия, в максимално поносима доза за поне 3 месеца, не предизвиква адекватно облекчаване на симптоматиката, трябва да се обмисли замяна с или добавяне на друг стандартен БМАРл.
5. Да се обмисли добавяне на НСПВл към стандартна БМАРл терапия или биологична БМАРл терапия с цел повлияване на симптоматиката. НСПВл да се използват в най-ниска ефективна доза за възможно най-кратък период от време, като трябва да се оценят рисковите фактори и пациентите да се мониторират и при нужда да се добави гадтро-протективна терапия.
6. Ако симптоматиката не се повлиява адекватно от НСПВл, да се обмисли прилагането на инжекционни кортикостероиди (локално или интрамускулно) или кратко-временна перорална кортикостероидна терапия, като допълнение към стандартна БМАРл терапия или биологична БМАРл терапия, с цел да се повлияе симптоматиката.
7. Ако екстра-артикуларното заболяване е адекватно контролирано с прилаганата стандартна БМАРл терапия, но периферните спондилоартрити неса, то да се обмисли добавянето на друг стандартен БМАРл.

Биологична БМАРл терапия

1. Etanercept, infliximab и adalimumab се препоръчват за лечение на възрастни с активен и прогресиращ псориаатричен артрит при следните критерии:
 - a. Пациентът е с периферни артрити с ≥ 3 засегнати стави и ≥ 3 оточни стави и
 - b. Няма адекватен отговор след терапия с поне 2 стандартни БМАРл, приложени като монотерапия или в комбинация.
2. Биологичната БМАРл терапия с etanercept, infliximab и adalimumab, трябва да се започни с най-евтиния лекарствен продукт в зависимост от нуждите на пациента.
3. Биологичната БМАРл терапия с etanercept, infliximab и adalimumab трябва да се на 12 седмица от началото на терапията и да се спре при пациенти, при които не се наблюдава адекватен отговор, оценени на базата на PsAR критериите.

- a. За адекватен отговор се счита подобряване на поне 2 (задължително един от тях трябва да е joint tenderness or swelling score) от 4 PsAR критерии и липса на влошаване при всичките 4 критерия.
 - b. Пациенти, при които на 12 седмица се отчита PASI-75 отговор, но по PsAR критериите не се отчита адекватен отговор, то те трябва да бъдат консултирани от дерматолог, за да се реши до колко е подходящо продължаването на терапията, на базата на кожния отговор.
4. Golimumab е алтернатива за лечение на активни и прогресиращи псориатрични артрити при възрастни.
5. Ustekinumab е алтернатива за лечение на активни и прогресиращи псориатрични артрити при възрастни, само ако:
- a. Терапията с TNF алфа инхибитори е противопоказана или пациента е приминал лечение с ≥ 1 TNF алфа инхибитори.
 - b. Терапията с ustekinumab трябва да се спре ако на 24 седмица не се наблюдава адекватен отговор съгласно PsAR критериите (подобряване на поне 2 (задължително един от тях трябва да е joint tenderness or swelling score) от 4 PsAR критерии и липса на влошаване при всичките 4 критерия).
 - c. Пациенти, при които на 12 седмица се отчита PASI-75 отговор, но по PsAR критериите не се отчита адекватен отговор, то те трябва да бъдат консултирани от дерматолог, за да се реши до колко е подходящо продължаването на терапията, на базата на кожния отговор.

IV. Лечение на ПсА - аксиална ССАП, периферна ССАП, или ПсА.

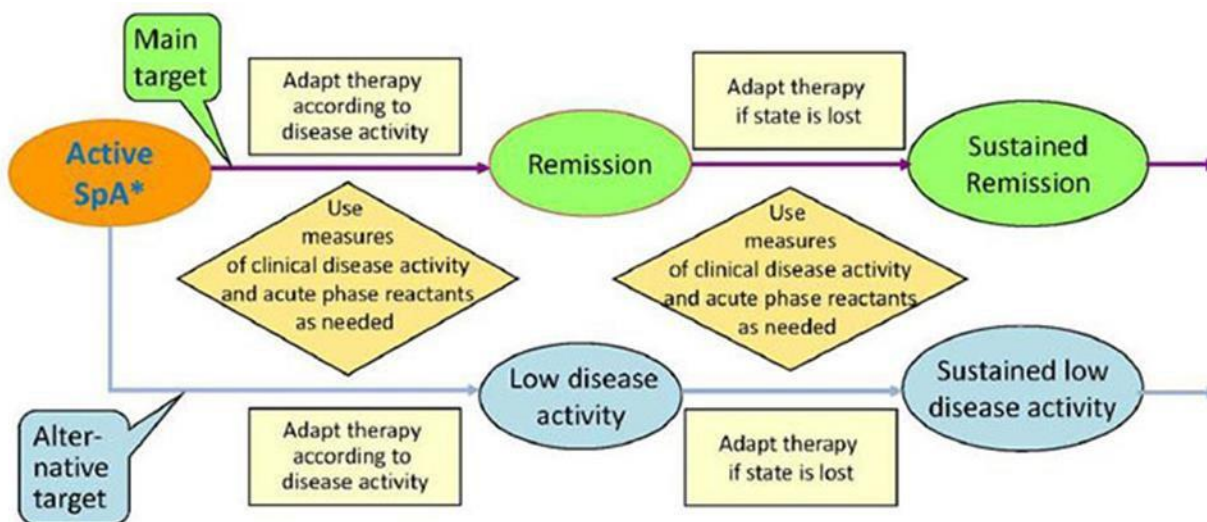
Лечение до постигане на ремисия/ниска болестна активност

Алгоритъм за лечение ССАП

След публикуване на ACR/EULAR, (Американски колеж по ревматология/ Европейска лига срещу ревматизма) препоръките за лечение на РА през 2010 г., лечението на болните с РА до постигане на ремисия или ниска болестна активност в случаите, при които не може да бъде постигната ремисия (пациентите с дългогодишна болест), постепенно се превръща в рутинна практика. Спазването на препоръките забавя прогресията на ставната увреда и съхранява функционалния капацитет за по-дълго време. За целта са разработени и валидирани стандартизирани индекси за оценка на болестна активност и за ремисия на болестта. От основно значение при тези болни е системния контрол/наблюдение.

Ползата от подобен системен контрол на болните с ПсА се предполагаше, а е недвусмислено потвърдена след приключване на проучването TISCORA. Препоръчва се стриктен контрол върху активността на болестта при всички болни с ПсА и своевременна корекция на терапията при персистиране на висока болестна активност, още повече че този подход не се свързва със статистически значимо нарастване на нежелани лекарствени реакции (НЛР). Международната експертна група дефинира препоръки за лечение на аксиална и периферна ССАП в това число и за ПсА. Аналогично на препоръките за

лечение на РА, тя определи за цел - лечението до достигане на ремисия или ниска болестна активност, и разработи алгоритъм за лечение ССАП.



SpA = spondyloarthritis (ССАП).

Критерии за минимална болестна активност при болни с ПсА (MDA, minimal disease activity)

Лечение до постигане на ремисия или ниска болестна активност изисква количествени методи (с цифров израз) за оценка на тежестта – подходящ индекс е MDA (минимална болестна активност). Пациент с ПсА е с MDA, когато изпълва поне 5 от следните 7 критерия:

- Брой болезнени стави < 1
- Брой оточни стави < 1
- Индекси PASI < 1 или BSA < 3
- Оценка на болката (от пациента) по VAS < 15
- Оценка на болестната активност (от пациента) по VAS < 20 6. HAQ < 0.5
- Брой ентезити < 1
- Индекс BSA (body surface area, площ от телесната повърхност, поразена от псориазис) < 3%.

Лечение на кожните промени - възможности

При пациенти с високо-активен кожен псориазис се препоръчва употребата на MTX, производни на ретинолова киселина, локални средства, псорален +/- ултравиолетова (UV) светлина. Приложението им доказано повлиява кожните прояви.

Лечение на ПсА – възможности

Лечение с лекарствени продукти

Лечение	Артрит	ПсА	Спондилит	Дактилит	Ентезит
НСПВл	X		X		
Вътреставно приложение на КС	X				
Локално лечение (външно)		X			
Физиотерапия			X		
Псорален UVA/UVB		X			
к-БМАРЛ (метотрексат, циклоспорин А, sulphasalazin, leflunomide)	X	X			
Билогични БМАРЛ (инхибитори на TNF- α , IL-12/23, IL-17A)	X	X	X	X	X

Лечението започва с НСПВл при всички пациенти (при липса на противопоказания). Локалното (при ентезити) или вътреставното приложение на ГК (при единични възпалени стави), може да бъде особено ефективен подход при някои пациенти. При всички останали болни, а именно тези с персистиращ артрит, се препоръчва приложението на БМАРЛ **за повлияване предимно на пораженията на периферните стави** (к-БМАРЛ доказано не повлияват промени в гръбнака) и по-малка степен (б-БМАРЛ -повлияват промените в гръбнака, периферните стави и кожата). В редки случаи се прилага хронioterapia с ниски дози кортикостероиди.

Хирургично лечение

- Артроскопска синовектомия – ефективен метод на лечение на тежък, агресивно протичащ хроничен моноартрит.
- Ендопротезиране (при изразен функционален дефицит) или частични реконструктивни хирургични интервенции се препоръчват при невъзможност за консервативно възстановяване на функцията на засегнатата става. Като особено успешни се считат корекциите в областта на колянна и ТБ стави.
- Артродези/артропластика се прилагат и на други стави (палецова става).
- Условна индикация за хирургична намеса са силните болки и/или наличието на десмогенни контрактури – постоперативно се отбелязва значително подобрене в локалния статус, но в сравнително кратък период патологията рецидивира.
- При рецидивиращи ексудативни синовити на китки се препоръчва компресивна превръзка.

Физикална терапия

Лечение на ПсА – принципи и препоръки на EULAR

Обобщение на основните *принципи* за лечение на ПсА на EULAR:

ПсА е хетерогенно и потенциално тежко протичащо заболяване, което изисква мултидисциплинарен подход на лечение.

Най-добрият подход за лечение на ПсА се основава на съвместно вземане на решения от пациента и лекуващия го ревматолог.

Лечението на мускулно-скелетните прояви е основна грижа на ревматолога; контрола върху клинично значимото кожно засягане се осъществява от ревматолог и дерматолог.

Главна цел на терапията е подобрене на качеството на живот свързано със здравето в дългосрочен план (HRQoL) чрез контрол върху симптомите, предотвратяване на ставната деструкция, нормализиране ставната функция и социален живот; постигането на ремисия е важна цел.

Пациентите редовно трябва да бъдат наблюдавани и лечението трябва да се коригира по подходящ начин.

Обобщение на препоръките за лечение на ПсА на EULAR:

- НСПВл могат да бъдат използвани за облекчаване на мускулно-скелетни симптоми - ежедневно, в обичайните дози, + гастропротектор.
- При активен ПсА (голям брой оточни стави, ставна увреда съчетана с възпалителен процес, ускорена СУЕ, висок CRP, и/или клинично значими извънставни прояви) се препоръчва лечение със к-БМАРЛ – MTX, sulfasalazine, leflunomide. При активен ПсА и клинично значим Пс се предпочитат БМАРЛ, които повлияват и кожното заболяване, като MTX.
- Вътреставното приложение на депо-кортикостероидни лекарствени средства е допълнителна терапия. Глюкокортикоиди може да се прилагат системно с повишено внимание в най-ниската ефективна доза.
- При активен ПсА и недостатъчен отговор към най-малко едно синтетично БМАРЛ (напр. MTX) се включва TNF- α - инхибитор.
- При активен ентезит и/или дактилит и недостатъчен отговор към НСПВл и/или ГК (вътреставно) се включва TNF- α - инхибитор.
- При ПсА с предимно аксиално (гръбначно) засягане и недостатъчен отговор към НСПВл се включва TNF- α - инхибитор.
- При ПсА с много висока активност (с голям брой оточни стави, значима ставна увреда с клинични и лабораторни белези на възпаление и/или клинично значими извънставните прояви, вкл. Пс обхващащ голям процент от кожната повърхност) се включва TNF- α - инхибитор дори при пациенти не провеждали до момента лечение със к-БМАРЛ.
- При болни, с персистираща активност на ПсА на фона на лечение с един TNF- α -инхибитор, да се обмисли замяната му с друг TNF- α - инхибитор.
- При определяне на терапевтичната схема под внимание се взимат и съпътстващите заболявания и факторите свързани с безопасността.

Фармакологичното лечение - групи лекарствени продукти

В изложените по-горе указания не е включена цяла една нова група (анти- IL-12/23 лекарствени продукти), регистрирана след 2011. Тази група, а възможно и новите таргет-насочени к-БМАРЛ, вероятно ще бъдат включени в следващите препоръки. Към момента фармакологичното лечение на ПсА включва използването на НСПВл, ГК (с локално, вътреставно и по изключение със системно приложение в ниски дози) и БМАРЛ (вкл. конвенционални и биологични).

НСПВл

Първата линия на лечение на пациенти с ПсА включва селективни циклооксигеназа 2 инхибитори и неселективни НСПВл.

- Diclofenac (МКБ M07.1, M07.2, M07.3)
- Meloxicam (МКБ M07.1, M07.2, M07.3)
- Ketoprofen (МКБ M07.1, M07.2, M07.3)
- Chloroquine (МКБ M07.1)

Приложението на НСПВл облекчава симптомите (овладява лекостепенното възпаление и намалява болката и сковаността), но те не променят хода и прогресията (клинична и рентгенографска) на ПсА.

Данните за тяхната ефикасност от клинични изпитвания при болни с ПсА са ограничени (въпреки противовъзпалителната им ефективност). Те *не повлияват кожните лезии*.

Допълнително пациентите, лекувани с нестероидни противовъзпалителни средства, са изложени на повишен риск от сърдечно-съдови и стомашно-чревни НЛР, поради което оценката на полза/риск е задължителна при определяне на терапевтичната схема, както и употребата на гастропротектори.

Глюкокортикоиди

При лечение на моно- и олигоартикуларна форма, ентезит или дактилит, като допълваща терапия се препоръчва вътреставно приложение на КС. Системното приложение на ГК се избягва. Макар и рядко се налага такова лечение – в тези случаи се предпочитат ниски ежедневни дози (до 15 mg преднизолон-еквивалент, или 2-3 таблетки дневно). Наред с известните нежелани лекарствени реакции от продължителната употреба на КС, при пациентите с ПсА може да се наблюдава обостряне на кожното заболяване при опит да бъдат намалени или изключени на по-късен етап от терапевтичната схема.

- Methylprednisolone (МКБ M07.1, M07.2, M07.3)

БМАРЛ (болест-модифициращи антиревматични лекарства)

- Конвенционални БМАРЛ (к-БМАРЛ)
- Биологични БМАРЛ (б-БМАРЛ)

БМАРЛ

1. Конвенционални БМАРЛ са:

- Methotrexate (МКБ M07.3)
- Leflunomide (МКБ M07.2, M07.3)
- Sulphasalazine
- Cyclosporine A (официално регистриран само за пациенти с Пс)

Най-често прилаганият имуномодулатор за лечение на ПсА към момента е МТХ. Сравнен със sulphosalazine и leflunomide, МТХ се приема по-дълго (по-добър комплайънс) от болните. МТХ се препоръчва за пациенти с активен ПсА. Въпреки това доказателствата за неговата ефективност са ограничени. По данни от клинични проучвания МТХ не модифицира хода на болестта, а само гранично повлиява ставите и кожни симптоми (възможно е да е следствие на недостатъчната агресивност при повишаване на дозата на МТХ в тях). *Комплексна оценка на ефективността на МТХ за лечение на болните с ПсА не може да бъде дадена, но МТХ остава най-често прилаганото синтетично БМАРЛ за лечение на активен ПсА*, и се препоръчва като второ задължително лекарство при включване на биологично БМАРЛ в терапевтичната схема.

МТХ е аналог на фолиевата киселина и потиска предимно бързоделещите се клетки (в костния мозък, епителните клетки и др.), и модулира имунния отговор.

В зависимост от формата и активността на ПсА, съпътстващите заболявания и състояния и липсата/наличието на НЛР, МТХ се прилага в седмична доза от 12.5 до 25 mg.

Съпътстващо лечение с фолиева киселина значително намалява НЛР и подобрява комплайънса към терапията с МТХ. Препоръчва се успоредно приложение на поне 5 mg фолиева киселина седмично, но отново дозирането е строго индивидуално.

На българския пазар не се предлагат предварително дозирани форми за парентерално приложение (Metoject), поради което дозирането на парентералните форми в амбулаторни условия създава значителни трудности на пациентите. Въпреки това пареналното приложение се предпочита, поради по-ниския процент горно-диспептични оплаквания.

2. Нови молекули – таргет-насочени БМАРЛ

• Инхибитори на JAK

Налични в момента на пазара (в САЩ и на руския пазар) и/или в процес на клинични изпитвания са няколко инхибитори на JAK. Те са инхибитори на вътреклетъчното предаване на провъзпалителния сигнал пренесен от една до друга клетка с помощта на различни цитокини за перорално приложение. Един от тях, JAK1-3 инхибитор (tofacitinib), е с одобрение за лечение на болни с РА – самостоятелно или в комбинация с к-БМАРЛ. Проучва се при болни с ПсА.

• Инхибитори на фосфодиестераза 4 (PDE4, phosphodiesterase 4)

Apremilast е орален фосфодиестераза 4 (PDE4) инхибитор, който модулира метаболизма на цикличния аденозин монофосфат. В клетките на възпалението, тази модулация води до понижен синтез на провъзпалителни цитокини (TNF- α , IL-17 и IL-23), и увеличаване на противовъзпалителните медиатори (IL-10). Проучва се при болни с ПсА.

Биологични БМАРЛ

Очаква се биолгичните средства да повлияят или спрат клиничната и рентгенографската еволюция на болестта. Всички биологични средства се прилагат успоредно с МТХ, и само при определени условия самостоятелно.

Най-голям е броят на биологичните средства срещу TNF- α , последвани от таргетиращите IL-12/23, IL-17A, IL-6 и CD20. От тях с доказан ефект при пациентите с ПсА и Пс са представители само на първите три класа (анти-TNF- α , анти- IL-12/23 и анти- IL-17A). Независимо от обещаващите резултати тези лекарствени продукти не повлияват причината за болестта (неизвестна етиология). Това ги определя като патогенетични лечебни средства. БМАРЛ (конвенционални и биологични) целят повлияване на

деструктивния процес и са насочени към различни компоненти на имунния отговор (лекарствените продукти, повлияващи звена в патогенетичните каскади на болестта). Прекъсването на лечението, с който и да е от тях, е свързано с обостряне на болестта в различен срок.

Въпреки различните терапевтични схеми, при значителен процент от болните с ПсА, активността на болестта персистира или се изявяват НЛР.

Към момента терапевтичната пирамида включва НСПВЛ, ГК (при показани пациенти – вътреставно или локално), сБМАРЛ и при неповлияване от последните или при високо активна болест едновременно с тях се включва биологично БМАРЛ. От последните регистрирани за лечение на ПсА са представители на двете групи – анти-TNF- α и анти-IL-12/23.

Важна роля в патогенезата на ПсА играят Т-хелпер 17 (*Th17*) клетките. Те регулират придобития имунитет срещу микроби и са фактори в развитието на различни автоимунни заболявания. В крайните етапи на сложна каскада се синтезират редица проинфламаторни цитокини и ангиогенни фактори - *TNF- α* , IFN- γ , IFN- α , IL- 6, IL-1 β , IL - 12 и IL – 23, *като последните два* дирижират диференцирането на Th1 и Th17 клетки. Th17 клетки произвеждат IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22. Тези интерлевкини играят роля в патогенезата и на кожните прояви и на ПсА.

Към момента се разработват множество терапии, насочени към клетки и цитокини в Th17-медиацияния път (IL-12/23, IL-17).

По-добро разбиране на имунопатогенезата ПсА, включително ролята на TNF- α и IL-12 и IL 23, доведе до развитие на целеви биологични терапии (таблица 2).

Таблица 2. БМАРЛ и основните патогенетични механизми, които повлияват

	MTX	анти TNF-α	CTLA-4	анти-IL23/IL17	Anti-CD20
АПК Т/В клетки	↓ макрофаги ↓ Т кл.	↓ CD163 ↓ CD3 ↓ CD4 (Th1) ↓ CD8 ↓ TH17	↓ Т-кл. и активира- нето на наивни Т- клетки	↓ DCs ↓ Th1/Th17 ↓ мемори	↑ апоптоза на ПМН клетки ↓ съотношение Т-кл./CD20 позитивни клетки ↓ циркулиращи В-клетки; във вторичните лимфоидни органи?

Цитокини/ Адхезионни Молекули ↓ MMP-3	↓ IL-8 ↓ E selectin ↓ ICAM-1	↓ MMP-13 ↓ MMP-3 ↓ ICAM-I ↓ IL-12/23 ↓ IL-17	↓ IL-12/23 p40, но не и IL- ↓ 12p35 ↓ IL- 1/8/10 ↓ TNF α ↓ MCP-1 ↓ IFN- γ ↑ IL-5	↓ DCs ↓ Th1/Th17 ↓ мемори	↑ апоптоза на ПМН клетки ↓ съотношение Т-кл./CD20 позитивни клетки ↓ циркулиращи В-клетки; във вторичните лимфоидни органи?
--	------------------------------------	--	---	---------------------------------	--

Приложението на БМАРЛ овладява симптомите и намалява дългосрочната заболеваемост. Въпреки арсенала от разнообразни лекарствени продукти и раработването на препоръки за лечение на ПсА, значителен процент от болните не се повлияват. При приложението на TNF-инхибитори (най-често прилаганото биологично лечение при ПсА) - 30% до 40% от пациентите са първични нон-респондъри.

TNF-инхибитори: adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, certolizumab

Регистрираните за лечение на ПсА TNF- α -инхибитори до 2011 година, са предвидени в препоръките на EULAR 2012 и включват **adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab и infliximab**, и са показали ефикасност при ПсА, повлиявайки както кожните промени така и засегнатите стави. TNF- α -инхибитори забавят/предотвратяват рентгенографските промени. През 2013 г. с индикация лечение на високоактивен ПсА е регистриран и цертолизумаб.

Ефикасността на **adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab и infliximab** е демонстрирана в редица проучвания.

TNF- α е **ключов цитокин** в патогенезата на ПсА:

- ✓ индуцира синтез на провъзпалителни цитокини;
- ✓ стимулира експресия на адхезионни молекули върху повърхността на ендотелни и други клетки;
- ✓ повишава синтеза на матриксни металлопротеинази;
- ✓ потиска синтеза на протеоглигани в ставния хрущял;
- ✓ стимулира остеокластната активност.

Инхибирането биологичната ефективност на TNF- α потиска в различна степен всеки един от изброените по-горе ефекти.

Лечение на ПсА с TNF-инхибитори

На фармацевтичния пазар в България се предлагат (са се предлагали):

TNF- α инхибитори с реимбурсация 75% (МКБ M07.1, M07.2, M07.3):

- Adalimumab
- Etanercept
- Golimumab
- Infliximab
- Certolizumab
- Ustekinumab
- Secukinumab

Adalimumab е изцяло човешко рекомбинантно моноклонално антитяло. Не се различава по структура и функция от човешкия IgG1. Свързва се специфично с TNF- алфа и блокира неговата биологична функция, като възпрепятства свързването му рецепторите по повърхността на клетките.

Лекарствена форма: инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, съдържаща 40 mg adalimumab.

Дозировка и начин на приложение: 40 mg с. к. всяка втора седмица.

Клинична ефикасност: показан е за лечение на активна и напреднала форма на ПсА при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична терапия, е бил недостатъчен. Доказано е, че adalimumab:

- намалява прогресията на периферното ставно увреждане (вкл. рентгенографски) при пациенти с полиартикуларен ПсА (със симетрично ангажиране на ставите), и
- подобрява функционалния капацитет;
- клиничен отговор се постига обичайно до 12-та седмица. При всички пациенти, при които не се наблюдава сигнификантно подобрение в рамките на първите 3 месеца, продължаването на лечението с адалимумаб трябва внимателно да бъде преценено.

Infliximab представлява химерно моноклонално monoclonal антитяло, съдържащо човешки и миши компоненти. Свързва се както с разтворимата така и с трансмембранната форма на TNF- α , което води до потискане на биологичните му ефекти.

Лекарствена форма: Произвежда се под формата на ампули за венозна инфузия, съдържащи 100 mg инфликсимаб.

Дозировка и начин на приложение: прилага се в доза 3 mg /kg телесно тегло във венозна инфузия. Предписаната доза се разтваря в 200 мл физиологичен разтвор. Инфузията продължава около 2 часа.

Etanercept е разтворим рецептор за TNF (димер от извънклетъчната част на два рецептора). В циркулацията компететивно се свързва с TNF- α и TNF- β и възпрепятства свързването им към рецепторите на клетъчната повърхност, и като следствие блокира иницирането на възпалителна каскада.

Лекарствена форма: прах във флакони, съдържащи 25 и 50 mg етанерцепт в комплект със спринцовки, с предварително напълнен разтворител – вода. Лекарствената опаковка съдържа 4 флакона етанерцепт и 4 спринцовки с разтворител.

Дозировка и начин на приложение: при възрастни етанерцепт се прилага в доза 25 mg два пъти седмично. В отделни случаи е възможно да се приложи и в доза 50 mg един път седмично.

Клинична ефикасност: Етанерцепт при пациенти с ПсА подобрява контрола върху болестната активност. Етанерцепт забавя ставната увреда. При лечение с етанерцепт

болните отчитат редуция на болката, отока на ставите и сутрешната скованост, както и значително подобрение в симптомите на кожното заболяване още на 4^{-тата} седмица, а при 50% от болните е постигнат индекс PASI75 на трети месец от лечението.

Golimumab представлява човешко моноклонално рекомбинантно антитяло от клас IgG1к. Образува стабилен комплекс с разтворимата и трансмембранната форма на човешкия TNF- α , което предотвратява свързването им към рецепторите на клетъчната повърхност. Голимумаб е с висок афинитет и неутрализиращ капацитет за човешки TNF- α , конформационна стабилност и висока разтворимост, което позволява да се прилага веднъж на 4 седмици.

Лекарствена форма: инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка SmartJect от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб и помощно вещество - 20,5 mg сорбитол (E420).

Дозировка и начин на приложение: За лечение на ПсА голимумаб 50 mg се прилага подкожно веднъж месечно, на една и съща дата.

Клинична ефикасност: терапевтичен отговор се постига 3-4 – месечно лечение (след 3-4 дози) – при липса на такъв в посочения период лечението трябва да се преоцени, или да се повиши дозата на 100 mg веднъж месечно. По-високата доза може да се прилага и при пациенти с тегло над 100 kg (рискът от определени сериозни НЛР е по-висок при доза от 100 mg в сравнение с дозата от 50 mg). Не се инжектира двойна доза, за компенсация на пропусната доза. На 4^{-тата} седмица от лечението със голимумаб болните се подобряват (брой оточни и болезнени стави, дактилит и ентезит, нокътни промени и кожно ангажиране), респ. е налице подобрение на качеството на живот и по-добра работоспособност. Приложението на голимумаб намалява прогресията на структурната увреда.

Certolizumab е рекомбинантен, хуманизиран Fab' антитяло фрагмент срещу TNF- α (не съдържа Fc-участък), експресиран в Escherichia coli и конюгиран-свързан с полиетиленгликолу (PEG). Пегилирането забавя разграждането на цертолизумаб. Свързва разтворимия TNF- α .

Лекарствена форма: предварително напълнена спринцовка (200 mg цертолизумаб пегол/1 ml) за еднократно кожно приложение.

Дозировка и начин на приложение: препоръчаната доза при възрастни 400 mg /дневно (2 инжектирания) на седмица 0^{-ва}, 2^{-ра} и 4^{-та}, и след това еднократно по 200 mg (поддържаща доза) на всеки 2 седмици. Не се препоръчва спиране на съпътстващата терапия с МТХ (при възможност). МТХ се препоръчва при всяко биологично средство. Пациентите пропуснали доза трябва да я инжектират веднага след като си спомнят и да продължат прилагането на 2 седмици от новата дата.

Клинична ефикасност: клиничното подобрение обикновено се постига в рамките на 12- седмично лечение. Лечението с цертолизумаб инхибира рентгенографската и клиничната прогресия.

Биоподобни лекарствени продукти, съдържащи infliximab.

Съгласно изискванията на ЕМА биоподобните лекарствени продукти следва да представят данни от клинични изпитвания в 2 основни индикации, въз основа на чиято доказателственост се прави екстраполация за останалите показания, валидни за

референтния лекарствен продукт. Одобрени са две основни индикации РА и АС (проучена е в клинични изпитвания), и са регистрирани и за лечение на ПсА.

Интерлевкин (IL)-12/23 инхибитори

IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки. И двата цитокина участват в имунни процеси. IL-23 е ключов цитокин в процеса на активиране на Th17 клетки и производството на IL-17 и други про-възпалителни цитокини, а IL-12 - стимулира клетките естествени убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, т. е. и в Th1-медиирания възпалителен път.

Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 се свързва с имуномедиирани болести като псориазис и псориаатичен артрит.

Ustekinumab е изцяло човешко IgG₁κ моноклонално антитяло срещу IL-12/23, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология. Свързва специфично общата протеинова субединица p40 на човешки IL-12 и IL-23, предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторния протеин, разположен на повърхността на имунните клетки, но не повлиява вече свързаните с рецептора си IL-12/23, т.е. малко вероятно е устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медираната цитотоксичност. Устекинумаб оказва своите клинични ефекти при Пс и ПсА чрез прекъсване на пътищата на Th1- и Th17-асоциираните цитокини (основни за развитието на тези две болести).

Лекарствена форма: 1 флакон (от стъкло тип I 2 ml, затворен със запушалка от бутилова гума с покритие) с 0,5 мл бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт (може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин) инжекционен разтвор съдържа 45 mg устекинумаб. Флакона да се съхранява в картонената опаковка (за да се предпази от светлина) и в хладилник при температура между 2 и 8 градуса. Устекинимаб се прилага след като достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни инструкции са предоставени в листовката за пациента.

Дозировка и начин на приложение: първоначална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици; участъците с изявен кожен псориазис трябва да се избягват като място за инжектиране (важи като препоръка за всички лекарствени форми за парентерално приложение); за пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици; при тези пациенти дозата от 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 mg; при пациенти, които не са показали повлияване до 28 седмици след началото на лечението, трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Клинична ефикасност: устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот при възрастни пациенти с активен ПсА.

Приложение в специални групи:

При хора в старческа възраст: не се налага корекция на дозата при болни ≥ 65 години.

При пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане, както и при пациенти под 18-годишна възраст: не е изпитван, поради което следва да не се прилага при тези болни.

Secukinumab е рекомбинантно изцяло човешко моноклонално антитяло от клас IgG1/κ, насочено селективно към интерлевкин-17А. Получен е от клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО). Секукинумаб действа като се свързва с IL-17А и го неутрализира, инхибирайки взаимодействието му с IL-17 рецептора, който се експресира върху различни видове клетки. В резултат на това секукинумаб подтиква освобождаването на проинфламаторни цитокини, хемокини и медиатори на тъканна увреда и намалява IL-17А-медираното звено в развитието на автоимунните и възпалителните заболявания.

Лекарствена форма: Секукинумаб е под формата на инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SensoReady писалка). Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg секукинумаб (secukinumab)* в 1 ml.

Cosentyx, самостоятелно или в комбинация с МТХ, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които предшестващата терапия с БМАРЛ е била неадекватна.

Дозировка и начин на приложение: При пациенти с ПсА с умерен до тежък плакетен псориазис или тези, които не са се повлияли адекватно от проведената анти-TNFα терапия, препоръчителната доза е 300 mg, под формата на подкожна инжекция, като първоначално се прилага насищаща доза на седмица 0, 1, 2 и 3, а впоследствие като ежесмесна поддържаща доза от седмица 4. Всяка доза от 300 mg се прилага като две подкожни инжекции от 150 mg.

При останалите пациенти препоръчителната доза е 150 mg, приложена като подкожна инжекция, като първоначално се прилага насищаща доза на седмица 0, 1, 2 и 3, а впоследствие като ежесмесна поддържаща доза от седмица 4.

Клинична ефикасност: Лечението с Cosentyx води до:

- значимо подобрене на показателите за активност на заболяването спрямо плацебо на седмица 24.
- започва да действа на седмица 2.
- статистически значима разлика в ACR 20 спрямо плацебо се постига на седмица 3.
- инхибира рентгенографската прогресията на структурните увреждания до 2-та година,
- подобрява физическата функция на пациентите
- значимо подобрява свързаното със здравето качество на живот
- води до обратно развитие на дактилита и енетезита

Както при пациентите, при които не е провеждана анти-TNFα терапия, така и пациентите с незадоволителен отговор към анти-TNFα терапия, лекувани с Cosentyx се наблюдава значително по-висок дял на постигнат терапевтичен отговор оценен с критериите ACR 20 спрямо плацебо на седмица 24, като при непровежданите анти-TNFα терапия се наблюдава малко по-висок процент на постигнат терапевтичен отговор.

Употреба при специални популации: Липсват фармакокинетични данни при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Имуногенност: В клиничните изпитвания при псориазис, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит, по-малко от 1% от болните лекувани с Cosentyx образуват антитела към секукинумаб в рамките на 52-седмичния период на лечение.

Необходимо е повишено внимание при назначаване на Cosentyx при пациенти с болест на Крон, хронични и рецидивиращи инфекции, пациенти с чувствителност към латекс

Противопоказания:

Бременост, кърмене, активна туберкулоза, реакции на свръхчувствителност, обострена хронична инфекция,

При болни с латентна туберкулоза трябва да се обмисли провеждането на противотуберкулозна терапия преди започване на лечението с Cosentyx.

Ixekizumab, IgG4 моноклонално антитяло, показан за лечение на умерено тежък до тъжък плакатен псориазис при възрастни, които са подходящи за системна терапия.

Самостоятелно или в комбинация с МТХ, е показан за лечение на активен псориаатичен артрит при възрастни пациенти, които се повлияват недостатъчно или имат непоносимост към една или повече терапии с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD).

Дозировка: Препоръчителната доза при плакатен псориазис е 160 mg като подкожна инжекция (две инжекции по 80 mg) на седмица 0, последвана от 80 mg (една инжекция) на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12, след което поддържаща доза 80 mg (една инжекция) на всяка 4-та седмица. При псориаатичен артрит, препоръчителната доза е 160 mg като подкожна инжекция (две инжекции по 80 mg) на седмица 0, последвана от 80 mg (една инжекция) на всяка 4-та седмица след това. За пациентите с псориаатичен артрит и съпътстващ умерено тежък до тежък плакатен псориазис препоръчителната схема на прилагане е същата както за плакатен псориазис.

Лечението с иксекизумаб намалява еритема, уплътняването и десквамацията, които присъстват в лезиите на плакатен псориазис.

Блокада на Т-клетъчни ко-стимулаторни молекули

Abatacept е Т-клетъчен модулатор. Блокира необходимото за активирането на Т клетки CD28-CD28 сигнализиране, като наподобява цитотоксичния Т-лимфоцит-асоцииран антиген – IgG1 (CTLA4Ig).

В-лимфоцитна аблация: Rituximab

Ритуксимаб показва скромно повлияване на ставните симптоми и минимален ефект върху кожните прояви. Не е регистриран с тази индикация за приложение.

Инхибитори на IL-6

IL-6 е провъзпалителен цитокин, с повишена концентрация в тъканите с хроничен възпалителен процес, включително кожните лезии и синовиалната тъкан при Пс и ПсА. При приложение на тоцилизумаб при болни с ПсА, – в някои случаи е налице ефикасност, а в други – не. Не е регистриран с тази индикация за приложение.

СИСТЕМНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН

СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС (по МКБ код М32)

Дефиниция и общи характеристики: Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е хронична, мултисистемна автоимунна болест с неизвестна етиология. Тя се характеризира с наличието на автоантитела срещу нуклеарни антигени и отлагания на имунни комплекси в различни органи, които предизвикват различни органни клинични симптоми. Представява най-важното и основно системно заболяване на съединителната тъкан. По същество системният лупус еритематозус включва множество лупусни синдроми, всеки път различни и разнообразни откъм имунни феномени.

Оценката на болен със СЛЕ включва следните пет момента:

1. Поставяне на диагноза – диагнозата се поставя въз основа класификационните критерии на American College of Rheumatology (ACR), 1982 год., модифицирани през 1997 година.
1. 2. Оценка на степента и вида на засягане на различните органи и системи – стадиране на болестта.
2. 3. Оценка на активността – създадени са различни индекси за активност, като най-разпространен и достъпен за приложение в клиничната практика е т.нар. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index).
3. Преценка на вероятната прогноза на болестта и тежестта ѝ – използват се прогностични таблици.
4. Избор на терапия.

Системният лупус еритематозус засяга главно млади жени (съотношението жени:мъже е 9:1) между 15 и 55 години. Предвид многообразието на клиничната симптоматика за поставяне на диагнозата СЛЕ трябва да има **проявени поне 4 от 11 критерии**, дефинирани от ACR, представени на Таблица 1.

Таблица 1. Класификационни критерии на ACR (1982 год.) за системен лупус еритематозус.	
1. “Пеперудообразен еритем”	
2. Дискоидни лезии	
3. Фоточувствителност	
4. Улцерации в устната кухина	
5. Неерозивен артрит/Артралгии	
6. Серозити	
▪ плевит и/или	
▪ перикардит	
7. Нефрит	
▪ персистираща протеинурия $\geq 0.5\text{g/l/24 h}$	
▪ цилиндрурия – клетъчни и/или еритроцитни	
8. Невролупус	

▪ епилептиформни припадъци ▪ психоза
9. Кръвна тъкан ▪ Хемолитична анемия $< 8.5\text{g\% Hb}$ ▪ Левкопения $< 3000\text{mm}^3$ ▪ Лимфопения $< 1500\text{mm}^3$ ▪ Тромбоцитопения $< 100\ 000\text{mm}^3$
10. Имунологични отклонения ▪ анти-dsDNA ▪ анти- Sm ▪ антифосфолипидни антитела
11. Антинуклеарни антитела

ACR – American College of Rheumatology

През 2012 год. са създадени т.нар. SLICC критерии за СЛЕ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), които включват две групи критерии, съответно: клинични и имунологични критерии.

Таблица 2. SLICC критерии (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012 год.
Клинични критерии
1. Остър/Подостър кожен лупус 2. Хроничен кожен лупус 3. Улцерации в носна и/или устна кухина 4. Алоpecia 5. Синовит ≥ 2 стави или болка в ≥ 2 стави, придружена със сутрешна скованост ≥ 30 минути. 6. Серозит 7. Бъбречно ангажиране a. протеинурия $> 500\text{mg}/24\text{h}$ b. еритроцитни цилиндри 8. Неврологични прояви a. психози, множествен мононеврит, миелит, периферна или краниална невропатия, остър период на объркване... 9. Хемолитична анемия 10. Левкопения $< 4000/\text{mm}^3$ поне веднъж или лимфопения $< 1000/\text{mm}^3$ поне веднъж 11. Тромбоцитопения $< 100\ 000/\text{mm}^3$ поне веднъж.
Имунологични критерии
1. ANA - стойност над референтната граница за съответната лаборатория. 2. Anti-dsDNA Ат - стойност над референтната граница; при ELISA метод 2x над референтната граница. 3. Anti-Sm↑ 4. Антифосфолипидни Ат – някои от следните: a. LAC

- b. фалшиво положителен RPR тест
 - c. ACL (IgG, IgM, IgA)↑ в умерен или висок титър
 - d. Anti-b2 glycoprotein↑ (IgG, IgM, IgA)
- 5. Нисък комплемент
 - a. нисък C3
 - b. нисък C4
 - c. нисък CH50
- 6. Положителен директен тест на Coombs, без установена хемолитична анемия.

ANA – antinuclear antibodies – антинуклеарни антитела; anti-dsDNA – anti-double stranded DNA antibodies – антитела срещу двойно-верижна ДНК; LAC – lupus anticoagulant; ACL – anticardiolipin antibodies – антикардиолипинови антитела; RPR – rapid plasma reagin – скринингов тест за сифилис

Необходими са най-малко **4 критерия, сред които поне 1 клиничен и поне 1 имунологичен критерий.**

*Лупусен нефрит като самостоятелен клиничен критерий при позитивиране на антинуклеарни антитела или анти-dsDNA Ат е достатъчно за поставяне на диагнозата системен лупус еритематозус.

Клинична картина: СЛЕ се характеризира с изключително разнообразие в клиничното протичане.

1. Опорно-двигателен апарат – типични са следните прояви:

- Артралгии; артрит; асептични некрози; теносиновити с формиране на М-пръст и пръст тип „лебедова шия”
- Артритът по правило е симетричен, дистален; рядко ерозивен (10-30%) от болните
- Рядка късна последица е т.нар. „ревматизъм на Jaccoud”, който представлява улнарна девиация на пръстите на ръцете при липса на ерозии в ставите
- Остеопорозата се явява късно в хода на болестта и най-често е кортикостероид-индуцирана
- Миозит/миалгии
- Фибромиалгичен синдром.

2. Прояви от страна на кожата и видимите лигавици – заедно с опорно-двигателния апарат се засягат най-често първи от болестта:

ЛЕ-специфични кожни лезии – разделят се на остри, подостри и хронични

- Остри кожни лезии
 - „пеперудообразен” обрив или “malar rash”
 - генерализиран еритем
- Подостри кожни лезии
 - ануларни/поциклични лезии
 - папулоскамозен (псориазиформен) обрив
- Хронични кожни лезии
 - локализиран дискоиден LE
 - дисеминиран дискоиден LE
 - хипертрофичен (верукозен) LE
 - lupus profundus
 - lupus timidus

- chilblains lupus

ЛЕ-неспецифични кожни лезии

- Кожни съдови прояви
 - васкулит
 - васкулопатия – livedo reticularis, Raynaud феномен, тромбофлебит, периунгвални телеангиектазии
- Алоpecia
- Калциноза
- ЛЕ-неспецифични булозни лезии – булозен LE
- Други неспецифични кожни прояви.

3. Прояви от страна на дихателната система – най-чести са плеврита и плоскостните ателектази, най-опасни – белодробният васкулит, с развитие на алвеоларни хеморагии, тромбози; белодробният пулмонит; острия респираторен дистрес синдром

Белодробни прояви, резултат от индуцирания автоимунен отговор при СЛЕ

- Плеврит с или без излив
- Плоскостни ателектази
- Остър лупус пулмонит
- Дифрагмена дисфункция
- Алвеоларна хеморагия при васкулит
- Пулмонална артериална хипертония
- Остър респираторен дистрес синдром (ARDS)
- Дифузна интерстициална белодробна фиброза

Белодробни усложнения при болни със СЛЕ

- Инфекции - бактериални, вирусни, микотични
- Белодробен тромбемболизъм
- Белодробен оток, уремичен при бъбречно ангажиране, развитие на бъбречна недостатъчност и азотна задръжка.

4. Прояви от страна на сърдечно-съдовата система – типичен е лупусния кардит.

- **Лупусен кардит** с или без прояви на сърдечна недостатъчност
 - Ендокардит тип Libman-Sacks (валкулит, рядко се развиват пороци)
 - Миокардит
 - Перикардит – има преходен характер, рядко води до сраствания или тампонада
- **Васкулит** – палпируема пурпура; livedo reticularis; периунгвални лезии; паникулит; некротични лезии; флеботромбоза; синдром на Raynaud
- **Артериална хипертония**, често свързана с гломерулонефрит
- Вродени сърдечни пороци, развиващи при деца родени от майки със СЛЕ и положителни анти-Ro (SSa); анти-La (SSb) антитела.

5. Лупусен нефрит – това е единствената проява на СЛЕ, наличието на която само поставя

диагнозата при наличие на положителни ANA > 1:80 или положителни анти-dsDNA антитела

Класификация на лупусния нефрит според International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), 2003 год.:

Клас I: Нормална или минимална находка

Клас II: Мезангеалнопролиферативен лупусен нефрит

Клас III: Огнищно пролиферативен лупусен нефрит (< 50% увредени гломерули)

Клас IV: Дифузно пролиферативен лупусен нефрит

Клас V: Мембранозен лупусен нефрит

Клас VI: Склерозиращ лупусен нефрит (> 90% от гломерулите са склеротично променени)

В широката практика най-често се срещат смесените форми на лупусен нефрит. Терапевтичният подход зависи от клиничната картина на нефрита и от биопсичната находка. Затова пункционната бъбречна биопсия (ПББ) е задължителна при персистираща протеинурия над 0.5 g/l.

6. Прояви от страна на нервната система – засягането на ЦНС е една от най-важните локализации на лупусната болест. Наред с епилептиформените гърчове и психозата, които са критерии за диагноза, се наблюдава значително разнообразие от неврологични прояви:

- Лупусно главоболие
- Психоза
- Епилептиформени гърчове
- Увреждане на черепномозъчни нерви
- Периферна невропатия
- Мозъчносъдови инциденти
- Парализи, парези
- Сетивни нарушения
- Трансверзален миелит
- Асептичен менингит
- Псевдотумор на мозъка
- Корова атрофия
- Нарушения в координацията
- Лакунарни инфаркти
- “Organic brain syndrome”

Горните прояви често се срещат в комбинация. Обикновено те са израз на цереброваскулит и активност на болестта. Повлияват се благоприятно от лечението и в голяма част са възвратими.

7. Хематологични прояви – след кожата и опорно-двигателния апарат, кръвната тъкан е третата система с ангажиране още в началото на болестта:

- Анемия – $Hb < 85g/l$ – с хемолитична генеза (положителен директен и/или индиректен тест на Coombs) и/или анемия в хода на хроничния възпалителен отговор
- Левкопения – $Leuco < 4000/mm^3$ или $< 3000/mm^3$
- Лимфопения – $Lym < 1500/mm^3$ или $< 1000/mm^3$
- Тромбоцитопения $< 100000/mm^3$

Цитопениите са автоимунни и се дължат на еритро-, левко- и тромбоцитни антитела. Болен с артрит, кожни прояви и левкопения са суспектни за системен лупус еритематозус.

8. Прояви от страна на гастро-интестиналния тракт – те са редки и за тях се мисли при наличие на системен лупус еритематозус, васкулит, и коремна болка.

9. Прояви от страна на ретикуло-ендотелната система

- Лимфаденомегалия
- Умерена хепатоспленомегалия, възможно е наличие на хиперспленизъм.

Антифосфолипиден синдром (APS)

- 50% от болните с APS боледуват от СЛЕ
- Антифосфолипидният синдром предразполага към венозни и артериални тромбози, репродуктивни неуспехи и тромбоцитопения
- Асоциира се с антифосфолипидни антитела - lupus anticoagulant (LAC); anti-cardiolipin (ACL); anti- $\beta 2GPI$; anti-protrombin.

Критерии за класифициране на антифосфолипиден синдром (Sapporo, 1999 год.; updated Sydney, 2004 год.)

1. Клинични критерии:

1.1. Артериална тромбоза

1.2. Венозна тромбоза

1.3. Васкулопатия

1.4. Патология на бремеността

- Три или повече повтарящи се спонтанни аборти преди 10 г.с., след като са изключени хормонални нарушения, анатомични аномалии, генетично изследване на двамата родители

- Една или повече необяснима смърт на морфологично нормален фетус след 10 г.с., нормалната морфология е потвърдена ехографски или при директно изследване

- Едно или повече преждевременни раждания преди 34 г.с., дължащи се на прееклампсия, еклампсия, плацентарна инсуфициенция.

2. Лабораторни критерии:

2.1. Положителен лупусен антикоагулант в плазма, в две или повече отделни изследвания в период от 12 седмици

2.2. Положителни ACL антитела от клас IgG или IgM в плазма или серум, в две или повече отделни изследвания в период от 12 седмици, чрез стандартизиран ELISA метод

2.3. Положителни anti- $\beta 2GPI$ антитела от клас IgG или IgM в плазма или серум, в две или повече отделни изследвания в период от 12 седмици, чрез стандартизиран ELISA метод.

Имунологични отклонения при СЛЕ

Системният лупус еритематозес е болестта с най-много имунни феномени, наричат я още „витрина на антителата”. Изброените имунологични тестове са основни за диагнозата и илюстрират повишения синтез на антитела срещу различни антигени.

1. **Положителни LE клетки** - това са сегментоядрени левкоцити (Neu) фагоцитирани LE маси
2. **Положителен lupus band test LBT (+)** – има значение при съмнителните случаи; светене на дермоепидермалната граница при директна имуофлуоресценция, резултат от отлагане на имунни комплекси, фракции на комплемента
3. **Положителни антитела** срещу двойноверижна ДНК (anti-dsDNA), нативна ДНК (anti-nDNA); нуклеозоми (anti-nucleosomes); срещу екстрахируеми нуклеарни антигени – Sm, SSa (Ro60), SSb (La), RNP, RibP – позитивират се някои от тях или всички
4. **Положителни антифосфолипидни антитела** – ACL, anti-β2GPI, anti-prothrombin, anti-annexin; наличие на LAC; положителен тест на Wasserman
5. **Положителни антиеритро-, левко-, тромбо-антитела, лимфоцитотоксични Ат**
6. **Положителни антинуклеарни антитела ANA титър > 1:80**, важен е типът на светене при индиректна имуофлуоресценция, свързан е с вида на антителата
7. **Положителни антихистонови антитела** - свързани с drug-related lupus
8. **Понижени фракции на комплемента** – C3, C4, C1q.

Интерпретация на серийни серологични промени при СЛЕ

Анти-dsDNA	C3	C4	Интерпретация
↑	без промяна	без промяна	↑ активност, вероятна промяна в клиничното състояние
без промяна	↓	↓	вероятно бъбречно ангажиране
↓	↓	↓	вероятно бъбречно ангажиране
↑/без промяна	↑	↑	Вероятно инфекция, необходимо е изследване на СУЕ, СРП

Прогноза при болните със СЛЕ: Тя е важна с оглед на ранната и късната стратегия по отношение на конкретния болен.

Признаци, предсказващи неблагоприятна прогноза

Клинични белези

1. Начало на болестта преди 20-25 годишна възраст.
2. Развитие на клинични прояви с неблагоприятна прогноза в първите 3 години от началото на болестта.
3. Остро начало с едновременно наличие на 7 или повече ACR критерия.
4. Бърза еволюция с чести пристъпи и висока активност, при лечение не може да се достигне клинична ремисия и почти никога не се достига имунологична ремисия.

Имунологични белези

1. Персистираща хипокомплементемия на C_3 .
2. Персистираща хипокомплементемия на C_3 и C_4 .
3. Установяване на повишени anti-dsDNA Ат и антитела срещу екстрахируеми антигени в един и същ серум.
4. Установяване на повишени anti-dsDNA Ат, антитела срещу екстрахируеми антигени и ниски C_3 фракции на комплемента в един и същ серум.
5. Установяване на A_{11} , A_{28} , A_{32} , B_8 , B_{21} в генетичната формула.

Признаци, предсказващи благоприятна прогноза

Клинични белези

1. Начало на болестта след 40 годишна възраст.
2. Постепенно начало с дълъг предклиничен период.
3. Протичането е пристъпно, с добре оформени пристъпи.
4. Пристъпите са редки и често се достига до пълна клинична, понякога и до имунологична ремисия.
5. Асоциираните усложнения са редки, предимно вметнати интеркурентни инфекции и остеопороза.

Имунологични белези

1. Нормални нива на серумния C_3 .
2. Нормални нива на серумния C_3 и C_4 в един и същ серум.
3. Рядко се установяват повишени anti-dsDNA Ат и антитела срещу екстрахируеми антигени в един и същ серум.
4. Рядко се установяват повишени anti-dsDNA Ат, антитела срещу екстрахируеми антигени и ниски C_3 фракции на комплемента в един и същ серум.
5. Рядко се установяват антифосфолипидни антитела – LAC, ACL, anti- β 2GPI Ат.
6. В генетичната формула се установяват често A_{11} ; B_5 ; DR_3 .
7. Често е налице хаплотип $A_{11}B_5$.

Диференциална диагноза на СЛЕ:

1. Ревматични заболявания, протичащи със симптоми, общи с тези при СЛЕ.
2. Хронични фебрилни състояния.
3. Неопластични процеси.
4. Асимптомни болни с положителни ANA.
5. Първичен антифосфолипиден синдром.

Лечение при болни със системен лупус еритематозус

Цел: Постигане на клинична и имунологична ремисия.

Лечението има две основни страни: хигиенно-диетичен режим и фармакологична терапия. Важно е избягването на всички нокси, които влошават лупусната болест. На болните със СЛЕ се забранява:

- Излагане на **ултравиолетови лъчи** (индуцират синтеза на ANA в кожата)
- Прилагане на **ваксини** (живи или убити, бактериалните антигени са мощен индуктор на синтеза на антинуклеарни и антифосфолипидни антитела)
- **Използване на женски полови хормони**
- **Употреба на някои лекарства** – пеницилини, цефалоспорини, туберкулостатици, сулфонамиди. Забраната е относителна.

- **Други лекарства**, за които е известно, че индуцират синтез на антинуклеарни, ACL, антихистонови антитела и трябва да се използват с повишено внимание при болни със СЛЕ са: хидралазин, прокаинамид, β -блокери, Cuprenil, соли на златото и други. Забраната е индивидуална и по преценка на лекаря.

Друг важен момент при болните със СЛЕ е необходимостта да се лекуват фокални инфекции и гнойници, тъй като бактериалните антигени са мощен индуктор на синтеза на антинуклеарни антитела, някои от антигените са т.нар. суперантигени.

Бременност, аборт, раждане са събития, които влошават протичането на системния лупус еритематозус. По време на цялата бременност, по време на и след раждането, пациентката трябва да бъде наблюдавана от опитен ревматолог.

Лекарства за лечение на СЛЕ:

1. Антималариците се използват при болни със системен лупус еритематозус с лека до умерена активност, или като допълнителна терапия при тежки СЛЕ. Установено е, че употребата на тази група лекарства намалява риска от рецидиви при болните със системен лупус.

- **Chloroquine** (МКБ М32.0, М32.1, М32.8) – препоръчителна дневна доза $\leq 3 \text{ mg/kg}$ - 250 mg/дневно.

Употребата на chloroquine е свързана с развитието на пигмента макулопатия поради отлагане на меланин в ретиналния епителиум, кожни пигментации т.нар. тезауризми (черно-кафява пигментация по предната част на подбедриците). Пигментната макулопатия налага изследване на очни дъна на 3-6 месечни интервали.

2. Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВл) – група лекарства, инхибиращи действието на циклооксигеназите (COX-1, COX-2), ензими които имат ключова роля в синтеза на простагландини, медиатори с мощно провъзпалително действие.

НСПВл се прилагат успешно при конституционални прояви, серозит, мускулно-скелетно ангажиране (артрит/артралгии/миалгии) при болни със СЛЕ.

Най-важните нежелани странични реакции са гастроинтестинално кървене, тубулоинтерстициален нефрит и развитие на токсичен хепатит.

3. Кортикостероиди – група лекарства, които бързо подтискат проявите на възпаление. Дозата на кортикостероида се определя от степенната на активност:

- **Prednisone 5-10 mg дневно** или еквивалент – при лека до умерена активност
- **Prednisone 10-30 mg дневно (0.5 mg/kg/day)** или еквивалент – при умерено тежка активност
- **Prednisone 1 mg/kg/day** или еквивалент – при тежка активност
- **Methylprednisolone** (МКБ М32.1, М32.8)
- **Пулсова терапия с кортикостероиди** – 3 поредни дни по 1000 mg methylprednisolone интравенозна апликация, разтворен в 250 ml 0,9% NaCl, приложен за кратък период от време – 30-40 минути. Клиничните показания за провеждане на пулс терапия с кортикостероиди са:
 - Лупусен нефрит
 - Васкулит
 - Невролупус

- Пулмонит, белодробен васкулит, ARDS
- Висока обща активност
- Кардит.

4. Имуносупресивни лекарства – различни имуносупресори, с разнообразни механизми на действие се прилагат при болни със системен лупус еритематозус. Изборът на имуносупресор се определя от водещите клинични прояви, активността на болестта, придружаващите заболявания, compliance на пациента.

- **Azathioprine** – 1-2 mg/kg/day
- **Mycophenolate mofetil** – 1-3 gr/day – използва се за индуциране на ремисия при болни с лупусен нефрит
- **Methotrexate** – 5-25 mg/седмично, приложен перорално или парентерално (подкожно или мускулно)
- **Leflunomide** – прилага се в насищаща доза 3 поредни дни по 100 mg/day, след което 20 mg/day
- **Cyclophosphamide** – обикновено се прилага като пулс терапия в доза 0.75 – 1 gr/m² в 6-12 поредни месеца при строги клинични показания: лупусен нефрит, неврулопус, васкулит, белодробен васкулит. Предхожда се от пулс терапия с Methylprednisolone в 1 или 3 дни.

5. Биологична терапия

- **Belimumab** (МКБ M32.1, M32.8) – блокира разтворимия BlyS стимулатор, като по този начин не позволява на В лимфоцит стимулиращия протеин да се свърже със съответните рецептори на повърхността на В клетките, което води до анергия или апоптоза на В лимфоцитите.
- **Rituximab**
- **Интравенозни имуноглобулини - Immunovenin intact** се предписва в доза между 250-500 mg/kg i.v., като най-често се прилага в три апликации през ден. Най-често наблюдаваните странични прояви са температура, придружена с втрисане, главоболие, артралгии, миалгии. В ежедневната ревматологична практика интравенозните имуноглобулини намират приложение при:
 - системен лупус еритематозус с висока имунологична активност
 - системен лупус еритематозус, протичащ с цереброваскулит, лупусен нефрит, васкулит и/или автоимунна хемолитична анемия, тромбоцитопения
 - системен лупус еритематозус с подлежащ антифосфолипиден синдром
 - антифосфолипиден синдром с повтарящи се спонтанни аборти и налична бременност
 - системен лупус еритематозус с повтарящи се инфекции.

6. Лекарствени продукти, които се прилагат по специални клинични показания:

- **Dapsone** – 50-150 mg/day – проследяват се нива на метхемоглобин
- **Thalidomide** – 50 mg/day
- **Cyclosporine** – 5 mg/kg/day – проследяват се серумни нива

Описаните лекарства се прилагат при: торпидни улкуси, тежки паникулити, некротизиращи васкулити, полихондрити. При упорити на лечение нефрити, при имунокомплексна болест с високи нива на циркулиращи имунни комплекси може да се приложи и плазмафереза, при липса на инфекции.

При лечението на болни със СЛЕ най-често допусканите грешки са:

1. В началото на всеки пристъп, при изразена активност не се прилага нужната **фармакологична терапия и правилна доза**.
2. **Рано**, още с първите признаци на подобрение, **се понижава** дозата на лекарството. Важно е да се знае, че активното лечение на един пристъп на болестта трае най-малко **3-6 месеца**. Това е така, защото белезите на активност са само надводната част на един айсберг от имунологични промени и синтезирани антитела.
3. При влизане **в ремисия** редица болни се чувстват добре и **спират самоволно поддържащото** лечение.
4. Не се познават в детайли лекарствата и техните нежелани ефекти, поради което се допускат неправилни комбинации между тях и ненавременен контрол на страничните им действия.

ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА (по МКБ код М34.0)

I. Дефиниция:

Системната склероза е клинично хетерогенна, мултисистемна, прогресираща автоимунна болест, която се характеризира с увреждане на микроциркулацията и отлагане на съединителната тъкан в кожата и вътрешните органи. Кожното засягане, наричано още склеродерма, е най-характерния клиничен симптом при системната склероза. Склеродермата се разделя на две основни форми – локализирана склеродерма, ограничена в кожата и подкожната тъкан и системна склероза, засягаща кожата и вътрешните органи. От своя страна, системната склероза се разделя на два вида - ограничена и дифузна. Ограничената системна склероза се проявява със склеродермия главно на ръце, предмишници, по-малко на лице и шия. Дифузната системна склероза се характеризира с дифузна кожна склероза и засягане на различни вътрешни органи. Системната склероза се характеризира с разнообразни клинични симптоми и синдроми, описани в **таблица 1**.

Таблица 1. Патологични прояви при системна склероза	
Кожа	Синдром на Рейно; склеродактилия; язви по върха на пръстите; склеродермия по крайници, лице, шия, торс; телеангиектазии; калциноза
Бял дроб	Базална белодробна фиброза; белодробна хипертония
Сърце	Аритмии; миокардна фиброза; застойна сърдечна недостатъчност
Мускулно-скелетен апарат	Артрит/артралгия, Фиброза на сухожилни влагалища (tendon friction ribs); ставни контрактури; миопатия
Гастроинтестинален тракт	Езофагопатия; тънкочревен хипомотилитет

Бъбреци	Scleroderma renal crisis (малигнена хипертония, бързопрогресираща бъбречна недостатъчност)
---------	--

II. Епидемиология:

Прогресивната системна склероза е широко разпространена, като по литературни данни се среща с честота 21.2/1 млн. население. Установено е, че обикновено се развива във възрастта 45-65 години, 3-5 пъти по-често при жени.

III. Диагноза на прогресивната системна склероза:

Диагнозата на системната склероза се основава на изпълването на определен брой диагностични критерии.

През 2013 год. ACR/EULAR публикуват новите класификационни критерии при системна склероза, като тези критерии се прилагат и като диагностични (**таблица 2**).

Таблица 2. Класификационни критерии на ACR/EULAR (2013) при системна склероза		
Критерий	Подкритерий	Score
Уплътнение на кожата (склеродермия) на пръстите на ръцете, простиращо се проксимално от метакарпофалангеалните стави (достатъчен критерий)	-	9
Уплътнение на кожата на пръстите (взема се в предвид само по-високия score)	Puffy fingers	2
	Склеродактилия на пръстите (дистално от метакарпофалангеалните стави, но проксимално от проксималните интерфалангеални стави)	4
Лезии по върха на пръстите (взема се в предвид само по-високия score)	Дигитални улцерации по върха на пръстите	2
	Точковидни белези по върха на пръстите	3
Телеангиектазии	-	2
Абнормна капиляроскопска картина	-	2
Пулмонална артериална хипертония и/или интерстициална белодробна фиброза	Пулмонална артериална хипертония	2
	Интерстициално белодробно заболяване	2
Синдром на Рейно	-	3
Положителни склеродерма-свързани антинуклеарни антитела (антицентромерни, антиопоизомеразни)	Антицентромерни (анти-CENT) Ат	3
	Антиопоизомеразни (анти-Scl-70) Ат	3
	Антитела срещу РНК полимеразата III	3

(анти-Scl-70), анти-PHK полимераза III (максималния score е 3)		
---	--	--

**Тези критерии не са приложими при болни, при които кожното уплътнение не е засегнало пръстите, както и при болни със склеродерма-подобни заболявания (нефрогенна склерозираща фиброза, генерализирана морфея, еозинофилен фасциит, диабетна склеродерма, склеромикседем, порфирия, еритромиалгия, lichen sclerosis, graft-versus-host disease).*

**При болни с общ скор ≥ 9 се поставя диагноза системна склероза.*

IV. Диференциална диагноза на системната склероза е широка и включва голямо разнообразие от заболявания и състояния, които протичат с хронично уплътнение на кожата (таблица 3).

Таблица 3. Диференциална диагноза на състоянията, протичащи с хронично кожно уплътнение	
Системна склероза	1. Ограничена системна склероза 2. Дифузна системна склероза 3. Припокриващи синдроми ▪ Болест на Sharp ▪ Системна склероза/Полимиозит – „склеромиозит” ▪ Системна склероза/Ревматоиден артрит ▪ Системна склероза/системен лупус еритематодес
Локализирана склеродерма	1. Морфея 2. Линеарна склеродерма
Склередема	1. Склередема на Buschke 2. Диабетна склередема 3. Склередема при новородени
Склеромикседем	▪ Извънклетъчни муцинови депозити в кожата и вътрешните органи ▪ Асоциира се с продукция на моноклонални IgG протеини
Еозинофилни синдроми	1. Еозинофилен фасциит (дифузен фасциит с еозинофилия, болест на Schulman) 2. Еозинофилия-миалгия синдром 3. Toxic oil syndrome
Метаболитни заболявания	1. Porphyria cutanea tarda 2. Фенилкетонурия 3. Синдром на Werner 4. Акромегалия
Псевдосклеродерма	▪ Локална апликация на витамин К, блеомицин, петназоцин
Нефрогенна системна склероза	▪ Прогресивна системна фиброза при болни с end-stage бъбречна недостатъчност
Chronic graft-versus host disease (GVHD)	▪ Алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки
Редки заболявания	1. Пахидермопериостит 2. POEMS (полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, моноклонална гамапатия)

VI. Лечение на прогресивната системна склероза

Прогресивната системна склероза е системно заболяване на съединителната тъкан, което трудно се поддава на лечение. Лечението при склеродермия се основава на сигурна диагноза, определяне подвиза на прогресивната системна склероза съобразно имунологичния профил, стадия на болестта, органните поражения, както и наличието на припокриващи клинични прояви. Лекарствените средства при системна склероза включват:

- Имуномодулаторна и антифибротична терапия или това са **болестопроменящи лекарствени средства**
- Лекарствени средства използвани при различните **органи поражения**.

Алгоритъм за лечение на прогресивната системна склероза



Препоръки на EULAR/EUSTAR за лечение на прогресивната системна склероза.

Препоръките се основават на комбинация от доказателства, установени в проведени рандомизирани клинични проучвания и приети консенсуси.

I. Препоръки на EULAR/EUSTAR при склеродерма-свързана васкулопатия.

1. Синдром на Рейно

а) Дихидропиридинови Ca^{2+} антагонисти

- **Nifedipine** – лекарство на първи избор; в доза 3 x 10-20 mg до максимална доза от 30-60 mg; намалява честотата и тежестта на исхемичните атаки.

б) Венозни и перорални простаноиди

- **Ilprost** – 0.5-2 ng/kg/min инфузия в 3-5 последователни дни или 2 x 50-100µg перорално приложение.

с) Периферни вазодилататори

Дихидропиридинови Ca^{2+} антагонисти са лекарствено средство на първи избор при склеродерма-свързания синдром на Рейно. При неуспех от тяхното приложение се препоръчват интравенозни простаноиди.

2. Дигитални улцерации

а) **Ilprost** – 0.5-2 ng/kg/min инфузия в 3-5 последователни дни; ускорява

оздравяването на дигиталните улцерации, както и предпазва от формирането на нови язвички.

б) **Bosentan** (МКБ М34.0, М34.1, М34.2, М34.8) – двоен ендотелинов рецепторен антагонист; в доза 2 x 62.5 mg дневно за 4 седмици, след което 2 x 125 mg; предпазва от развитието на нови улцерации.

Bosentan се препоръчва при дифузна системна склероза с дигитални улцерации, при липса на ефект от приложението на простаноиди.

Препоръки	Сила на препоръката
I. Склеродерма-свързана дигитална васкулопатия	
Мета-анализ за приложението на дихидропиридинови Ca^{2+} антагонисти и мета-анализ за приложението на венозни простаноиди. Nifedipine и интравенозно приложение на Ilprost намаляват честотата и тежестта на исхемичните атаки	A
Дихидропиридинови Ca^{2+} антагонисти, обикновено Nifedipine, средство на първи избор при SSc-синдром на Рейно, и интравенозни простаноиди при тежък синдром на Рейно, развил се в хода на прогресивна системна склероза	
Две рандомизирани клинични проучвания доказват, че интравенозните простаноиди, конкретно интравенозния Ilprost, са ефективни при оздравяването на дигиталните улцерации при болни със SSc. Интравенозните простаноиди трябва да се използват като средство за лечение на дигиталните улцерации	A

Две рандомизирани клинични проучвания доказват, че Bosentan предпазва от развитието на нови дигитални улцерации, особено при болни с множество язвички по пръстите на ръцете	А
Bosentan трябва да се използва при дифузна системна склероза с множество дигитални улцерации, след неуспех от приложението на Ca^{2+} антагонисти и простаноиди	

В България според кратката характеристика на продуктите (КХП):

I. Склеродерма-свързана васкулопатия.

1. Синдром на Рейно

- a) Дихидропиридинови Ca^{2+} антагонисти – не са показани за лечение на склеродерма-свързан синдром на Рейно според кратката характеристика на продукта.
- b) Венозни простаноиди или парентерални вазодилататори
 - **Iloprost** – концентрат за инфузионен разтвор 1ml/0.027mg; 2ml/0.067mg. Прилага се под формата на интравенозна инфузия в доза 0.5-2 ng/kg/min. Според КХП е показан за лечение на тежък инвалидизиращ синдром на Рейно.
- c) Периферни вазодилататори
 - **Naftidrofuril** таблетки 50 mg, 100 mg и 200 mg. препоръчителната дневна доза е 300-400 mg за лечение на периферни съдови нарушения, сред които и синдром на Рейно. Лечението може да продължи от 1 до 6 месеца.

2. Дигитални улцерации.

В кратката характеристика на продуктите на Iloprost и Bosentan няма терапевтично показание дигитални улцерации при прогресивна системна склероза.

II. Препоръки на EULAR/EUSTAR при склеродерма-свързана пулмонална артериална хипертония (SSc-PAH).

1. Ендотелинови рецепторни антагонисти

- a) **Bosentan** е компетитивен ендотелинов рецепторен антагонист, с доказана ефективност при белодробната артериална хипертония, развиваща се в хода на прогресивна системна склероза. Препоръчителната дневна доза е 2 x 62.5 mg за 4 седмици, след което 2 x 125-250 mg. Подобрява физическия капацитет, функционалния клас, някои хемодинамични показатели и преживяемостта на болните.

- b) **Sitaxentan** е селективен ЕТА ендотелинов рецепторен антагонист. Препоръчителната дневна доза 100-300 mg дневно. Подобрява физическия капацитет и функционалния клас на PAH.

2. Селективни 5-фосфодиестеразни инхибитори

- a) **Sildenafil** е селективен фосфодиестеразен инхибитор, одобрен за лечение на PAH II, III, IV функционален клас. В едно рандомизирано клинично проучване е доказана неговата ефективност при SSc-PAH, като се установява подобряване на физическия капацитет, функционалния клас и някои хемодинамични показатели. Препоръчителната доза е 3 x 20 mg, 40 mg, 80 mg, като е показан при болни без достатъчен ефект от Bosentan.

3. Интравенозен **Epoprostenol**. Одобрен от FDA за лечение на тежка PAH (III, IV функционален клас), прилага се в продължителна инфузия 2 ng/kg/min. Противопоказан е при тежка ЛК систолна дисфункция и белодробен оток.

Препоръки	Сила на препоръката
II. Склеродерма-свързана пулмонална артериална хипертония (SSc-PAH)	
Две рандомизирани клинични проучвания установяват, че Bosentan подобрява физическия капацитет, функционалния клас и някои хемодинамични показатели. Показан за лечение на SSc-PAH	A/B
Две рандомизирани клинични проучвания установяват, че Sitaxentan подобрява физическия капацитет, функционалния клас и някои хемодинамични показатели. Също показан за лечение на SSc-PAH	A/B
Едно рандомизирано клинично проучване доказва, че Sildenafil подобрява физическия капацитет, функционалния клас и някои хемодинамични показатели при пулмонална артериална хипертония	A/B
Sildenafil може да се използва за лечение на SSc-PAH	
Едно рандомизирано клинично проучване доказва, че интравенозния Epoprostenol подобрява физическия капацитет, функционалния клас и някои хемодинамични показатели при пулмонална артериална хипертония. Показан при тежка SSc-PAH	A

II. Склеродерма-свързана пулмонална артериална хипертония

1. Ендотелинови рецепторни антагонисти

- a) **Bosentan** – таблетки 62.5mg и 125 mg, започва се 2 x 62.5 mg за 4 седмици, след което дозата се повишава на 2 x 125 mg.

2. Селективни 5-фосфодиестеразни инхибитори

- a) **Sildenafil** – таблетки 20 mg. Препоръчителната дневна доза е 3 x 20 mg.

III. Препоръки на EULAR/EUSTAR при склеродерма-свързано кожно ангажиране

1. **Metotrexate.** В две рандомизирани клинични проучвания е доказана ефективността на MTX по отношение кожните прояви, оценени чрез т.нар. Rodnan skin score. Показан за приложение при ранната дифузна склеродермия. Препоръчителната доза е 15 mg/седмично.

Препоръки	Сила на препоръката
III. Склеродерма-свързано кожно ангажиране	
Две рандомизирани клинични проучвания установяват, че MTX подобрява кожното засягане при болни с ранна дифузна SSc. Не са доказани положителни ефекти върху други органни поражения.	A
Metotrexate се препоръчва за лечение на кожните прояви при болни с ранна дифузна форма на системна склероза	

В България според кратката характеристика на продуктите (КХП):

III. Склеродерма-свързано кожно ангажиране

1. В кратката характеристика на **Metotrexate** няма терапевтично показание прогресивна системна склероза. Въпреки това основавайки се на препоръките на EULAR/EUSTAR Metotrexate се използва като имunosупресивна терапия при болни със системна склероза. В клиничната практика се започва с доза 10-15mg/седмично, с повишаване на дозата с 5mg/седмично до достигане на масимална доза 25-30mg/седмично. Ефектът настъпва между 2-ри и 3-ти месец. MTX подобрява skin score, оценяващ степента на кожно уплътнение, ефективен при артрит, миозит, развиващи се в хода на системна склероза. Лекарствените форми, присъстващи на пазара са таблетки 2.5 mg; 5 mg; 10 mg и флакони за парентерално приложение 50 mg/5ml; 1000 mg/10ml.
2. **D-penicillamine** е с антифибротичен ефект и доказана ефективност върху кожното уплътнение при склеродермия. Системната склероза не е включена като терапевтично показание в кратката характеристика на продукта. D-penicillamine не присъства и в препоръките на EULAR/EUSTAR за лечение на прогресивна системна склероза.

IV. Препоръки на EULAR/EUSTAR при склеродерма-свързано интерстициално белодробно заболяване.

1. **Cyclophosphamide** съобразно две рандомизирани клинични проучвания се препоръчва за лечение на интерстициално белодробно заболяване, развиващо се в хода на прогресивна системна склероза. Препоръчителната доза при перорално приложение е 1-2 mg/kg/дневно или при парентерално приложение 600 mg/m² в 6 поредни месеца. След това лечението се продължава с друг имunosупресор

Azathioprine 2.5 mg/kg. Cyclophosphamide повишава тоталния витален капацитет, форсирания витален капацитет, и подобрява качеството на живот при тези болни. Не повлиява дифузионния капацитет за CO.

Препоръки	Сила на препоръката
IV. Склеродерма-свързано интерстициално белодробно заболяване	
Две рандомизирани клинични проучвания установяват, че Cyclophosphamide трябва да се използва за лечение на интерстициално белодробно заболяване, развило се в хода на системна склероза, въпреки неговата токсичност	A

IV. Склеродерма-свързано интерстициално белодробно заболяване

1. Според кратката характеристика на продукта **Cyclophosphamide** е показан при болни с васкулит и интерстициална белодробна фиброза, фиброзиращ алвеолит развили се в хода на системната склероза. Прилага се в доза 1-2 mg/kg/дневно. Лекарствените форми, присъстващи на пазара са таблетки 50 mg; флакони 200 mg и 500mg лиофилизат за инжекционно приложение.

*Според препоръките на EULAR/EUSTAR друг имunosупресор, който се използва при интерстициалното белодробно заболяване при склеродермия това е **Azathioprine**. В нашата страна това терапевтично показание не е включено в кратката характеристика на Azathioprine.

V. Препоръки на EULAR/EUSTAR при склеродермна ренална криза

Препоръки	Сила на препоръката
V. Склеродермна ренална криза	
Липсват рандомизирани клинични проучвания, експертите препоръчват ACE-инхибиторите да се използват за лечение на склеродермна ренална криза	C
Четири ретроспективни проучвания заключват, че стероидите са свързани с повишен риск от развитие на склеродермна ренална криза. Болните на кортикостероиди трябва да бъдат внимателно мониторирани за артериалното налягане и бъбречна функция	C

VI. Препоръки на EULAR/EUSTAR при склеродерма-свързано засягане на ГИТ

Препоръки	Сила на препоръката
V. Склеродерма-свързано засягане на ГИТ	
Въпреки липсата на рандомизирани клинични проучвания, експертите препоръчват PPI (инхибитори на протонната помпа) за превенция от развитие на	B

гастроезофагеален рефлукс, язви на хранопровода и структури	
Въпреки липсата на рандомизирани клинични проучвания, експертите препоръчват прокинетици за лечение на склеродерма-свързаните нарушения на мотилитета – дисфагия, гастроезофагеален рефлукс, псевдообструкция и т.н.	C
Въпреки липсата на рандомизирани клинични проучвания, експертите препоръчват антибиотична терапия при малабсорбция, резултат от бактериален свръхрастеж	D

АВТОИМУННИ МИОЗИТИ (по МКБ код M33)

I. Дефиниция:

Автоимунните миозити са група системни автоимунни болести, характеризиращи се с хронично мускулно възпаление, резултат от активиране на клетъчния и хуморалния имунен отговор, имуногенетични вариации и позитивиране на автоантитела (ААт) в серума на някои болни. Най-общо автоимунните миозити се проявяват с:

- Прогресираща, симетрична, проксимална мускулна слабост
- Повишено серумно ниво на мускулните ензими – креатинфосфокиназа (КФК), лактатдехидрогеназа (ЛДХ), алдолаза
- Електромиографски промени
- Структурни и/или възпалителни изменения в биоптат от мускулна тъкан
- Екстрамускулни прояви с ангажиране на кожа, стави, бял дроб, сърце, гастроинтестинален тракт;

II. Епидемиология:

Автоимунните миозити се срещат в 2-10 случая на 1млн., с преимуществено засягане на женския пол 2,5:1. Установено е, че в българската популация честотата на дерматомиозита е 1,09/100 хил. души.

III. Диагноза на автоимунните миозити:

Опорни точки в диагнозата на автоимунния миозит е установяването на:

- Клинична картина, представена от проксимална мускулна слабост или мускулна слабост в раменен и тазов пояс
- Увеличени серумни нива на мускулните ензими (креатинфосфокиназа, лактатдехидрогеназа, алдолаза)
- Електромиографски промени, представени от полифазни, нискоамплитудни акционни потенциали с къса продължителност, наличието на спонтанна активност, промени насочващи към миогенна увреда
- Позитивиране на различни миозит-специфични и миозит-асоциирани антитела (анти-синтетазни антитела, включващи антитела, насочени срещу Jo-1, PL-12, PL-7, EJ, OJ, KS, Zo, На антигени, анти-SRP, анти-Mi-2, анти-CADM-140, анти-SAE, анти-p155/140, анти-p140 (анти-CADM-140), анти-p200/100, анти-MJ (анти-NXP-2), анти-PM/Scl, анти-Ku, анти-snRNP, анти-Ro60, анти-Ro52)

- Хистологични промени в материал от напречно-набразден мускул, характеризиращи се с възпалителен инфилтрат, съставен от мононуклеарни клетки (лимфоцити, макрофаги, плазматични клетки), миофагия, некротични рабдомицити, перифасцикуларна атрофия, регенеративни промени, заместителна фиброза.

Диагнозата на автоимунните миозити се основава на изпълването на определен брой диагностични критерии.

IV. Диагностични критерии:

Едни от съществуващите и дълго време използвани в клиничната практика критерии при автоимунните миозити са тези на Bohan&Peter от 1975г., които критерии включват:

- 1) Симетрична, проксимална мускулна слабост
- 2) Повишаване на серумните нива на мускулните ензими
- 3) Електромиографски промени
- 4) Хистологични белези характеризиращи се с дегенеративни, регенеративни изменения, некроза, фагоцитоза и мононуклеарен клетъчен инфилтрат в интерстициума
- 5) Типични кожни прояви при ДМ, включващ хелиотропен обрив, папули на Gottron, симптом на Gottron;

V. Диференциална диагноза:

Диференциалната диагноза на миозитите е твърде широка и включва:

Заболявания, които също протичат с мускулна слабост	
Неврологични заболявания	Мускулни дистрофии – мускулна дистрофия тип Becker, тип пояс-крайник, фасциоскапулохумерална дистрофия Нервно-мускулни заболявания – myasthenia gravis, псевдомиастенен синдром тип Eaton-Lambert Полиневропатии – остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия тип Guillain-Barre, хронични полирадикулоневропатии Невродегенеративни заболявания – латерална амиотрофична склероза, Паркинсонова болест Други миопатии – конгенитална парамииотония, миотонична дистрофия, хипокалиемична и хиперкалиемична периодична парализа Спинална мускулна атрофия

Лекарство-индуцирани токсични миопатии	и	Лекарства - статини, фибрати, Zidovudine, барбитурати, пенициламин, кортикостероиди, Chloroquine, Colchicine, соли на златото, антидепресанти (SSRI), антипсихотици, сулфонамиди, Cyclosporine, Cyclophosphamide, Hydralazine Токсини – алкохол, кокаин, пестициди
Ендокринни и метаболитни миопатии		Ендокринопатии – хипотиреодизъм, хипертиреодизъм, хиперкортицизъм, хипокортицизъм, акромегалия, хипопаратиреодизъм Електролитни нарушения – хипокалиемия, хиперкалциемия Метаболитни нарушения – кумулативни гликогенози, кумулативни муколипидози, уремия, чернодробна недостатъчност, дефицит на витамин Д, витамин Е, малабсорбционен синдром
Инфекции		Остри вирусни инфекции – грип, парагрип, аденовируси, коксакивируси, Epstein-Barr вирус, Хепатит В, С, HIV Бактерии – септичен миозит (стафилококи, стрептококи, Clostridium perfringens), Mycobacterium tuberculosis Паразити – Toxoplasma, Trichinella, Schistosoma, Cysticercus

В диференциално-диагностичен план трябва да се имат предвид и различни ревматични заболявания, протичащи с клинична картина подобна на тази при миозитите – мускулна слабост, миалгии.

Други ревматични заболявания, протичащи с мускулна слабост, миалгии	
Системни заболявания на съединителната тъкан	Системен лупус еритематодес Прогресивна системна склероза Припокриващи синдроми – антисинтеазен синдром, полимиозит/склеродермия синдром Васкулити, полиартериитис нодоза
Мекотъканни ревматични заболявания	Полимиалгия ревматика Фибромиалгия/Фиброзит/Миофасциален болков синдром Палиндромичен ревматизъм
Възпалително-ставни заболявания	Болест на Still (системна форма на ревматоиден артрит)

VI. Лечение на автоимунните миозити

Целта на лечението е постигане на ремисия и максимално дълго време поддържане на тази ремисия. На настоящи етап няма приети препоръки от EULAR (The European League Against Rheumatism) и ACR (American College of Rheumatology) за лечение на автоимунните миозити.

1. Глюкокортикоидите са терапия на първи избор в лечението на автоимунните миозити. Въпреки липсата на контролирани клинични изпитвания различни автори предполагат, че ГК са най-ефективното средство за лечение на дерматомиозит и полимиозит. Началната доза и пътя на прилагане на ГК се определя от тежестта на заболяването и броя фактори, свързани с лоша прогноза на болестта. Най-често в клиничната практика се започва с 1-2 mg/kg/дневно. В случаите на тежък миозит, при наличието на белодробни, сърдечни и гастроинтестинални прояви се прилага пулс терапия с ГК 1g/дневно/венозно в три последователни дни. Според клиничния опит първоначалната доза ГК от 1-2 mg/kg/дневно трябва да се прилага поне 1 месец или до нормализиране стойностите на креатинфосфокиназата, след което се намалява дозата на ГК с 25% месечно до достигане на поддържаща доза от 5-10 mg/дневно. Продължителността на поддържащата ГК терапия се определя индивидуално, като според някои автори трябва да се продължи поне 6 месеца след постигане на клинична ремисия.

- **Methyprednisolone** (МКБ М33.0, М33.1). Според кратката характеристика на продукта Methyprednisolone е показан за лечение на колагенози, конкретно системен дерматомиозит, по време на екзацербация или като поддържащо лечение. Лекарствените форми, присъстващи на пазара в нашата страна са:
- ампули с лиофилизат за инжекционен разтвор – 6.31 mg; 15.78 mg; 40 mg; 125 mg; 250 mg; таблетки 4 mg;
- **Prednisolone**. Според кратката характеристика на продукта Prednisolone е показан за лечение на системни заболявания на съединителната тъкан, сред които и миозитите – полимиозит и дерматомиозит. Prednisolone присъства на пазара под формата на: таблетки 5 mg
- **Dexamethasone (Prednolone F)**. Според кратката характеристика на продукта Dexamethasone е показан за лечение на системни заболявания на съединителната тъкан, сред които и миозитите – полимиозит и дерматомиозит. Лекарствените форми, присъстващи на пазара в нашата страна са: таблетки 0.5 mg
- **Prednisone (Dehydrocortisone)**. Според кратката характеристика на продукта Prednisone е показан за лечение на системни заболявания на съединителната тъкан, сред които и миозитите – полимиозит и дерматомиозит. Prednisone присъства на пазара под формата на: таблетки 5 mg

2. Имуносупресивни средства

Прилагането на имunosупресивни средства цели постигане на по-добър терапевтичен отговор и намаляване на странични ефекти причинени от кортикостероидите.

- **Metotrexate** е имunosупресор на първи избор при болни с автоимунен миозит. Ефектът настъпва между 2-ри и 3-ти месец. В клиничната практика се започва с доза 10-15mg/седмично, с повишаване на дозата с 5mg/седмично до достигане на маскимальна доза 25-30mg/седмично. Ефективността на Метотрексат сред болни с автоимунен миозит е доказана в контролирани клинични проучвания. В нашата страна системните заболявания на съединителната тъкан, конкретно автоимунните миозити, не са включени като терапевтично показание в кратката характеристика на продукта. МТХ присъства на пазара под формата на: таблетки 2.5 mg; 5 mg; 10 mg; флакони за парентерално приложение 50 mg/5ml; 1000 mg/10ml
- **Azathioprine** е ефективен при кортикостероид-резистентни болни с миозит, като отговорът настъпва по-бавно в сравнение с приложението на МТХ. Дневната ефективна доза е 150-200mg/дневно. Ефективността на Азатиоприн сред болни с автоимунен миозит е доказана в контролирани клинични проучвания. В нашата страна системните заболявания на съединителната тъкан, конкретно полимиозити, са включени като терапевтично показание в кратката характеристика на продукта Азатиоприн. Препоръчителната дневна доза е между 1-3 mg/kg/дневно. Азатиоприн присъства на пазара под формата на: таблетки 50 mg
- **Mycophenolate mofetil** е прилаган при малки групи болни с ГК резистентен полимиозит/дерматомиозит, след неуспех от терапията с metotrexate и azathioprine. Започва се два пъти дневно по 500mg, след което дозата се повишава на 2 пъти дневно по 1gr или 2 gr. В нашата страна системните заболявания на съединителната тъкан, конкретно автоимунните миозити, не са включени като терапевтично показание в кратката характеристика на продукта на mycophenolate mofetil. Mycophenolate mofetil е на пазара под формата на таблетки 250 mg; 500 mg
- **Cyclophosphamide** е ефективен при болни с васкулит и интерстициално белодробно заболяване, развили се в хода на автоимунния миозит. Прилага се в доза 1-2 mg/kg/дневно или 600 mg/m² венозно в ежемесечни пулсове, за 6 месеца. В нашата страна системните заболявания на съединителната тъкан, конкретно автоимунните миозити, не са включени като терапевтично показание в кратката характеристика на продукта на Cyclophosphamide. Cyclophosphamide присъства на нашия пазар под формата на: таблетки 50 mg, флакони 200 mg; 500 mg лиофилизат за инжекционен разтвор.

- **Hydroxychloroquine, Chloroquine.** В контролирани клинични проучвания е доказана ефективността при болни с дерматомиозит, тумор-асоцииран дерматомиозит, както и при пациенти с дерматомиозит без миозит или само наличие на типични кожни лезии, без мускулна слабост. В България е регистриран **Chloroquine**, като в кратката характеристика на продукта не е включен автоимунния миозит като терапевтично показание.

3. Биологична терапия. Интравенозните имуноглобулини (IVIG) съдържат IgG Ат от всички субкласове. Описани са два основни механизма на действие: образуване на идиотип-антиидиотипни мрежи и осъществяване на т.нар. обратна връзка, при която се инхибира сигнала в В клетките, чрез потискане на Fc рецептора (FcR), който взаимодейства с Fc фрагмента на Ат в IVIG. Като резултат се постига инхибиране активирането на комплемента, което от своя страна намалява нивата на C5b-C9 мембрано-атакуващия комплекс, респективно отлагането му в капилярите – основен патогенетичен механизъм при дерматомиозита.

В изследваните серии от болни са прилагани различни дозови режими – между 400 mg/kg/дневно до 2 g/kg/дневно.

В кратката характеристика на продукта автоимунният миозит не е включен като терапевтично показание.

4. Нефармакологичните средства на лечение включват обучение на болния и рехабилитация. Рехабилитационната програма се определя въз основа клиничния стадий и тежестта на заболяването. Терапевтичният подход се определя от степента на болестна активност и степента на тъканно увреждане.

Лекарствени средства, с доказана ефективност при автоимунните миозити, път на приложение и дозов режим

Лекарствени продукти	Път на приложение	Дозов режим
Prednisone	Перорално или венозно приложение	0.75 – 1 mg/kg/дневно
Methylprednisolone	Перорално или венозно приложение Венозно приложение	0.75 – 1 mg/kg/дневно 1 gr в 100 ml салинен разтвор, приложен за 1-2h в 3 поредни дни
Azathioprine	Перорално приложение	2-3 mg/kg/дневно, еднократна доза
Metotrexate	Перорално приложение Мускулно приложение	7.5-20 mg/седмично, приложен един път в седмицата 20-50 mg/седмично, приложен едни път в седмицата
Cyclophosphamide	Перорално приложение Венозно приложение	1.5 – 2 mg/kg/дневно 600 mg/m ² /месечно в 6 поредни месеца

Mycophenolate mofetil	Перорално приложение	1 – 1.5 gr/дневно, приложен два пъти дневно
Интравенозни имуноглобулини	Венозно приложение	2 gr/kg, приложен за 2-5 дни, с повтаряне на курса на всеки 4-8 седмици
*Rituximab	Венозно приложение	750 mg/m ² на 1 и 14 ден, като курса може да се повтори на 6-9 месец

*Прилаган в малки серии от болни.

СИСТЕМНИ ВАСКУЛИТИ

I. Дефиниция

Системните васкулитите са хетерогенна група клинични синдроми с основна характеристика възпаление на съдовата стена. Последиците от това възпаление са съдова оклузия и деструкция, с исхемия и увреждане на тъканите и органите, с или без развитие на органна недостатъчност. Различават се значително по своята етиопатогенеза, по клиничната си картина и прогноза. Най-общо се разделят на:

- *първични* (идиопатични) и *вторични* (проява на друго основно заболяване или асоциирани с инфекции, употреба на лекарства или експозиция на други химични агенти)
- *локализирани* в един орган или съд, но по-често са *генерализирани(системни)*.

Днес съществуват много **класификации** на васкулитите, но поради недостатъчното познание на етиологията и патогенезата все още липсва такава, удовлетворяваща всички изисквания. Едни от най-популярните класификации се основават на размера на засегнатите съдове, на особеностите в хистопатологията, клиничните особености, както и на първични и вторични. Официалната и най-често използвана е тази на Chapel Hill Consensus Conference от 1994 година:

Размер на съдовете	Първични	Вторични
Големи артерии (аорта и нейните клонове към крайници, глава и шия)	Гигантоклетъчен артериит Артериит на Такаясу	Аортит асоцииран с РА, инфекции (сифилис, туберкулоза)
Средни артерии (главни висцерални артерии)	Класически PAN Болест на Kawasaki	Хепатит В асоцииран полиартериитис нодоза
Малки и средни артерии	Грануломатоза на Wegener Синдром на Churg-Strauss Микроскопски полиангиит Тромбангиит	Васкулит при RA, SLE, PSS Лекарства Инфекции (HIV)
Малки съдове (венули, капиляри, артериоли, интрапаренхимни артериални)	Henoch-Schönlein purpura Криоглобулинемичен	Лекарства Хепатит С инфекция Неоплазми

разклонения)	васкулит Кожен левкоцитоклазичен васкулит Смесена есенциална криоглобулинемия	
--------------	---	--

II. Васкулити на големите съдове

Към тази група спадат две нозологични единици гигантоклетъчният артериит (болест на Horton) и артериит на Takayasu. Те засягат големи и средни по големина съдове, основно аортата и нейните главни клонове, клоновете на главата и горните крайници, но също така и коронарните и белодробните артерии. Между тях съществуват различия, отнасящи се до възрастта на болните, предилекцията на съдовото увреждане, клиничните прояви.

Гигантоклетъчен артериит (Болест на Horton)

Гигантоклетъчният артериит (Болест на Horton, GCA) е артериит на аортата и главните ѝ клонове, обикновено грануломатозен, с предилекция към екстракраниалните клонове на каротидните артерии и вертебралните артерии. Често засяга темпоралните артерии. Началото обичайно е при пациенти над 50 години и е асоциирано с ревматична полимиалгия (PMR), който представлява клиничен синдром на болка и скованост в раменен и тазов пояс. Може да има PMR и без наличието на GCA. Разпространението на болестта нараства с възрастта.

Най-често се манифестира между 65 и 75 години, като жените боледуват два пъти по-често. Най-голяма е честотата в Северна Европа и по Средиземноморието (20-30 болни на 100 000 население).

Диагнозата се поставя според класификационните критерии на ACR (1990г), като са необходими поне 3 критерия:

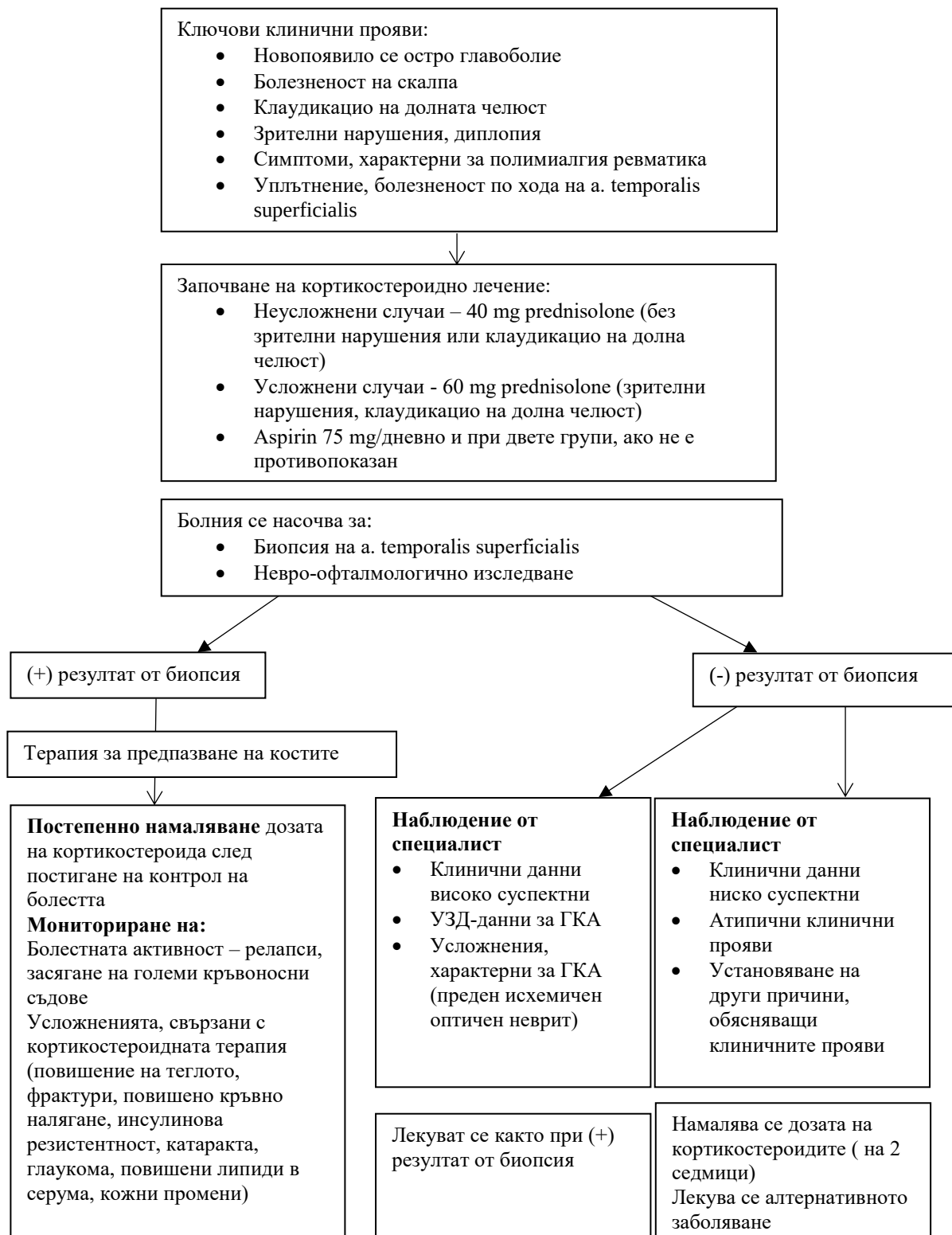
- Възраст >50 год.
- Нововъзникнало главоболие
- Болка и чувствителност в темпоралната артерия
- СУЕ >50 мм.
- Хистологично верифициране на диагнозата

За поставяне на диагнозата се използват различни образни изследвания с висока сензитивност и специфичност: магнитнорезонансно изследване с контраст на темпоралната артерия, ангиография на аортната дъга и клоновете, компютърнотомографската ангиография. В много от случаите Доплер ултрасонографията също може да бъде информативна.

Лечение

Терапевтичният подход включва алгоритъм на поведение при гигантоклетъчния артериит (ГКА):

Алгоритъм на поведение при гигантоклетъчния артериит (ГКА) на Horton:



1. Кортикостероиди

Основно средство за лечение при васкулитите на големите съдове и ревматичната полимиалгия са кортикостероидите. Симптомите обикновено започват да се повлияват отчетливо 3-4 дни след започване на терапията.

При неусложени случаи (без зрителни нарушения и клаудикация на долна челюст) дозата на глюкокортикостероидите е 0,75-1 mg/kg в продължение 4 седмици, след което дозата се намалява постепенно според стойностите на провъзпалителните показатели и клиничните прояви.

За ревматичната полимиалгия началната доза обикновено е по-ниска 20-40 mg дневно.

Пациентите със съдови усложнения започват лечението с по-високи дози 100-120 mg **methylprednisolone** (МКБ М30.0) и пулс терапия с **methylprednisolone** 1 g в 3 последователни дни, след което ежесечно.

Продължителността на лечението е около 2-3 години, като между 25-65% получават релапси след спиране на ГК лечение.

Ако няма противопоказания се препоръчва приложението на ниска доза **аспирин** от 75 mg дневно като антиагрегантно средство, сигнификантно намалява зрителните смущения.

2. Имуносупресивна терапия

От всичките имуносупресори благоприятен ефект е показал само MTX в доза 15-25 mg седмично. Ефектът е умерен, но помага като адювантна терапия за намаляване на честотата на свързаните с глюкокортикоидното лечение усложнения.

Резултатите от опитите да се контролира болестта с **anti-TNF** лекарства (**Infliximab**, **Etanercept**, **Adalimumab**) са силно противоречиви и повечето показват липса на ефект.

Резултатите от две неотдавнашни рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с анти-интерлевкин-6 моноклоналното антитяло **Tocilizumab** показват, че Tocilizumab е ефикасен за индукция и поддържане на ремисия при пациенти с ГКА.

Ако са налице тежки стенози с нарушена функция на засегнатите органи е необходими **хирургично лечение**. Поставянето на стентове е с добра дългосрочна прогноза.

Takayasu's Arteritis (Артерит на Takayasu)

Артериит, често грануломатозен, преимуществено засягащ аортата и/или главните ѝ клонове. Началото обикновено е при млади жени под 50 год. възраст. Най-голяма е честотата в далечният Изток, където честотата е 4.2 на 100 хил. За Европа честотата е 0,26-0,64 на 100 хил. население.

Диагнозата се поставя при наличие на 3 от следните критерии:

- Възраст < 40год.
- Клаудикацио на горни крайници
- Отслабен пулс на брахиалната артерия
- Разлика в АН на двете ръце >10mmHg
- Шум върху артериите
- Ангиографски нарушения.

Най-голяма стойност за поставяне на диагнозата има артериографията, която показва запушване, стеснение, неравности на артерията, както и аневризми. Диференциална диагноза се прави със заболявания, които засягат аортата и главните ѝ клонове или белодробните артерии.

Лечение

1. Първа линия на лечение са **кортикостероидите**

В началото болните получават **Methylprednisolone** 1 mg/kg дневно за първите от 1 до 3 месеца, с последващо постепенно понижение на дозата. От това лечение между 60 и 80% от болните влизат в ремисия, като 50% получават рецидив на болестта.

2. **Комбинирана терапия с имunosупресори** се прилага при пациенти с тежка болест или когато не може да бъде постигната ремисия само с оптимални дози кортикостероид или не може да се намали дозата на кортикостероидите без да се активира болестта. Това са **Methotrexate, Cyclophosphamide, Cyclosporine, Azathioprine**.

Methotrexate се прилага в доза 15 mg веднъж седмично, с увеличаване на дозата до 25 mg седмично.

Cyclophosphamide е лекарство от втора линия след Methotrexate. Използва се в доза 2-3 mg/kg дневно или под формата на пулс терапии по 1 gr веднъж месечно.

Cyclosporine в доза 1-3mg/kg дневно.

Azathioprine се използва при пациенти, при които не могат да бъдат лекувани с МТХ или които са получили рецидив след лечение с МТХ в доза 1-2 mg/kg дневно.

При рефрактерните случаи могат да бъдат използвани **anti TNF** лекарствата. Опит има и с **Etanercept** и **Infliximab**, които в повече от 80% водят до ремисия или подобрене и

позволяват спиране на глюкокортикостероидите. Като алтернатива са използвани успешно и **инхибитори на интерлевкин-6 Tocilizumab**.

Необходимо е допълнително лечение на усложненията на болестта, като основното е артериалната хипертония и исхемичните събития, вследствие намаленият кръвоток в стеснените участъци. Установено е, че пациентите с артериит на Takayasu са с висок риск от образуване на атеросклеротични плаки и ефективният контрол на традиционните рискови фактори за атеросклероза е съществен

III. Васкулити на средните по големина съдове

Polyarteritis nodosa (PAN)

Некротизиращ васкулит на *средните* по големина или малки артерии, който протича без гломерулонефрит или васкулит на артериоли, капиляри и венули. Нодозният полиартерит е рядка болест. Честота му е между 0.9-7.7 на 100 хил. Среща се по-често в районите с хепатит вирусна инфекция. Наблюдава се при пациенти във всички възрасти, но най-често между 40 и 60 години. Различават се първичен и вторичен PAN. Вторичният най-често е свързан с Хепатит В вирусна инфекция, по-рядко с HCV, HIV, Herpes zoster, Parvovirus19. Също така може да се наблюдава при карциноми, кръвни заболявания (косматоклетъчна левкемия, миелодиспластичен синдром).

Патоморфологичната картина се характеризира със сегментно възпаление на всички слоеве на съдовата стена на малките и средните мускулни артерии, което се отличава с фибриноидна некроза и разнообразна клетъчна инфилтрация.

Диагнозата се поставя според класификационните критерии на ACR от 1990 г.

Критерий	Дефиниция
1. Загуба на тегло с > 4 kg	Загуба на повече от 4 kg от началото на заболяването, което не се дължи на диета или други фактори
2. Livedo reticularis	Ливидно ретикуларно засягане на части от кожата на крайниците и трупа
3. Тестикуларна болка	Болка или чувствителност на тестисите, която не се дължи на инфекция, травма или друга причина
4. Миалгия, слабост	Дифузни миалгии (с изключение на раменния и тазовия пояс) или полиневропатия, или мускулна слабост, или болезненост в мускулите на краката
5. Моно-или полиневропатия	Развитие на мононевропатия, множествена мононевропатия или полиневропатия
6. Диастолично кръвно налягане по-високо от 90 mmHg	Развитие на хипертония с диастолично кръвно налягане по-високо от 90 mmHg
7. Повишена урея или креатинин	Повишение на уреята над 40mg/dl (14.3mmol/l) или на креатинина над 1.5 mg/dl (132mmol/l), което не се дължи на

	дехидратация или обструкция
8. Хепатит В вирусна инфекция	Наличие на HbsAg или антитела в серума
9. Артериографски нарушения	Артериограма, показваща аневризми или оклузии на висцералните артерии, които не се дължи на атеросклероза, фибро-мускулна дисплазия или други невъзпалителни причини
10. Биопсия на малки или средни по размер артерии, съдържащи полиморфонуклеари	Хистологични промени, показващи наличие на гранулоцити и монуклеарни клетки в артериалната стена

Диагнозата се поставя при наличие на поне 3 от 10 критерия със сензитивност 82,2% и специфичност 86,6%.

Диференциалната диагноза се прави основно с други васкулити, най-често с ANCA асоциираните, криоглобулинемичния васкулит, или със системни заболявания на съединителната тъкан. Системни инфекции като ендокардит или псевдоваскулитни синдроми като холестеролови емболи, миксом в ляво предсърдие, антифосфолипиден синдром трябва да бъдат изключени.

Лечението е според **локализацията** и **тежестта** на болестта и **прогностичните** критерии Five Factor Score (FFS). Целта на лечението е постигане на клинична ремисия и нормализиране на параклиничните показатели и функционалните тестове за органно ангажиране.

При PAN без лоши прогностични фактори FFS=0, лечението е само с кортикостероиди. То е достатъчно ефективно и с по-малко странични ефекти. При наличие на лоши прогностични фактори или недостатъчен ефект от самостоятелното глюкокортикоидно лечение се добавя имunosупресивна терапия.

FFS = 0	ГК <u>самостоятелно</u> , продължително за не по-малко от 12 месеца
FFS $\geq$ 1	ГК + циклофосфамид в <u>комбинация</u> за постигане на ремисия (минимум 12 месеца) заменен от други, по-малко токсични имunosупресори за поддържането ѝ (азатиоприн, метотрексат)

При болните с полиартериитис нодоза кортикостероидите се започват в доза **methylprednisolone** 1mg/kg дневно, при тези с тежки системни прояви се прилага и пулс терапия с по 1gr в 3 поредни дни, след което веднъж месечно под формата на интравенозна инфузия. Когато се нормализират провъзпалителните показатели (СУЕ, С реактивен протеин) и се подобри клиничното състояние на пациента, което става обикновени за 3 седмици може да започне намаление на дозата.

Имunosупресори

Cyclophosphamide се прилага обичайно в доза 2 mg/kg за една година в комбинация с кортикостероиди. Този режим е достатъчно ефективен и е със сравнително ниска токсичност. Най-честите странични ефекти при тези болни са хеморагични цистити, фиброза на пикочния мехур, костномозъчна супресия, овариална дисфункция, карциноми (пикочния мехур, малигнени хемопатии). Също така сериозни инфекции, особено когато е в комбинация с високи дози кортикостероиди.

Azathioprine, Methotrexate и други цитотоксични лекарства се използват само при контраиндикации за приложение на циклофосфамид или за поддържаща терапия при пациенти с по-тежки форми след спирането на циклофосфамида за период 12-18 месеца.

Плазмафереза може да бъде полезна като втора линия терапия при рефрактерен на лечение PAN, като може да ограничи усложненията и трайните увреждания.

Лечение на PAN при **HBV инфекция**

Циклофосфамид и продължителен прием на ГК са противопоказани
ГК само в началото на терапията за кратко (две седмици) за постигане на бърз контрол на болестта, последвани от антивирусни агенти
Плазмафереза (четири пъти седмично за три седмици) в комбинация с
Антивирусни (vidarabine/lamivudine+interferon-2b) за имунологично очистване на инфектираните хепатоцити и ЦИК
Rituximab при рефрактерни случаи

Предпочита се началното лечение на PAN при HBV инфекция да бъде комбинация между плазмафереза и противовирусно лекарство с кортикостероиди за бърз контрол на животозастрашаващите прояви на болестта, които са най-чести през първите седмици от заболяването. След това лечение кортикостероидите се спират внезапно за да може инфектираните хепатоцити да се изчистят и да се улесни сероконверсията от позитивност за HBeAg към позитивност за antiHBeAb. При PAN с HBV инфекция комбинацията между противовирусни лекарства (Vidarabine или Lamivudine) с interferon-2b води до много добри терапевтични резултати.

IV. Васкулити на малките съдове

ANCA асоциирани васкулити (AAB)

ANCA асоциираните васкулити са некротизиращи васкулити, преимуществено засягащи малките съдове (капиляри, венули, артериоли или малки артерии) асоциирани с ANCA, със специфичност към миелопероксидаза (MPO-ANCA, pANCA) или протеиназа 3 (PR3-ANCA, cANCA).

Основните клиникопатологични варианти на AAB са:

Микроскопски полиангиит (Microscopic polyangitis).

Грануломатоза с полиангиит (Granulomatosis with polyangitis (Wegener's)),

Синдром на Churg-Strauss (Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (Churg-Strauss))

ANCA васкулитите са заболявания със сигнификантно висока морбидност и смъртност, като почти всички пациенти изискват агресивно имunosупресивно лечение. Без лечение смъртността е > 90% в рамките на 5 години.

ANCA асоциираните васкулити са редки заболявания. Честота им е 4-5/милион за микроскопския полиангиит, 8-30/милион за грануломатозата с полиангиит и 1-3/ милион за синдрома на Churg-Strauss.

Диагнозата се поставя въз основа на класификационни критерии, създадени от ACR и критерии за дефиниция на васкулитите според Chapel Hill Consensus Conference (CHCC). Няма създадени критерии за микроскопският полиангиит.

Вид васкулит	ANCA	Критерии според ACR	Критерии според CHCC
Грануломатоза на Wegener		Некротизиращо назално или орално възпаление Промени в рентгенографията на бял дроб Уринарен седимент Грануломатозно възпаление при биопсия (2 от 4 критерия)	Некротизиращо грануломатозно възпаление на горните и долните дихателни пътища и некротичен васкулит на малките и средните съдове (капиляри, артериоли, вени, артерии и вени) Често се среща некротизиращ гломерулонефрит.
Микроскопски полиангиит		Няма критерии	Некротизиращ васкулит, с малко или без имунни отлагания, преимуществено на малките съдове (капиляри, вени, артериоли), може да има некротизиращ васкулит на малките и средните артерии. Чест некротизиращ гломерулонефрит и белодробен капилярит. Липсва грануломатозно възпаление.
Синдром на Churg-Strauss		Астма Еозинофилия Мононевропатия или полиневропатия Белодробни инфилтрати, които не са фиксирани	Богато на еозинофили и некротизиращо грануломатозно възпаление, често включва респираторният тракт и некротизиращ васкулит на малките и средните съдове, асоцииран с астма и еозинофилия. ANCA се срещат по-често, когато има гломерулонефрит

	Промени в параназалните синуси	
	Екстравакуларна еозинофилия (4 от 6 критерия)	

Диференциална диагноза се прави най-често между различните видове ANCA асоциирани васкулити, също така с други васкулити на малките съдове, Goodpasture syndrome, системни заболявания на съединителната тъкан, системни инфекции като ендокардит, сепсис, грануломатозни заболявания - микози, туберкулоза, саркоидоза.

Лечението при трите васкулитни синдрома се основава на еднакви принципи и има за цел постигането на пълна ремисия. Ако това е невъзможно то целта е частична ремисия и последващо предпазване от рецидиви.

Дефиниции на изхода от лечението (EUVAS):

Пълна ремисия	Липса на всякаква (клинична, серологична, от образна диагностика) активност BVAS=0
Частична ремисия	Сигнификантно намалена, но с персистиращи ниски нива активност, която се очква да намалее от лечението
Релапс Малък Голям	Върнала се или нова активност Контрол при повишение дозата на КС Води до функционални нарушения и изисква лечение с циклофосфамид

Лечение

Кортикостероиди

За индукция на ремисия се започва с **methylprednisolone** в доза 1 mg/kg дневно, в комбинация със **cyclophosphamide** или **methotrexate**. При случаите на органо- или животозастрашаване, като алвеоларна хеморагия, бързо прогресиращ гломерулонефрит се дават високи дози интравенозен **methylprednisolone** 1 g в 3 последователни дни, след което 1 mg/kg за 3-4 седмици и постепенно намаление на дозата в зависимост от активността. Достига се до поддържаща доза 5-10 mg/дн, като при голяма част от пациентите кортикостероидите не могат да бъдат спрени напълно.

Cyclophosphamide - индукция на ремисия и за поддържането ѝ. Прилага се перорално в доза 2mg/kg дневно в комбинация с глюкокортикостероиди 1 mg/kg. Комбинираната терапия за продължително време в много от случаите води до висока кумулативна доза на двете лекарства, и като резултат повишаване на свързаната с лечението морбидност и смъртност. Продължителната употреба на циклофосфамид е свързана с чести инфекции,

левкопения вследствие потискане на костния мозък, инфертилитет, хеморагични цистити, карцином на пикочният мехур.

Пулс със циклофосфамид е алтернатива за редуциране на кумулативната доза на циклофосфамида. Счита се, че пулсната терапия е по-безопасна от ежедневният прием. Прилага се интравенозно 15 mg/kg на всеки 2 седмици трикратно, след това на всеки 3-4 седмици.

Комбинираната терапия е стандартната терапия за лечение на ANCA асоциирани васкулити. Прилага се в продължение на 6 месеца, след което се превключва на азатиоприн с кортикостероиди за 18-24 месеца.

Methotrexate - по-малко токсична алтернатива на циклофосфамида за индукция на ремисия в комбинация с ГК за лечение на пациенти без застрашаване на функцията на засегнатите органи и при локализираната форма. Прилага се в доза 0.3 mg/kg седмично при пациенти с нормална бъбречна функция. Прилага се в комбинация с фолиева киселина за редуциране на страничните ефекти.

Azathioprine - за поддържане на ремисия в доза 2 mg/kg дневно в комбинация с ниски дози ГК след циклофосфамид

Leflunomide - алтернатива за поддържане на ремисия когато MTX, азатиоприна са противопоказани или не са добре толерирани.

Mycophenolate mofetil - втора линия за поддържане на ремисия, само при контраиндикации или нетолериране на MTX, азатиоприн или leflunomide.

Rituximab (МКБ М30.0) - първа линия за индукция на ремисия при генерализирана, тежка и рефрактерна болест и при противопоказания за циклофосфамид. Показва равностойност по ефективност с циклофосфамид. Прилага се в доза 375mg/m² седмично за 4 седмици в комбинация с високи дози ГК. Може да доведе до постигане на ремисия и поддържането ѝ без допълнителен прием на глюкокортикостероиди.

Интравенозни имуноглобулини се прилагат в доза 400 mg/kg дневно в 4 последователни дни при персистираща болест без тежки органни дисфункции.

TNF блокери - използват се off-label. Проучвания сочат, че са ефективни при рефрактерни случаи: infliximab 5 mg/kg трикратно през 2 седмици.

Препоръки за лечение на EULAR/EUVAS

Индукция на ремисия при тежка и генерализирана форма

Cyclophosphamide - може да прилага се под формата два режима, като при вторият са по-слабо проявени странични ефекти. Задължително в комбинация с високи дози кортикостероиди.

Перорално приложение 2 mg/kg дневно (максимум 200 mg/дневно), с адаптиране на дозата при възрастни пациенти и при бъбречна недостатъчност; необходимо е броят на левкоцитите да бъде над 3,5 и/или абсолютен брой на неутрофили > 1,5; дозата да се приема сутрин с много течности.

Интравенозно приложение пулс терапия 15 mg/kg на всеки 2 седмици трикратно, след това на всеки 3-4 седмици;

Rituximab – прилага се в доза 375 mg/m² седмично в четии поредни седмици. Прилага се в комбинация с високи дози кортикостероиди.

Кортикостероиди - при изразена активност се прилага пулс терапия с **methylprednisolone** 1 g дневно в 3 поредни дни. След това кортикостероидната терапия се продължава ежедневно 1mg/kg поне за 1 месец, с последващо постепенно намаление на дозата (тя не трябва да бъде намалена под 15 mg дневно през първите 3 месеца и следващо намаление до поддържаща доза 10 mg дневно или по-малко по време на ремисията.

Плазмафереза като терапевтично средство е показана при пациенти с бързо прогресираща бъбречна недостатъчност и като допълнение към терапията с циклофосфамид и КС.

Индукция на ремисия при локализирана и по-леко протичаща болест

Methotrexate - прилага се в доза 20-25 mg седмично като перорална или парентерална терапия, в комбинация с фолиева киселина 1 mg дневно.

Кортикостероиди - прилагат се в доза 1mg/kg в началото за 1 месец, с последващо по-бързо намаление на дозата.

Продължителността на индукционната терапия е 6 или повече месеци, с постепенно редуциране дозата на кортикостероида до 10 mg prednisolone дневно.

Терапия за поддържане на ремисия:

Имуносупресорите (**azathioprine**, **methotrexate**, **leflunomide**), които заместват циклофосфамид или rituximab, трябва да се приемат поне 18 месеца (между 18 и 24 месеца). **Кортикостероидите** също трябва да продължат (30-60% рецидивират след спиране на лечението). Алтернатива на имуносупресорите за поддържане на ремисия е **rituximab**. През 2014 г. са публикувани данни от първото рандомизирано и контролирано

проучване Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis (MAINRITSAN), което показва, че rituximab превъзхожда азатиоприн за поддържане на ремисия при ANCA асоциирани васкулити. Лечението с Rituximab е в доза 500 mg през 6 месеца. Според Френската група по васкулити RTX е по-добър от други лекарства, като азатиоприн и MTX за поддържане на ремисия.

Не-ANCA асоциирани васкулити на малките съдове

Към тази група принадлежат кожните васкулити на малките съдове (левкоцитоклазични васкулити), криоглобулинемични васкулити и голяма част от кожните васкулитни прояви при системните заболявания на съединителната тъкан.

Кожни васкулити на малките съдове или наречените още левкоцитоклазични васкулити са най-често срещаните васкулити на малките съдове. Характерната им клинична изява са кожните лезии тип „палпируема пурпура“. Класическата хистологична находка е фибриноидна некроза на клетъчната стена, оток на ендотела и сегментно неутрофилно възпаление с левкоцитоклазия. Засягат се основно посткапилярните венули. В голяма част от случаите са идиопатични, но лекарства, инфекции, малигнени процеси, или други системни заболявания могат да бъдат причина за тази форма на васкулит. Могат да бъдат предклинична изява на системно заболяване на съединителната тъкан или системен васкулит. Наблюдават се еднакво често при мъже и жени и във всички възрасти. В 10% от случаите засягат деца.

Пурпурата на Schönlein- Henoch е системен васкулит, който се характеризира със слабо надигнати еритемни кожни лезии, които не са свързани с подлежаща коагулопатия, абдоминална болка и кървене, артрит и нефрит. Това е най-честият васкулит при деца на възраст между 2 и 10 години с честота 135-180/милион и само 8-13/милион за възрастни. Докато детската форма на болестта се счита, че е бенигна и самоограничаваща се болест, то при възрастни като цяло е с по-лоша прогноза.

Етиологията в повечето случаи остава неизвестна. Обикновено се предшества с дни или седмици от инфекция, най-често бета хемолитичен стрептокок от група Б, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, EBV, Hepatitis B virus, varicella, adenovirus, CMV, ваксини срещу тиф, паратиф, холера, жълта треска. Някои лекарства като пеницилин, ампицилин, еритромицин, НСПВл могат да отключат болестта. Студови въздействия, ухапване от инсекти, хранителни алергени също са описани като тригериращи фактори. Класическата клинична триада включва палпируема пурпура, ставни симптоми (артрит/артралгии) и абдоминална болка.

Криоглобулинемичните васкулити поразяват малките съдове от криопреципитиращи имуноглобулини. Най-често се асоциират с Хепатит С вирусна инфекция (60-90%), като

клиничната им изява е палпируема пурпура. Освен с HCV инфекция криоглобулинемията се асоциира още с кръвни заболявания (мултиплен миелом, макроглобулинемия, лимфопролиферативни заболявания), с болести на съединителната тъкан, вирусни, бактериални инфекции (HBV, CMV, EBV, сифилис, лаймска болест).

Засяга жени на средна възраст по-често в ендемични райони с наличие на HCV инфекция.

Leucocytoclastic vasculitis	1. Възраст на поява >16 години 2. Анамнеза за употреба на лекарства 3. Палпируема пурпура 4. Макулопапулозен rash 5. Биопсия на артериоли или вени с гранулоцити периваскуларно или екстраваскуларно <i>За диагноза са необходими 3 критерия</i>
Henoch- Schönlein purpura	<u>Палпируема пурпура (задължителен критерий)</u> и поне един от следните: 1. Дифузна абдоминален болка. 2. Биопсия показваща IgA депозити. 3. Артрит/артралгии. 4. Бъбречно ангажиране (хематурия и/или протеинурия).
Cryoglobulinaemic vasculitis	няма

Терапевтично поведение: определя се от това дали има системни прояви, от тежестта на кожните лезии и дали има налична хронична инфекция.

Важно е да се идентифицира и отстрани предполагаемият антиген, ако това е възможно, да се лекува основното заболяване ако васкулитът е съпътстваща проява или да се отстрани туморът при малигненост.

Лечение при левкоцитоклазичните васкулити

Само кожни лезии (неусложнени)	покой, повдигане на краката, поддържаща терапия(чорапи, превръзки), хидратация антихистамини, НСПВЛ, Антималарийни, Колхицин, Дапсон
При улцерации на кожните лезии	Кортикостероиди в комбинация с МТХ или Кортикостероиди с циклофосфамид
При системни прояви комбинация от кортикостероиди и	Cyclophosphamide 2 mg/kg днелкf или под формата на пулс терапия 1.0gr

имуносупресори	Azathioprine 1-1,25 mg/kg дневно Mycophenolate mofetil 0,500-2,0 gr дневно Cyclosporine 2,0 mg/kg дневно Methotrexate 7.5-15 mg седмично
При нефрит	комбинация от ГК и имunosупресори, интравенозни имуноглобулини, Rituximab, плазмафереза.

Лечение на Henðch-Shonlein purpura:

Леки лезии	Симптоматично Хидратация Антихистамини Аспирин Аналгетици НСПВл Кортикостероиди локално
Дифузни лезии или системни прояви	Глюкокортикоиди в доза 60-80 mg дн След овладяване на симптомите - ниски дози ГК за избягване на рецидив. При неовладяване и хронифициране - Колхицин в доза 2.0 g дневно
Тежки, бързопрогресиращи, рецидивиращи	Глюкокортикоиди 60-80 mg дневно и циклофосфамид 2 mg/kg дневно или пулс терапия с 1.0 gr месечно или MTX 10-25 mg седмично или Азатиоприн 50-200 mg или Циклоспорин 3-5 mg/kg При ноповлияване се прилага rituximab, имуноглобулини, плазмафереза

Лечение на **криоглобулинемичните** васкулити :

EULAR/EUVAS препоръчват **Хепатит С негативните криоглобулинемични** васкулити да се лекуват според препоръките за лечение на ААВ (с кортикостеоиди и имunosупресори).

Rituximab може да се използва при пациенти с Хепатит С, асоциирани криоглобулинемични васкулити и може да бъде полезен при неасоциирани с вируси есенциални криоглобулинемични васкулити. Rituximab е алтернатива, когато имunosупресорите са противопоказани, неефективни или не се понасят добре от болните.

При бързо **прогресиращо бъбречно увреждане**, тежка нефропатия, е уместно прилагането на интравенозни имуноглобулини или плазмафереза.

Ако криоглобулинемичните васкулити се дължат на инфекция се лекуват с етиологични средства. При хепатит С вирусна инфекция се прилагат интерферон и рибавирин в комбинация, която е по-добра от монотерапията.

Васкулити на различни по големина съдове

Болест на Бехчет (Behçet's disease (BD))

Болестта на Бехчет е васкулит, който може да засегне и артерии и вени. Характеризира се с рецидивиращи орална и генитална афтоза, в съчетание с очни, ставни, гастроинтестинални и/или от ЦНС възпалителни лезии. При него се наблюдават едновременно васкулит, артериални аневризми, тромбангиит и тромбози. Среща се по-често при определени етнически групи. Налице е географско разпределение на болестта по т.н. „път на коприната“- района от Япония и Китай до Източното Средиземноморие включващо страни като Турция и Иран. Най-често засяга турци, арменци, иранци, японци. Честотата му е между 80-420 на 100 хил. за Източното Средиземноморие и Турция и 1.6 на 100хил. за Западна Европа. Започва към третата декада на живота. Асоциира се с HLA B5. Диагнозата се поставя с по критериите на Международната група за проучване на болестта на Бехчет, 1990г.

Главен критерий

Рецидивиращи орални поражения (афтозни и херпетиформени), установени от лекар или от болният, които рецидивират поне три пъти в рамките на една година.

Други критерии:

1. Рецидивиращи язви по гениталиите.
2. Очни лезии: преден увеит, заден увеит, промени в стъкловидното тяло и васкулит на ретината, установени от офталмолог.
3. Кожни лезии: erythema nodosum, псевдофоликулит, папуло-пустулозни лезии или акнеподобни възли при болни след юношеска възраст и които не провеждат кортикостероидно лечение.
4. Патологична кожна реакция след убождане (стерилна пустула), отчетана от лекар на 24-я, 48-я час-т.нар. „patergy test”

Диагнозата се приема при наличие на главният критерий и поне на два от останалите критерии.

Лечение

Използват се следните лекарства:

Кортикостероиди	1-2 mg/kg с поддържаща доза 1-2 таблетки дневно, ПТ с 1,0 g венозно при всеки по-тежък случай. Ефективни при мукозни и кожни лезии, увеити, неврологични симптоми. Като монотерапия или в комбинация. Не подобряват дългосрочната прогноза.
Colchicine	1-2 mg дневно до овладяване на клиничните симптоми. Особено ефективни при мукозни, кожни прояви, артрит, еритема нодозум. Сигнификантен ефект върху активността на болестта.
Benzathine Penicillin	1,2 млн. Е на 3 седмици, особено ефективен в комбинация с колхицин при муконазални улцерации и артрит.
Azathioprine	50-150 mg дневно, средство на избор при орални, генитални улцерации, артрит, очни прояви. Намалява появата на мукозни, кожни улцерации, артрит, очни симптоми. За профилактика на нови очни прояви.
Cyclophosphamide	1,0 g/m ² i.v. 1 път месечно при очни и системни прояви (ЦНС, артериални аневризми), по-добър ефект в комбинация с ГК.
Cyclosporine	3-5 mg/kg дневно, при неповлияване от другите лекарства, добър при активни очни възпаления, при опасност от загуба на зрението, неврологични прояви.
Anti-TNF-alfa Infliximab Etanercept	5 mg/kg на 6-8 седмици 50 mg седмично, намалява появата на орални улцерации, нодуларни кожни лезии, папулопустулозни лезии
Rituximab	1000 mg на 15 дни, сигнификантно подобрене на общата активност

Хирургично лечение се налага при артериални аневризми и рецидивиращи масивни хемоптизи. При перфорация на черво, тромботична обструкция на големи съдове. При очни усложнения-глаукома, преципитати в стъкловидното тяло.

СИНДРОМ НА СЪОГРЕН

Синдромът на Sjogren е хронична възпалителна автоимунна болест, която засяга екзокринните жлези, преди всичко слюнчените и слъзните. Синдромът на Съогрен (Sjogren) е третото най-често срещано автоимунно заболяване след ревматоиден артрит (РА) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Синдромът на Съогрен се наблюдава при 30-50% от пациентите с ревматоиден артрит, както и при 10-25% от тези със системен лупус еритематозус. Около 90% от болните са жени, като заболяването се изяснява най-често във възрастта между 40 и 50 г. Основните прояви са сух кератоконюнктивит и ксеростомия. При по-разгърната клинична картина могат да бъдат обхванати и други богати на жлези органи и системи като дихателната, храносмилателната, отделителната системи, панкреас, мускули, нервна система и др.

Синдромът на Sjogren може да се изяви като самостоятелно заболяване, но в половината от случаите се наблюдава при пациенти, страдащи от други автоимунни болести – ревматоиден артрит, СЛЕ, дерматомиозит/полимиозит, склеродермия и др.

За поставяне на правилна диагноза е необходимо да бъдат направени специфични имунологични изследвания (Ro-SS A , La SS B, ANA и др). Често се налага осъществяването биопсия на слюнчена жлеза и сиалография, специфично изследване на очите и слъзните жлези. Специално внимание се обръща на засягането на други органи и системи при протичането на основното аутоимунно заболяване. Синдромът на Сьогрен е хронично, рецидивиращо заболяване като най-често затруднения предизвикват очните болестни прояви и сухотата на устната лигавица. Лечението се насочва към овладяване на проявите на засегнати от болестния процес органи и системи. Прилагат се обичайните не специфични антиревматични средства. Кортизон се използва по изключение. Обичайно се прилагат препарати усилващи слюно и слъзотделянето и изкуствени слъзи. Имуносупресори се имат предвид при определени случаи. Ако синдромът на Сьогрен се включва в клиничната картина на ревматоиден артрит, лупус, дерматомиозит и дуги системни аутоимунни заболявания терапията се води съгласно правилата валидни за съответното основно заболяване. Напоследък в световен план се правят опити за лечение на заболяването и със биологични средства.

Видове синдром на Sjogren

- **Първичен** – неизвестен механизъм, без да има друго заболяване на съединителната тъкан. Причината за възникване на синдрома на Сьогрен е неизвестна. Предполага се, че на фона на генетична предразположеност, някакъв провокиращ фактор от околната среда отключва заболяването. Доказателства за генетичната предразположеност са по-голямата честота на болестта в някои семейства и честата комбинация на синдрома с други заболявания, за които също е доказана генетична предразположеност. Все още остават неизвестни евентуалните фактори, които провокират аутоимунната атака.
- **Вторичен** – в хода на други заболявания (системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит, системна склеродермия, хроничен хепатит, лимфоми и др.)

Диагностични критерии

Съществуват различни класификационни критерии, които са се оформили от работни групи (копенхагенски, японски, гръцки, калифорнийски, европейски). Днес се използват критериите на Европейско-Американската работна група, създадени през 2001г.

1. Очни симптоми (наличие на един от изброените три признака)
• ежедневна сухота в очите за повече от 3 месеца,
• рецидивиращо дразнене като попадане на пясък в очите,
• използване на изкуствени слъзи повече от 3 пъти дневно,
2. Симптоми от устната кухина (наличие на един от изброените три признака)
• чувство за сухота в устата в продължение на повече от 3 месеца,
• рецидивиращ или постоянен оток на слюнчените жлези,
• често приемане на течности по време на хранене,
3. Очни признаци (наличие на един от двата признака)
• положителен тест на Schirmer (≤ 5 мм за 5 минути),

• индекс ≥ 4 по методиката на Van Bijsterveld при изследване с Rose-Bengal.
4. Признаци от слюнчените жлези (наличие на един положителен от изброените 3 признака)
• сцинтиграфия на слюнчените жлези,
• паротидна сиалография,
• нестимулирано отделяне на слюнка по-малко от 1,5 мл за 15 минути
5. Положителен хистологичен резултат
6. Автоантитела към Ro (SS-A) и/или La (SS-B) антитела.

Диагнозата първичен синдром на Sjogren е сигурна при изпълнени 4 от 6 критерии, включително положителна биопсия или положителни антитела (критерии 3-6), а при 3 критерии - вероятна.

Диагнозата вторичен синдром на Sjogren е сигурна при наличие на друго системно заболяване на съединителната тъкан и наличие на един симптом (1-2) или 2 (3-6).

Клинична картина

При първичния синдром на Sjogren се наблюдават **локални** (ксеростомия и ксерофталмия) и **системни прояви**. Системните прояви са представени в табл. 1.

Дихателна система	Хроничен бронхит Лимфоцитен интерстициален пневмонит Псевдолимфом с нодуларни инфилтрати Лимфом Плеврални изливи
Стомашно-чревни прояви	Дисфагия, асоциирана с ксеростомия Атрофичен гастрит Чернодробно засягане Билиарна цироза Склерозиращ холангит
Кожни прояви	Вагинална сухота Хиперглобулинемична пурпура (нетромбоцитопенична) васкулит
Ендокринни прояви	Тиреоидит Тиреоидна дисфункция
Прояви от опорно-двигателната система	Миалгии Артралгии Артрит
Неврологични прояви	Периферно невропатия Множествен мононеврит
Хематологични прояви	Неутропения, анемия, тромбоцитопения

	Псевдолимфом Лимфом Ангиобластна лимфаденопатия Миелом
Хематологични прояви	Неутропения, анемия, тромбоцитопения Псевдолимфом Лимфом Ангиобластна лимфаденопатия Миелом
Прояви от отделителната система	Тубулоинтерстициален нефрит Гломерулонефрит(липса на анти-ДНК) Смесена криоглобулинемия Амилоидоза Обструктивна нефропатия Васкулит на бъбречни артерии Хипостенурия Хипокалиемия, глюкозурия Хиперхлоремична ацидоза
Алергични прояви	Уртикария Макуло-папулозен обрив Едем на Quincke Астма Контактен дерматит

Стратегия на терапията

Лечението е продължително и има за цел да намали активността на автоимунния процес и да облекчи симптомите на заболяването:

- потискане на автоимунния процес, намаляване на възпалението и предотвратяване възникването на увреждания в засегнатите органи
 - **Модифициращи болестта** антиревматични лекарства (синтетични антималярийни лекарства, соли на златото, потискащи имунитета лекарства, модулатори на биологичния отговор и др). Това лечение обикновено слабо повлиява оплакванията, свързани със сухота и се прилага при тежките форми на заболяването със засягане на ставите и вътрешните органи.
 - **НСПВл** (аспирин, дикофенак, сулиндак, пироксикам, мелоксикам, нимезулид, целекоксиб и др.) за облекчаване на болката и отока във възпалените тъкани. НСПВл трябва да се използват във възможно най-ниски дози за възможно най-кратък период от време.
 - **Кортикостероидите** са мощно противовъзпалително средство и могат да се приемат през устата или като инжекционна форма. Те се прилагат по определени схеми, които се стремят да употребяват възможно най-ниски дози за най-кратък период от време,
 - **Антималярийните** лекарства (хидроксихлороквин), **златните** препарати и **цитотоксичните** лекарства (имуносупресори - азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, МТХ и др.) потискат активността на автоимунния процес и обикновено се прилагат при най-тежките форми на заболяването със

засягане и на други органи извен слъзните и слюнчени жлези. Пациентите трябва редовно да се монитират.

- Облекчаване на симптомите
 - избягване на лекарства, които обезводняват организма (диуретици, бета блокери, антидепресанти, антихистамини, назални деконгестанти, перорални контрацептиви, анксиолитици и др.)
 - облекчаване на сухотата в очите - избягва се престоя в помещение със сух, задимен въздух, избягва се тютюнопушенето; прилагат се изкуствени сълзи и овлажняващи мехлеми за през нощта, както и очни капки съдържащи циклоспорин.
 - Локалното приложение на алфа-линоленова киселина (alpha-linolenic acid), от групата на омега-3 мастните киселини, има положителен ефект за отзвучаването на симптомите от подлежащите възпалителни промени при синдрома на сухо око.
 - При наличие на инфекция – локално кортикостероиди и/или антибиотици.
 - Хирургично лечение (имплантиране на синтетични обтуратори на слъзните каналчета, с цел съхранение на малкото произведена собствена сълза).
 - облекчаване на сухотата в устата - трябва да се приемат голямо количество течности, да се поддържа висока влажност на въздуха и да се спазва много добра устна хигиена; прилага се изкуствена слюнка и пасти за зъби без детегренти; стимулиране на слюнчните жлези може да се осъществи чрез дъвчене на дъвки без захар, глицеринови дъвки, пиене на лимонов сок без подсладители, жабурене със специални разтвори и др.
 - Лекарства стимулиращи слюнчната секреция като пилокарпин и цевимелин; тези лекарства не трябва да се прилагат при наличие на сърдечно-съдови заболявания, астма или глаукома.
 - Добри резултати се съобщават от прилагането на олио с високо съдържание на вит. Е.
 - Навременно и правилно лечение на честите инфекции (бактериални и гъбични) на устната кухина, зъбния кариес и заболяванията на венците.
 - за облекчаване сухотата и запушването на носа се използват спрейове съдържащи соли, а не обичайните отпушващи капки за нос, тъй като те изсушават лигавицата.
 - за преодоляване сухотата на кожата се използват различни овлажняващи кремове.
 - за сухотата във влагалището се прилагат овлажняващи кремове.

Паралелно се лекуват придружаващите синдрома на Съогрен заболявания, като тиреоидит на Хашимото, лимфом и системните съединително-тъканни заболявания.

Лечение

Не съществува специфично лечение за синдрома на Съогрен, чрез което да се постигне перманентно възстановяване на жлезната секреция. Провежда се лечение според водещата клинична картина и бива симптоматично и поддържащо:

Симптоматично лечение

1. Лечение на ксеростомията

- 1.1. Профилактика и лечение на зъбните кариеси.
- 1.2. Стимулиране на слюнчената секреция – с физиологична (дъвка без захар, бонбони) и фармакологична стимулация (**pilocarpine, bromhexine, cevimeline**)
- 1.3. Лечение на оралната кандидоза.
- 1.4. Заместители на слюнката.

2. Лечение на ксерофталмията

- 2.1. Заместители на сълзите (изкуствени сълзи)
- 2.2. Овлажняващи гелове, съдържащи sodium hyaluronate
- 2.3. Съхранение на слъзната секреция
- 2.4. Противовъзпалителни средства – НСПВл, кортикостероиди, cyclosporine A
- 2.5. Стимулиране на слъзната секреция.

Методите за лечение на сухо око са различни в зависимост от тежестта на състоянието: приложение на изкуствени сълзи, гелове, овлажняващи камери, които могат да се използват толкова често колкото е необходимо, в зависимост от тежестта на оплакванията: от 1-2 пъти на ден до няколко пъти на час. При най-тежките случаи се имплантират синтетични обтуратори на слъзните каналчета, с цел съхранение на малкото произведена собствена сълза. Според някои проучвания, топикалното прилагане на cyclosporine, който увеличава натуралната продукция на сълзите, води до подобряване на синдрома на сухо око, независимо дали той е изразен в слаба, средна или тежка степен. Локалното приложение на алфа-линоленова киселина (alpha-linolenic acid), от групата на омега-3 мастните киселини, има положителен ефект за отзвучаването на симптомите от подлежащите възпалителни промени при синдрома на сухо око. Прилагат се и топли компреси – поставя се топла, влажа кърпа за 10 минути върху клепачите веднъж на ден. Прилага се и хидроксипропил целулоза (Lacrisert), която се поставя в долния вътрешен ъгъл на окото. При неповлияване с консервативно лечение се прилагат хирургически методи, при които се затварят слъзните канали оперативно, което възпрепятства сълзите да отиват в носа. Има и нова, липозомна терапия за лечение на сухото око. Последните години на пазара се появи нов липозомен продукт за „сухо око“ под формата на очен спрей. Той съдържа липозоми от соев лецитин, както и витамини Е и А. Спреят избягва неудобствата, свързани с прилагането на традиционните капки за „сухо око“, тъй като се пръска върху затворени клепачи. Покрай клепачния ръб съдържащите се в спрея липозоми се смесват с естествените липиди на слъзния филм и го стабилизират.

Патогенетично лечение (слабо повлиява оплакванията, свързани със сухота и се прилага при тежките форми на заболяването със засягане на ставите и вътрешните органи)

3. Антималарийни лекарства (hydroxychloroquine)
4. Кортикостероиди (във възможно най-ниски дози за най-кратък период от време)
5. Имуносупресори – **cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine A, MTX**
6. **Соли на златото**
7. **Модулатори на биологичния отговор**
8. НСПВл за облекчаване на болката трябва да се използват във възможно най-ниски дози за най-кратък период от време (aspirin, diclofenac, sulindac, piroxicam, meloxicam, nimesulide, celecoxib).

КОСТНА ПАТОЛОГИЯ

ОСТЕОПОРОЗА (по МКБ код M80 и M81)

I. Дефиниция

Остеопорозата (ОП) е системно скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и нарушение в микроархитектурата на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костите и риск от фрактури (Консенсусна конференция на СЗО, 1993 г.).

II. Епидемиология

Остеопорозата е често заболяване. Една от всеки 3 жени на възраст над 50 години ще има остеопорозна фрактура, както и 1 на 5 мъже. 200 млн. жени са засегнатите от болестта в света. Всяка трета жена и всеки пети мъж във възрастта над 50 г. са застрашени от остеопороза. Предполага се, че в България 317 000 жени са с остеопороза, а тези с остеопения са 504 000. Това означава, че общо около 820 000 българки имат повишен риск от фрактури.

- ОП засяга около 75 милиона души в Европа, САЩ и Япония.
- Около 9 милиона души годишно получават нови остеопоротични фрактури
 - 1.4 милиона са клинично проявените вертебрални фрактури
 - 1.6 милиона - бедрените фрактури
 - 1.7 милиона - фрактури на костите на ръцете.
- Очаква се до 2050 г. честотата на бедрените фрактури в света да се увеличи с 310% при мъжете и с 240 % при жените.

Видове остеопороза

Първична остеопороза

На първичната остеопороза се пада над 95% от случаите при жените и повече от 80% при мъже над 70 години. Тя се дели на:

1. Постменопаузална е остеопорозата, която настъпва вследствие на отпадането на яйчниковата функция. Основна причина е бързото намаляване на естрогените при менопаузата. Постменопаузалната остеопороза се среща при жени на възраст 50-65 години. Характеризира се с ускорена костна загуба, особено в ранните години на климакса. Чести са фрактурите на китка и прешлени.
2. Сенилната остеопороза възниква при жените и мъжете на възраст над 70 години. Тази форма на остеопорозата е свързана с промени, свързани със стареенето. Освен дефицитът на хормони, значение има и намаления прием на калций и витамин D, дължащ се на намаленото им усвояване. Освен фрактурите на прешлени и китка са чести и тези на бедрената кост.

3. Ювенилната остеопороза е рядка и се среща при деца и млади хора от двата пола.

Вторичната остеопороза

Тя е причинена от подлежащо заболяване, дефицитни състояния или прием на лекарства.

Причините за вторична остеопороза могат да бъдат много - хронична бъбречна недостатъчност, хормонални нарушения (синдром на Кушинг, хиперпаратиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипогонадизъм и захарен диабет), стомашно-чревни заболявания, ревматоиден артрит, лупус еритематозес, левкемии/лимфоми, множествен миелом и др.

Продължителен прием на някои лекарства може да доведе до вторична остеопороза - кортикостероиди, антиконвулсанти, имуносупресори, хормони на щитовидната жлеза, стероидни хормони, антипсихотици, литий, МТХ, антиациди и инхибитори на протонната помпа могат да намалят костната плътност или да увеличат риска от фрактури. Злоупотреба с алкохол или консумацията на кофеин и пушене на цигари може да влоши съществуваща остеопорозата.

Симптоми на остеопорозата

Остеопорозата е наречена “тихият крадец”, защото костната загуба протича без оплаквания. Болките се появяват, когато са налице микрофрактури на прешленните тела, проявяващи се с болки в гърба, които се усилват при стоене прав и се успокояват в легнало положение. Намаляването на костната маса на прешлените може да доведе до смачкването им (компресионни фрактури), спонтанно или след лека травма. Около 70% от прешленните фрактури са безсимптомни, което затруднява ранната им диагноза. Най-честите фрактури са в областта на прешлените и лъчевата кост на ръката, а най-тежката е в областта на бедрената шийка.

III. Диагноза на ОП

Измерването на КМП с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) остава златен стандарт за диагноза на ОП преди настъпването на фрактурите. При този метод се измерва костната плътност на гръбначния стълб и тазобедрената става. КМП, измерена чрез DEXA, служи също за оценка на фрактурния риск и мониториране на ефекта от лечението.

Дефиниция на СЗО за праговете на КМП (измерена с централна DXA):

- нормална: $T\text{-score} > -1.0\text{ SD}$
- остеопения: $T\text{-score} \leq -1.0\text{ SD} > -2.5\text{ SD}$
- остеопороза: $T\text{-score} \leq -2.5\text{ SD}$
- тежка остеопороза: $T\text{-score} \leq -2.5\text{ SD}$ и преживяна остеопоротична фрактура

Ултразвуково изследване – на ръце и пета е скринингово и установява риска от остеопороза. Количественият ултразвук е средство за оценка на фрактурния риск и подбор на кандидатите за централна DEXA. Той не може да се използва за диагностика на

остеопорозата, но се препоръчва като средство за първичен скрининг и е показател за степента на фрактурния риск.

Количествена компютърна томография (Quantitative computed tomography, QCT) е разновидност на компютърната томография. С метода може да се регистрира минералната костна плътност на всяка една част от тялото. Тя може да бъде централна (прешлени) и периферна. Периферната количествена компютърна томография (pQCT) е изследване, което се провежда рядко и е скъпо, използват се по-високи дози на радиация и е с помалка точност от DXA.

Биохимични изследвания за определяне на съдържанието на калция, фосфора и калций-регулиращите хормони в кръвта.

Диагноза ОП може да се приеме и при налична остеопоротична (нискоенергийна) фрактура, установена при прегледа или потвърдена чрез медицинска документация.

IV. Оценка на фрактурния риск

Оценката на фрактурния риск FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) е компютърно-базиран алгоритъм (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), разработен от СЗО. Той включва значението на КМП и други клинични рискови фактори в цифров израз за оценка на 10-годишната вероятност за настъпване на значима остеопоротична фрактура (бедро, клинична вертебрална, раменна кост или предмишница) и 10-годишната вероятност от бедрена фрактура при пациенти с ОП.

В повечето национални ръководства FRAX е препоръчван метод за оценка на фрактурния риск и е включен в индикациите, определящи необходимостта от фармакологична терапия на ОП.

Използвайки FRAX калкулатор, Експертният съвет определя 10-годишния риск от голяма остеопоротична фрактура от 10% като нисък, 10-20% – като среден риск, и при повече от 20% или Т-скор по-малък или равен на -2.5 , или анамнеза за ОП фрактура – като висок риск.

V. Профилактика и лечение на остеопорозата

1. Профилактика

Основни цели

- Постигане на оптимална пикова костна маса в млада възраст
- Повлияване на рисковите фактори, имащи отношение към костната маса, качеството на костта и честотата на паданията - ограничаване на неблагоприятното влияние на подлежащите на промяна рискови фактори и

увеличаване на протективните фактори. Основна е ролята на храненето и двигателния режим.

2. Стратегия на терапията

Изборът на лекарство зависи от следните фактори:

- **Пол**
 - Calcitonin, estrogen, estrogen agonists/antagonists и ibandronate се използват само при жени
 - бифосфонати, denosumab, и teriparatide се използват при жени и мъже
- **Възраст**
- **Настъпване на менопауза**
 - Принципно, пременопаузалните жени не трябва да приемат лекарства за лечение на остеопороза
- **Тежест на остеопорозата**
- **Подлежащи заболявания**
- **Персонални предпочитания**

Според изискванията на НЗОК лечението се назначава от ревматолог или ендокринолог. На лечение към НЗОК са само пациенти с T-score с или под $-2,5/$, измерен на DXA на централни места - прешлени или бедрена шийка.

3. Лечение

Основна цел – Да се предотврати възникването на фрактури.

Калций и Витамин Д

- не трябва да се използват самостоятелно за лечение на ОП
- заемат важно място като съпътстващи средства към основната антиостеопоротична терапия.

За всички пациенти с ОП се препоръчва минимален дневен прием на 1000 mg калций, 800 IU витамин D и 1 g/kg телесно тегло белтък (съчетано от храната и с добавки).

Витамин Д

- най-достъпният клиничен показател за статуса на витамин Д е серумното ниво на 25ОНD. Концентрации на 25(ОН)D <30 ng/ml (75 nmol/L) са индикатор на недостатъчност.
- Изчислените средни препоръчителни дози за възрастни, с които да се постигнат серумни нива на 25ОНD от 30 ng/ml (75 nmol/L) възлизат на 800 до 1000 МЕ/дн. витамин Д. При пациенти със затлъстяване, ОП, недостатъчна слънчева светлина, малабсорбция дозата може да се повиши до 2000 IU/дневно витамин Д.

Препаратите витамин Д са достъпни в две форми - витамин Д₂ (**ergocalciferol**) и витамин Д₃ (**cholecalciferol**). Прилагат се и дериватите на витамин Д- alfacalcidol и calcitriol.

Проблемът при тях е по-високият риск от хиперкалциемия и хиперкалциурия, което изисква по-чест лабораторен контрол.

Дефицитът на Вит. D е при 60% от жените в менопауза и при 97% от жените, претърпели фрактури. Ето защо от особена важност е допълнителният прием на Витамин D. При дефицит на Вит. D се препоръчва дневен прием на 3000-4000 IU/дневно за около 2 месеца, последвани от 1500-2000 IU/дневно в продължение на години.

Витамин K2

Играе важна роля в костния метаболизъм, като потиска остеокластната диференциация и подпомага остеобластната матурация и активност, синтеза на остеокалцин и неговата карбоксилация, което осигурява свързването на калция и транспортирането му от кръвообращението към костния матрикс. Препоръчителните дневни дози са 45-75 mcg.

Има синтетични и натурални форми на Витамин K2 (**менакинон**). Натуралните притежават редица предимства (по-дълъг биологичен полуживот, постоянни серумни нива, липса на отрицателно взаимодействие с антикоагуланти). Съществуват и комбинирани препарати, съдържащи калций, витамин D и витамин K2 в препоръчителните дневни дози.

Най-общо лекарствата за остеопороза се делят на антирезорбтивни /бифосфонати, деносумаб, SERMs/, костноизграждащи.

Инхибитори на костната резорбция

Бифосфонати

Като златен стандарт в лечението се приема групата на бифосфонатите, които са класически антирезорбтивни лекарства. Лекарствените им форми са различни: таблетки за седмичен (alendronic acid) и месечен прием (ibandronic acid), а също и форма за венозно приложение на всеки три месеца (ibandronic acid).

Бифосфонатите са химически стабилни деривати на неорганичния пирофосфат, съдържащи P-C-P връзка. Те се характеризират с висок афинитет към костното минерално вещество, преференциално натрупване в местата на активно костно ремоделиране и мощно потискане на костната резорбция.

За лечение на ОП се използват

- **Alendronic acid** (МКБ M80.0, M80.1, M81.0, M81.2) - днес се прилага предимно в еднократна седмична доза от 70 mg. Съществува и в комбинация с витамин D – 2800 и 5600 UI.
- **Alendronic acid/colecalciferol** (МКБ M80.0, M80.1, M81.0, M81.1)

- **Ibandronic acid** (МКБ M80.0, M80.1, M81.0, M81.2) - прилага се в интермитентен перорален прием от 150 mg 1 път месечно или 3 mg/3 ml интравенозно веднъж на 3 месеца. Показан е само за постменопаузална остеопороза с доказана ефективност по отношение предотвратяване на вертебрални фрактури. Ефектът по отношение предотвратяване на невертебрални фрактури е установен само при наличие на T-score $-2,5$ SD на гръбнака и на предшестващи фрактури на прешлените или при T-score на цялото бедро под $-3,0$ SD.

В много проучвания е доказана тяхната висока ефективност относно редуцията на риска от вертебрални и невертебрални фрактури. При всички тях (без *ibandronic acid*) е установено намаление и на риска от счупвания на бедрената шийка. Лечението с БФ води и до прогресивно увеличение на КМП на всички изследвани места.

За правилното им приложение е необходимо задължително комбиниране с витамин Д и евентуално калциеви добавки.

Препоръки за лечение:

Бифосфонатите са първа линия терапевтична възможност при:

- Постменопаузална остеопороза
- Сенилна остеопороза
- Остеопороза при мъже
- Лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза при жени и мъже.
- Кост-протективна терапия при пациенти, стартиращи ГК лечение, с повишен фрактурен риск (пациенти, приемащи ≥ 5 mg/дн. prednisone или негов еквивалент в продължение на 3 и повече месеца, с FRAX индекс за фрактура на бедро $\geq 3\%$).

Противопоказания за лечение с БФ:

- Пациенти с бъбречно увреждане, при които скоростта на гломерулна филтрация е под 30-35 ml/min
- Жени, планиращи бременност, бременни или кърмещи
- Хипокалциемия и витамин Д недостатъчност (необходима е корекция преди започване на лечението)
- Остеомалация

При лечение с перорални БФ:

- Пациенти със заболявания на хранопровода и активна язвена болест
- Пациенти, които не могат да стоят прави поне 1 час.

Трябва да се избягва тяхното приложение при жени в детородна възраст, имайки предвид дългия им полуживот и възможността да преминават през плацентарната бариера.

Нежелани лекарствени реакции:

- Остеонекроза на челюстта (много ниска честота - 1/100,000 при пациенти с ОП).
- Остър инфламаторен отговор - 10% - 30% от пациентите получават острофазова реакция (преходен фебрилитет, атралгии, миалгии, главоболие, грипоподибни симптоми) при първата инфузия на азот-съдържащ БФ. Честотата намалява повече от 50% при всяко следващо вливане.
- Очно възпаление (конюнктивит, увеит, еписклерит и склерит) – относително рядък страничен ефект, наблюдаващ се и при орално и интравенозно приложение.
- Други потенциални усложнения от лечението с БФ - дразнене на горните отдели на гастро-интестиналния тракт, езофагеални улцерации, рак на хранопровода (при орално приложение), изразена мускулноскелетна болка, хипокалциемия, обриви, субтрохантерни фрактури (при продължително приложение).

Като цяло БФ се характеризират с благоприятен профил на безопасност. Страничните явления обикновено са леки, бързопреходни и не изискват спиране на терапията.

Denosumab (МКБ M80.0,M80.1,M80.8,M81.0,M81.1,M81.8)

Denosumab е човешко моноклонално антитяло IgG2, произведено в клетъчна линия от бозайник (клетки от яйчник на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология, насочено срещу лиганда на рецепторния активатор на нуклеарния фактор κB (RANKL), което предотвратява взаимодействието на RANKL с RANK, неговия рецептор върху остеокластите (ОК) и техните прекурсори. По този начин блокира узряването, диференциацията, функцията и преживяемостта на ОК, което води до ефективно потискане на костната резорбция, бързо повишение на КМП и редукция на остеопорозните фрактури. Има доказан ефект върху трабекуларната и кортикалната кост.

В 3-годишното регистрационно проучване FREEDOM е установено сигнификантно намаление на прешленните фрактури с 68%, на невертебралните – с 20% и на бедрените – с 40%, в сравнение с плацебо. Продължаващата ефективност във времето на тази терапия е доказана от изнесените през 2013 години 8-годишни резултати от продълженията на FREEDOM, които показват непрекъснато повишение на КМП на прешлени (16,5%) и бедро (6,8%).

Индикации

- Лечение на остеопороза при жени в постменопауза и при мъже, изложени на повишен риск от фрактури. При жени в постменопауза, Prolia значимо намалява риска от фрактури на прешлените, непрешленни фрактури и фрактури на тазобедрената става.
- Лечение на загуба на костно вещество, свързано с хормонална аблация при мъже с карцином на простатата, изложени на повишен риск от фрактури. При мъже с карцином на простатата, получаващи хормонална аблация, Prolia значимо намалява риска от фрактури на прешлените.
- Лечение на загуба на костно вещество, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия при възрастни пациенти с повишен риск от фрактура
- Denosumab не повлиява заздравяването на костта и може да бъде прилаган след ортопедични операции и при пациенти с пресни фрактури.

Denosumab (амп. 60 mg) се прилага в доза 60 mg подкожно на всеки 6 месеца.

Противопоказания за лечение с Denosumab

- Хипокалциемия и витамин Д недостатъчност (необходима е корекция преди започване на лечението)
- Пациенти под 18 годишна възраст

Нежелани лекарствени реакции:

- незначимо увеличена честота на дихателните и уринарните инфекции
- целулит, екзема
- обриви
- ставна болка

Селективни модулатори на естрогеновите рецептори (SERMs)

Представяват нехормонални продукти, които се свързват с естрогенните рецептори и действат като агонисти или антагонисти, в зависимост от таргетната тъкан. Те упражняват естроген-агонистичен ефект спрямо костната тъкан и водят до потискане на костното ремоделиране до пременопаузално ниво чрез понижаване на активността на остеокластите и същевременно поддържане на физиологичната функция на остеобластите. Имат естроген-антагонистичен ефект върху ендометриума и млечните жлези, което води до понижена честота и прогресия на инвазивния карцином на гърдата.

Понижават риска от прешленни фрактури при постменопаузални жени (вкл. във високорискови подгрупи) и риска от невертебрални фрактури (само при Bazedoxifen в подбрани групи).

Групата на селективните модулатори на естрогеновите рецептори се представя от Raloxifene и Bazedoxifene, които действат като антагонисти на естрогенните рецептори

Raloxifene като единична таблетка 60 mg/дн

Противопоказания за лечение:

- преди настъпване на менопаузата при жените
- предшестваш венозен тромбоемболизъм
- ограничена бъбречна или чернодробна функция (вкл. холестаза)
- неизяснено маточно кървотечение

Нежелани лекарствени реакции:

- венозен тромбоемболизъм
- крампи на мускулите на краката
- топли вълни

Хормонална заместителна терапия

Поради значителната честота на сериозните нежелани лекарствени реакции (коронарни инциденти, инсулти, карцином на гърда и ендометриум), днес естрогените не се препоръчват за приложение с цел профилактика и лечение на ОП. Прилагат се за лечение на тежък постклимактеричен синдром.

Калцитонин

От юли 2012 година използването му за лечение на ОП не се препоръчва поради установена повишена честота на някои видове карциноми.

Основни показания за приложение остават:

- Остра остеопоротична фрактура с изразен болков синдром
- Болест на Пейджет
- Алгодистрофия
- Хиперкалциемия с различен произход

Прилага се в кратки курсове (1 месец) интраназално под формата на спрей (200 МЕ дневно) или инжекционно (амп.100 МЕ – по схема).

Стимулатори на костното изграждане

– мъже и жени

Пептиди на паратиреоидния хормон (ПТХ)

Интермитентното приложение на ПТХ под формата на ежедневни подкожни инжекции повишава броя и активността на остеобластите и води до увеличена КМП и подобрене на

микроархитектурата както на трабекуларната, така и на кортикалната кост. Основната индикация за приложение на РТН е високият фрактурен риск:

- пациенти с предходни фрактури
- с ниска костна маса и
- с множествени рискови фактори.

Teriparatide (20 mcg/80 µl) е показан за лечение на остеопороза при постменопаузални жени и при мъже с повишен риск от фрактури. При постменопаузални жени е наблюдавано значително редуциране честотата на вертебралните и невертебрални фрактури, но не и тези на бедрената кост.

Клинично приложение:

- лечение на остеопороза при постменопаузални жени и мъже с повишен риск от фрактури
- лечение на остеопороза, свързана с продължително системно лечение с глюкокортикоиди при жени и мъже с повишен риск от фрактури

Прилага се като синтетичен аминок-терминален фрагмент, hPTH (1-34) на ПТХ в доза 20 µg дневно подкожно. Максималната обща продължителност на лечението се ограничава до 2 години.

Strontium ranelate вече не се използва за лечение на остеопороза.

Локализирани форми на остеопороза

Алгодистрофия (Рефлексна симпатикова дистрофия)

Представлява синдром на дълготрайна болка в даден крайник, често пареща по характер, породена от различни причини и включваща различни сетивни, моторни, вегетативни и трофични промени (1989 г.).

Диагностични критерии (McCarty, 1993)

1. Болка в засегнатия крайник
2. Вазомоторни симптоми – феномен на Raynaud, вазоконстрикция, вазодилатация, хиперхидроза
3. Оток – ограничени или дифузен
4. Дистрофични кожни промени

Лечение:

1. НСПВл – при леки форми
2. Calcitonin - кратки курсове, по схема.

3. При неповлияване от 1. и 2. – блокади по метода на Hanington и Kiff – Dilzem 25 mg блокада през ден.

Болест на Paget (Osteitis deformans)

Определя се като деформиращ остейт с непозната етиология, с мозаична картина на едновременно развиващи се огнищна костна резорбция и костно образуване с изразена фиброза. Често протича безсимптомно, поради което реалната честота е неизвестна. Регистрираната честота в Англия и САЩ е 1-4 % от хората над 45год. Преимуществено се засягат мъжете.

Диагноза:

- Рентгенографии
- Специфични лабораторни изследвания – костна фракция на алкална фосфатаза, маркери за костна обмяна

Лечението е строго индивидуализирано чрез обезболяващи, калцитонин – по схема, кратки курсове (1 месец) и бифосфонати.

Остеонекроза

Определя се като локализирана смърт на клетъчни елементи на костта в резултат на нарушения в кръвоснабдяването. Наблюдава се при редица автоимунни, хронични възпалителни ставни и чревни заболявания, метаболитни заболявания, хемопатии, тумори, емболизъм от различен произход, лечение с глюкокортикоиди, цитостатици, бременност, радиация, алкохолизъм и др. Диагнозата се поставя чрез рентгенографии, сцинтиграфия, КАТ, ЯМР. **Лечението се провежда с** обезболяващи, калцитонин- по схема, кратки курсове (1 месец), бифосфонати, хирургично.

МЕКОТЪКАНЕН РЕВМАТИЗЪМ

ЛОКАЛНИ, РЕГИОНАЛНИ И ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ БОЛКОВИ СИНДРОМИ

I. Локални болкови синдроми - включват увреди на сухожилия, бурси, ставни капсули, фасции, локализиращи промени в скелетните мускули и нервно-мускулното предаване.

Болестите на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан са приети и кодирани в Международната класификация на болестите (МКБ). Болестите на меките тъкани са категоризирани в отделна секция като „Болести на мускулите” (M60-63) (b), „Болести на синовиите и сухожилията” (M65-78) и „Други мекотъканни увреди” (M70-79). Има допълнителна секция „Други увреди на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан” (M95-99).

Болката е основен симптом на мекотъканните увреди.

1. Класификацията на локалните мускулно-скелетни болкови синдроми се основава на:

• местата на локализация на болката;
• на специфичните тъкани, които обхваща;
• на силата на болката и придружаващите оплаквания;
• на продължителността на болката.

В зависимост от продължителността си болката е:

• остра – до 2 седмици,
• подостра 2-12 седмици,
• хронична – повече от 12 седмици.

Увредите на меките тъкани са резултат от възпаление, дегенерация, разтягане или руптура.

В зависимост от вида на засегнатата тъкан при локалните болкови синдроми се установяват промени на сухожилия, лигаменти, мускули, капсули, бурси, фасции и фиброхрущял.

Лечението е с НСПВл (**diclofenac, piroxicam, ketoprofen, nimesulide**) и кортикостероиди.

Кортикостероиди за локално приложение: **methyprednisolone, betamethasone**.

II. Регионални болкови синдроми

Регионалните болкови синдроми се характеризират с болки в определена област на тялото с по-широко разпространение от локалната болка. Разделят се на следните групи:

- болки в шията;

- болки в гърба;
- болки в кръста;
- миофасциален болков синдром.

Болките в шията, гърба и кръста са симптом на различни заболявания. В много от случаите етиологията остава неизвестна. Възникват във всяка част на гърба (шийната, гръдната или лумбосакралната), но най-често – в кръста.

Болестността от болки в кръста обхваща до 80% от населението. Заболеваемостта е до 5% годишно. Болестността от болки в шията е малко по-ниска. Нараства след 30 годишна възраст и достига своя максимум около 55 – 64 години. Причините за болки в гърба и кръста се разделят на:

Структурни: дегенеративни заболявания, спинална стеноза, вродени аномалии, миофасциален синдром, травматични увреждания и фрактури, кифосколиоза, спондилолистеза, дискова херния, дисков пролапс, болест на Scheuermann, ахондроплазия.

Неструктурни (не свързани с гръбначния стълб): неоплазми (първични, метастатични), инфекции, остеомиелит, параспинален и епидурален абсцес, септичен, туберкулозен или анкилозиращ спондилит, адхезивен арахноидит, ревматоиден артрит, спондилартропатии, синдром на Reiter, заболявания на вътрешните органи, простатит, ендометрит, аневризма на коремната аорта, панкреатит, пептична язва, холецистит, бъбречни и ендокринни заболявания, акромегалия, хиперпаратиреоидизъм, хипертиреоидизъм, метаболитните заболявания на костите, остеопороза и болест на Paget.

Диагностични методи при болки в гърба

1. Анамнеза

2. Ревматологичният преглед дава възможност да се оцени клиничната характеристика и местоположението на болката, подвижността в съответния отдел на гръбначния стълб и обема на движенията, ирадиацията на болката, сковаността и сназъма на мускулите.

3. Неврологичният преглед дава възможност да се установи неврологичния дефицит.

4. Невроизобразяващи методи. Прилагат се рентгенография, КАТ, МРТ или сцинтиграфско изследване на гръбначния стълб.

5. ЕМГ изследването е абсолютно индицирано при отпадна неврологична симптоматика:

6. Установяване на болезнените точки - долориметър – праг на болката по-нисък от 4 kg/cm² е критерий за фибромиалгия..

7. Лабораторните методи

8. Консултации с други специалисти

Диференциална диагноза на болките в гърба

- Травматичните увреждания
- Анкилозиращият спондилит
- Синдромът на Reiter
- Серонегативни спондилартропатии
- Адхезивният арахноидит

- Ендокринни заболявания
- Метаболитните заболявания на костите
- Болестта на Scheuermann
- Ахондроплазията
- Коксартрозата, гонартрозата и периартритът на тазобедрената става
- Съдовите заболявания
- Първичните или метастатични тумори
- Болката при някои заболявания на вътрешните органи

Лечение – първа линия

1. Аналгетици

- **Paracetamol** (до 1000 mg дневно) може да се приложи при слаба болка
- **Dihydrocodeine**
- **Tramadol** (50 – 400 mg дневно)
- **Oxycodone**
- Tramadol/paracetamol **комбинация** (37,5 mg/325 mg).

Комбинацията Tramadol/paracetamol е показана за лечение на умерена до силна болка. Препоръчва се началната доза да е от 2 табл дневно. При необходимост могат да бъдат приети до 8 таблетки дневно. Интервалът между отделните дози не трябва да е по-малък от 8 часа. *Paratramol* е поставен на II позиция в стълбата на аналгетиците на СЗО.

2. Нестероидни противовъзпалителни лекарства

Лекарства на първи избор са

- **Celecoxib** в доза 200 – 400 mg дневно
- **Aceclofenac** 200 mg дневно
- **Nimesulide** в доза 100 – 200 mg дневно
- **Ketoprofen** 150 mg дневно
- **Naproxen** в доза 500 – 1250 mg дневно
- **Piroxicam** в доза 10 – 20 mg дневно
- **Ibuprofen** в доза от 1200 до 2400 mg дневно
- **Tenoxicam** в доза 10 – 20 mg дневно
- **Diclofenac** в доза 75 – 150 mg дневно
- **Indomethacin** в доза 75 – 200 mg дневно

3. Мускулни релаксанти

Tizanidine (12-24 mg дневно) се прилага при пациенти с невропатна болка и болки в гърба. Подтиска полисинаптичните спинални механизми, свързани с повишения мускулен тонус, като повлиява освобождаването на възбудни аминокиселини от интерневроните.

Tetrazepam (50 – 100 mg дневно) повлиява добре спазъма на паравертебралните мускули и повишава прага на болката.

4. Съвременното лечение на невропатната болка е симптомно ориентирано.

Алодинията се повлиява от **lidocaine, lamotrigine, gabapentin, amitriptyline, oxycodone** и oxycodone-комбинации; стрелкащата болка – от **carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, валпроати и gabapentin**; парещата болка – от **amitriptyline и gabapentin**. Невропатната болка се повлиява от няколко основни групи лекарства: антидепресанти, антиконвулсанти, мембранно-стабилизиращи лекарства, NMDA антагонисти, алфа₂ адренергични агонисти и ГАМК_B агонисти.

При дискови хернии/протрузии с компресия на нервни коренчета с добър ефект са епидурално приложените водно разтворими кортикостероиди през ден, **methylprednisolone** в доза 40 – 80 mg дневно, 5 – 7 дни

Прилага се Mannitol 10% - 500 ml дневно интравенозно на бавна капка 5 – 7 дни.

Изборът на лекарство е в зависимост от причината на възникване на болките в гърба и кръста, тяхната продължителност и сила. Критериите за оценка на ефективността е намаляване на болката, повишаване на обема на физическа активност и връщане към работния процес.

Миофасциален болков синдром

Тригерните точки може да се активират във всяка възраст с предилекция към средната (31 до 50 години), когато жизнената активност е максимална, като преобладава женският пол. Съотношението на заболялите жени:мъже е 1-2,4:1. Миофасциалните ТТ се активират от хронично травмиране на мускулите при чести микротравми, неправилна работна поза, стрес, тревожност и други.

Критерии за диагноза:

Големи критерии

- 1. Спонтанна регионална болка
- 2. Спонтанна болка и чувствителност в областта около тригерната точка
- 3. Палпиране на уплътнение в подлежащия мускул
- 4. Локализирана болезненост в ТТ
- 5. Намаляване на обема на движение в изследваната област

Малки критерии

- 1. Спонтанна болка при палпация на ТТ
- 2. Установяване на латентни ТТ чрез палпация по хода на инсерцията на мускула
- 3. Намаляване на болката от локално инжектиране или фициотерапевтични процедури/стречинг.

Лекарствена терапия на миофасциалния болков синдром – първа линия

Включва:

- Аналгетици – **methamizole, paracetamol**

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВл) –

- **Ketoprofen** 150 mg дневно
- **Naproxen** в доза 500 – 1250 mg дневно
- **Piroxicam** в доза 10 – 20 mg дневно
- **Ibuprofen** в доза от 1200 до 2400 mg дневно
- **Tenoxicam** в доза 10 – 20 mg дневно
- **Diclofenac** в доза 75 – 150 mg дневно
- **Indomethacin** в доза 75 – 200 mg дневно
- **Nimesulid** 100 mg дневно
- **кортикостероиди.**

Локалното инжектиране в активните ТТ се извършва с различни лекарства:

- кратко или дългодействащи аналгетици - **methamizole**,
- стероиди - **betamethazone**,
- НСПВл – **ketoprofen, diclofenac**
- **ботулинов токсин.**

Инжектирането в ТТ има механичен и химичен ефект. Механичният ефект на инжектирането се състои в механично разширяване на ТТ и механично разкъсване на хроничния болков синдром, деполяризиране на нервните фибри чрез навлизане на вътреклетъчен калий. Чрез химичните ефекти на инжектирането се постига локална вазодилатация и обезболяване.

Лекарства на **втори** избор са локално прилаганите НСПВл под формата на гелове или унгвенти, които в някои случаи имат значителен ефект.

III. Генерализирани болкови синдроми. Фибромиалгия

Фибромиалгията (ФМ) е добре оформен, неставен ревматичен синдром.

В последните години се счита, че се касае за болест фибромиалгия, която е съвкупност от функционални синдроми. Фибромиалгията (ФМ) е широко разпространена и обхваща различни възрастови групи. Най-често се среща между 20 и 50 годишна възраст. Засяга жени и мъже в съотношение 9:1 до 20:1. От ФМ страдат 7 до 10 млн. американци, което е 3 до 6 % от популацията. Няма определена етническа предиспозиция.

Критериите за диагноза

Предложени са за първи път от американския колеж по ревматология **през 1990 г.** Заболяването се характеризира с генерализирани мускулни болки и болка при механичен натиск в 11 от 18 болезнени точки. Палпацията в тези точки е с натиск 4 kg/cm². При ФМ прагът на болка е по-малък от 4 kg/cm². Измерват се с долориметър.

1. Първи критерий - дълбока, дифузна болка в дясната, лявата част на тялото или двустранно, понякога опасваща, в областта на шийния, гръдния или поясния отдел на гръбначния стълб, или предната част на гръдния кош. Болковите симптоми трябва да са с продължителност най-малко 3 месеца.

2. Втори критерий - болки, провокирани най-малко в 11 от 18 болезнени точки:

Новите критериите от 2010 г са:

- Наличие на хронична дифузна болка в 7 или повече от 19 региона от човешкото тяло през последната седмица и
- наличие на повече или равни на 5 точки по комбинирана скала (SS – Severity Scale) за оценка на умора, неосвежаваща почивка, когнитивни симптоми (всеки от трите симптома се оценява с максимум 3 точки) и наличие на соматични симптоми - коремна болка, депресия, главоболие (1=да, 0=не, общо максимум 3 точки)

или

- наличие на хронична дифузна болка в 3 до 6 региона и
- наличие на повече или равни на 9 точки по комбинираната скала.

Максималният брой точки е 31 – 19 за всички болезнени региони + 12 точки за всички симптоми.

Степента на оплакванията за SS – Severity Scale са:

- 0 точки – няма оплакване,
- 1 точка – леко изразено оплакване,
- 2 точки – средно изразено оплакване,
- 3 точки – силно изразено оплакване
- **Основна клинична характеристика** е наличието на болезнени точки в определени места по тялото, които са източник на скованост и дискомфорт.

Те често се съчетават с палпируеми мекотъканни уплътнения в точката на болката, наречени „миогелози”

Невропатната болка се повлиява от няколко основни групи лекарства: антидепресанти, антиконвулсанти, мембранно-стабилизиращи лекарства, NMDA антагонисти, алфа₂ адренергични агонисти и ГАМК_B агонисти.

Лекарствена терапия – първа линия

Повлиява невропатната болка, депресивните промени, промените в съня.

1. Антидепресанти.

1.1. Трициклични антидепресанти от амитриптилинов тип - amitriptyline, clomipramine, imipramine, trimipramine. Те повишават нивото на серотонин в мозъчните структури. Знаем, че серотонинът има положителен ефект върху контрола на болката и съня. Трицикличните антидепресанти от амитриптилинов тип подтискат предимно обратното връщане на серотонин и в по-слаба степен на норадреналин в аксоплазмата на централните моноаминоергични неврони. Имат аналгетичен и седативен ефект, който се проявява след 10-14 дневна терапия и се дължи на адаптивната регулация в броя на моноергичните рецептори. Основен представител е amitriptyline

1.2. Селективни МАО- инхибитори – moclobemid.

Този клас лекарства, инхибират обратимо ензима моноаминооксидаза А, който е отговорен за деструкцията на неврогенните амини в синаптичното пространство и

постсинаптичната мембрана. Те намаляват деструкцията на моноамините и така повишават нивото им в синаптичното пространство.

Moclobemid е нова генерация от тази група със селективен ефект върху моноаминооксидазата. Повишава концентрацията на серотонин, допамин, адреналин и норадреналин и намалява техния метаболизъм в мозъка и ЦНС при ФМ.

1.3. Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) - citalopram, fluoxetine.

Блокират обратния захват на серотонин в аксоплазмата на серотониновите неврони на ЦНС. Серотонинът се натрупва в синаптичното пространство и действа предимно антидепресивно. Имат лимитиран ефект при лечението на болни с ФМ, поради селективния ефект спрямо серотонина в ЦНС.

1.4. Селективен антагонист и рептейк инхибитор -trazodone.

В ниски дози trazodone проявява антагонизъм към 5-HT-2A-рецепторите за серотонин в постсинапса, което определя изразена анксиолиза и еухипнотично действие. Индиректен 5-HT-2A1 антагонизъм в присъствието на серотонин води до повишаване прага на болката и антидепресивно действие.

1.5. Инхибитори на обратното захващане на норадреналина и серотонина (SNRI) - milnacipran, venlafaxine.

Ефективни са за лечение на ФМ са новите селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин, които имат по-малко нежелани лекарствени реакции от трицикличните антидепресанти. Milnacipran инхибира обратното захващане на норадреналин и серотонин в ЦНС. В терапевтични дози инхибира N-methyl-D-aspartate-рецепторите. Активно действащата субстанция на venlafaxin и активният метаболит O-desmethylvenlafaxine избирателно блокират усвояването на серотонин в аксоплазмата на серотонинергичните неврони в ЦНС. Ефектът му върху болката се дължи на потенциране на невротрансмитерната активност на ЦНС. Прилага се в доза 75-150 mg дневно. Има ефект и върху депресивните прояви

2. Антиепилептични лекарства с аналгетичен ефект – pregabalin

Pregabalin има висок афинитет на свързване на алфа-2-делта рецепторите на калциевите канали на ЦНС, в резултат на което намалява инфлукса на калциеви йони в нервните окончания и нивото на невротрансмитерите глутамат и субстанция Р. Той е структурен дериват на гама-аминомаслената киселина (GABA). Pregabalin като монотерапия намалява силата на болката и повлиява промените в съня и умората - ключови симптоми при ФМ.

3. Хипнотици – zolpidem, zopiclone.

Безсънието е важен симптом, който нарушава комфорта на болните с ФМ. Небензодиазепиновите седативни средства zolpidem и zopiclone удължават съня, но не повлияват останалите симптоми на ФМ, поради което тяхното приложение като

монотерапия е лимитирано. Подходящо е комбинирането с други лекарства за повлияване на болката - трициклични антидепресанти, ibuprofen и алфа-2-делта лиганди

4. Миорелаксанти - tizanidine - централен алфа-2-адренергичен агонист.

5. Опиоидни аналгетици – tramadol може да се комбинира с SNRI за по добро повлияване на всички симптоми.

6. Анестетици – локално инжектиране на тригерните точки с lidocaine

Критериите за оценка на ефективността са повишаване на прага на болка, намаляване на хроничната дифузна болка, повишаване на качеството на съня, намаляване на депресивните прояви.

КРИСТАЛНИ АРТРОПАТИИ

ПОДАГРА

I. Дефиниция

Подаграт е метаболитно възпалително ставно заболяване, характеризиращо се с натрупване на кристали мононатриев урат (МНУ) в стави и околоставни структури при серумни нива на пикочна киселина (ПК), надвишаващи физиологичния праг на разтворимост.

Тя е част от групата на кристалните артропатии (свързани с натрупване на: калциев пирофосфат дихидрат; основен калциев фосфат (апатит); калциев оксалат) и е свързана, от една страна, с хиперпродукция или намалена екскреция и с метаболитния синдром, от друга. Развитие на подаграт е свързано и с генетични фактори. В България около 10% от населението има генетично обусловена повишена ПК в серума, без това да води до повишена заболяемост от подагра.

Честотата на болестта постепенно се увеличава през последните няколко декади. Засяга предимно мъже, като отношението мъже:жени е 9:1. Менопаузата увеличава риска за развитие на подагра при жените. Според последните проучвания честотата в САЩ е 3.9% от възрастното население, което е около 8.3 млн. човека, във Великобритания – 1.4% от населението, като с напредване на възрастта стига до 7% при мъжете над 75 год. възраст. В някои етнически групи, като Маорите в Нова Зеландия, честотата варира от 6.1% в общата популация до 70% при мъжете на възраст над 75 години.

II. Стратегия за поведение при подагра

Поставяне на диагнозата

Златен стандарт за поставяне на диагноза подагра е изолирането на кристали МНУ от ставна течност или тъканна биопсия. Това трябва да бъде рутинна процедура, тъй като обикновено се последва от доживотна урат-понижаваща терапия (УПТ).

Някои елементи от историята на заболяването в съчетание с данни от физикалния преглед могат да влязат в съображение при поставянето на диагнозата – внезапна поява на оплакванията, оток и зачервяване, ангажиращи първа метатарзофалангеална или тарзална става, заедно с анамнеза за предходни подобни оплаквания. Известно е, че такава характеристика на самоограничаващ се синовит с еритема се среща и при другикристал-свързани синовити (например калциев пирофосфатдихидрат-свързания синовит или т.нар. псевдоподагра), септичен или реактивен артрит. Ангажирането на първа метатарзофалангеална става и установяването на тофи при физикалния преглед прави диагнозата още по-сигурна. Но ангажирането на първа метатарзофалангеална става с оток и

възпаление се среща до 20-25% от кризите и за това е необходимо да се търси поражение на която и да е става.

Болните с подагра могат да преминат през няколко клинични стадия:

- Асимптоматична хиперурикемия
- Остър подагрозен артрит
- Междупристъпен период
- Хронична подагра с/без тофи

Лабораторни изследвания

Хиперурикемията е основен рисков фактор за развитие на подагра. От проведени епидемиологични проучвания е установено, че при хора с персистираща хиперурикемия **>9 mg/dl**, рискът от развитие на подагра е 20%.

Промени във външните условия на средата променят разтворимостта на натрупаните в по-голяма концентрация йони. Това води до кристалообразуване и възникване на ставна криза. Промени, водещи до ацидоза, са:

- Тесни обувки
- Механично натоварване – продължително ходене и умора
- Диетични грешки
- Гладуване, бързо отслабване
- Жажда
- Фебрилитет

Образни изследвания

Много често кристалната артропатия е смесена (уратни+калциево-пирофосфатни + калциево-апатитни кристали). Затова ролята на конвенционалната рентгенография в диагностицирането на подаграта е важно, още повече че рентгенографските промени (ерозивна артропатия без периартикуларна остеопения, с ерозивни или склеротични граници, мекотъканни засенчвания и маргинални остеофити) настъпват години след изявата на подагрозните кризи (средно 5 години), когато болестта е преминала към хроничната си фаза с или без формирането на тофи.

Подкожните тофи могат да се установят при физикалния преглед. Чрез образни методи, като ставна ехография, ЯМР, КТ и двойно-енергийна компютърна томография (dual-energy CT), могат да се визуализират дълбоки уратни депозити.

Ставната ехография е най-достъпният и евтин метод в клиничната практика.

Ехографски промени под формата на кристални депозити - двоен контур и хиперехогенни сенки, както и power Doppler сигнал - се установяват и при много ранните стадии на подагратата, дори при хора с асимптоматична хиперурикемия. Това може да е показание за започване на уратопонижаваща терапия.

Подагратата е кристална артропатия, за нея важат критериите на McCarthy от 1993 г. с някои вариации:

Включват 3 групи критерии – I, II и III.

I. Установяване на кристали в биоптат от синовия

II. Установяване на кристали:

A. Синовиална течност при поляризационна микроскопия

B. Типични при рентгенография

III. Клинични:

A. Остър артрит на коляно или друга голяма става с/без хиперурикемия (със/без зачервяване)

B. Хроничен артрит на малки и големи стави със следните особености:

1. Нетипично място на дебюта

2. Изолирано стеснение на A4 и/или F5 с/без странични узури (сравнително ранна проява)

3. Наличие на субхондрални кисти (сравнително ранна проява)

4. Тежки прогресиращи дегенеративни промени с формиране на рентгенопозитивни тела (късна проява)

5. Непостоянно формиране на остеофити (късна проява)

6. Наличие на калцификати в сухожилия – ахилесово, трицепс, бицепс и др. (късна проява)

7. Ангажиране на аксиалния скелет с калциноза на дисковете, вакуум феномен на прешлените и СИ стави (късна проява)

Диагнозата е сигурна при изпълнение на I + II A/II B. Диагнозата е вероятна при изпълнение на II A или II B. Диагнозата е възможна при изпълнение на III A или III B.

Препоръки на EULAR:

1. При остър пристъп бързата поява на непоносима болка, оток и чувствителност, достигащи пик в рамките на 6-12 часа, особено при наличието на еритем, е силно суспектно за кристално възпаление, макар и не задължително подагра.

2. При типичните форми на подагра (като пристъпна подагра с хиперурикемия), клиничната диагноза е относително точна, но не може да бъде окончателна, без да се докаже наличието на кристали.

3. Наличието на кристали мононатриев урат в синовиалната течност или в аспират от тофи, поставя дефинитивна диагноза подагра - чувствителност - 0.84 и много висока специфичност

4. Препоръчва се рутинно изследване за наличие на кристали мононатриев урат в синовиалната течност на все още не-диагностицирани възпалени стави.

5. Наличието на кристали в асимптоматични стави може да постави окончателна диагноза в междупристъпните периоди..

6. Подагра и сепсис могат да съществуват едновременно и затова, когато се подозира септичен артрит, трябва да се извърши оцветяване по Грам и посевка от синовиална течност, дори и при наличие на кристали мононатриев урат.

7. Въпреки че е най-важният рисков фактор за появата на подагра, нивото на ПК в серума не може да потвърди или отхвърли наличието на подагра, тъй като много хора с хиперурикемия не развиват подагра, а освен това по време на подагро-зен пристъп нивата на пикочната киселина в серума могат да бъдат нормални.

8. Екскрецията на ПК от бъбрека трябва да бъде изследвана при някои пациенти, особено при такива с фамилна обремененост от ранно появила се подагра, начало на подагра под 25-годишна възраст или с бъбречни конкременти.

9. Въпреки че рентгенографията може да бъде много полезна при поставянето на диференциална диагноза и може да покаже типични характеристики за хронична подагра, този диагностичен метод не е от полза при диагностицирането на начална или остра подагра.

10. Трябва да бъдат оценявани рисковите фактори за появата на подагра и коморбидитет, в това число и елементи от т.нар. метаболитен синдром (ожеститет, хипергликемия, хиперлипидемия, хипертония).

III. Препоръки за провеждане на фармакологична терапия при болни с поставена диагноза подагра.

Подагрозен артрит и:

- една или няколко тофи, установени при клиничния преглед или на образното изследване
- чести пристъпи на остър подагрозен артрит (≥ 2 пъти годишно)
- хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) ≥ 2 степен
- анамнеза за уролитиаза
- възраст под 40 год
- и/или ПК ≥ 8 mg/dl (480 μ mol/l)
- и/или съпътстващи заболявания – бъбречно заболяване

Целта на лечението е достигане на прицелното ниво на ПК при конкретния пациент < 6 mg/dl или < 356.88 μ mol/l. В някои случаи, с цел подобрене на симптоматиката на болестта и намаляване и по възможност изчезване на видимите и палпируеми тофи, може да се наложи понижаване на ПК < 5 mg/dl или < 297 μ mol/l.

Терапията започва с някой от лекарствените продукти (ЛП) от първа линия:

- ксантинооксидазен инхибитор (КОИ) – **allopurinol** или **febuxostat**

- ако поне един КОИ е противопоказан или недобре понесен, алтернативен терапевтичен вариант е урикозуричното средство **probenicid** според ACR или друго урикозурично средство според последните препоръки на EULAR-2014 год.

Ксантиноксидазни инхибитори – урикоинхибитори

Ключови препоръки за лечение с алопуринол

Механизмът на действие е свързан с блокиране на ензима ксантиноксидаза, вследствие на което намалява превръщането на хипоксантин и ксантин в ПК. Плазмената концентрация на ПК се понижава, но се повишава тази на нейните прекурсори – хипоксантин и ксантин, които, за разлика от нея, са добре разтворими и имат много по-добър бъбречен клирънс. За момента **allopurinol** е най-често изписваното лекарство за намаляване на серумните нива на ПК. Началната доза не бива да бъде по-висока от 100 mg/ден, а при болните с ХБН ≥ 4 степен – не повече от 50 mg/ден (ниво на доказателство В). Поддържащата доза трябва постепенно да се увеличава на всеки 2-5 седмици до подходящата максимална доза, необходима за постигането на определено прицелно ниво на ПК. Дозата може да бъде увеличена и над 300 mg/ден, дори и при нарушена бъбречна функция, при положение че това е съпроводено с адекватно обучение на пациента и с мониториране за лекарствена токсичност (сърбеж, обрив, повишени чернодробни трансминази). Тази препоръка може да е обект на дискусия. Трябва да се има предвид, че при едновременен прием на азатиоприн дозата на алопуринол би следвало да се коригира поради повишаването на нивото на б-меркаптопурин и възможността за токсични ефекти.

Febuxostat

Фебуксостат е непуринов ксантиноксидазен инхибитор с по-висока селективност по отношение на КО, който инхибира както окислената, така и редуцираната форма на КО и понижава нивото на ПК в серума. Прилага се за лечение на хронична хиперурикемия при състояния, при които вече е настъпило отлагане на урати (включително анамнеза или наличие на тофи и/или подагрозен артрит). Резултатите от проучванията показват добър ефект по отношение на редукция на тофите.

При едногодишно приложение на дневна доза от 80 mg, при 83% от болните, се наблюдава намаляване големината на тофите; при доза 120 mg дневно – 66%. Не е изяснена причината, поради която ниската доза фебуксостат дава по-добри резултати.

Ефектът му е по-добър в сравнение с приложение на алопуринол.

Фебуксостат влиза в съображение при непостигане на прицелни нива на ПК < 6 mg/dl (357 μ mol/l). Може да се използва при болни с бъбречно ангажиране (приложението на алопуринол е свързано с по-висок риск на токсичност). Все още липсва достатъчен клиничен опит с употребата на фебуксостат при болни с тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност.

Дозата на фебуксостат може да се титрира от 40 до 120 mg дневно до достигане на прицелните серумни нива на ПК. В Европа е одобрен под формата на таблетки от 80 mg и 120 mg.

Урикозурици

Намаляването на уратната екскреция е в основата на 90% от случаите с подагра. При хора физиологично 5-10% от филтрираните урати се секретират чрез бъбреците. По-голямата част се реабсорбира през бъбречните тубули.

Урикозуриците са първите, използвани за лечение на подаграта. Всеки, който по един или друг начин увеличава екскрецията на ПК с урината, се приема за урикозурик. Основната индикация са случаите, когато екскрецията на ПК не отговаря на очакваната за съответната серумна стойност и за нивото на гломерулната филтрация. Причината може да е първична или вторична.

Benzbromarone е ЛП с най-добър урикозуричен ефект, познат в клиничната практика. Блокира URAT1 и потиска реабсорбцията на урати от епителните клетки. Предизвиква тежка чернодробна токсичност.

Изследването на бъбречната уратна екскреция влиза в съображение за изясняване на механизма на хиперурикемията и за избора на болни, подходящи за лечение с урикозурици. Въведена е като рутинна процедура в клиничната практика от проф. К. Кънев. Изследването на 24-часова урина за количество урати и уратен клирънс, заедно с ниво на креатинин в урината и креатининов клирънс, допринасят за преценка на бъбречната функция и степента на ангажиране на уратната екскреция.

Лекарствени продукти, одобрени за употреба при подагра.

Probenicid

- лека до умерена степен на инхибиране на URAT1 и GLUT9
- добра абсорбция след орално приложение
- пикова плазмена концентрация на четвъртия час от приложението
- дозозависим ефект в рамките на 6 до 12 часа, което определя необходимостта от двукратен режим на приложение
- метаболизира се в черния дроб
- тежките странични ефекти са редки, а кожни обриви и гастроинтестинални реакции се наблюдават при 20% от болните
- дозата се титрира - започва се с 500 mg двукратно дневно и постепенно се увеличава до 2 g дневно при добра по-носимост. Максималната дневна доза е 3 g дневно.

Sulfinpyrazone

- аналог на фенилбутазон
- инхибира URAT1
- с добра абсорбция след орално приложение
- пикова плазмена концентрация на третия час
- метаболизира се в черния дроб. Над 1/3 от дозата се екскретира непроменена през бъбреците
- изтеглен е от употреба в повечето страни поради слабата си поносимост, антиагрегантния си ефект върху тромбоцитите и липсата на ефект при ниско ниво на гломерулна филтрация.

Урикозурични ЛП, които не са стандарт в клиничната практика и се използват извън одобрените индикации: **фенофибрат, лосартан, аторвастатин, leflunomide, ketophenylbutazone.**

Приложението на тези лекарствени продукти при болни със съпътстваща патология, за която са предписани може да подобри възможността за достигане на прицелни стойности на серумна ПК и да изпълни ролята на адювантна УПТ.

През 2012 год. ACR създава следните ключови препоръки с цел улесняване на личните лекари и ревматолозите в избора на урикозурична терапия и в проследяването на болните:

- **Пробеницид** е урикозурично средство на първи избор, приложен като монотерапия. При пациентите с креатининов клирънс < 50 ml/min не е подходящ като първа линия на урикозурична терапия (ниво на доказателство B).
- Приложението на други лекарства с клинично значим урикозуричен ефект, като **фенофибрат** и **лосартан**, като компонент на урикозуричната терапия, може да бъде от терапевтична полза.
- Анамнезата за уролитиаза е противопоказание за приложение на урикозурична терапия.
- Преди започване на урикозуричната терапия е необходимо да се определят серумните нива на ПК.
- Повишените стойности на ПК в урината са индикатор за нейната свръхпродукция и са противопоказание за провеждане на урикозурична терапия.
- Мониторирането на нивата на ПК е задължително по време на урикозуричната терапия.
- С цел понижаване на риска от уролитиаза в съображение влиза алкализиране на урината (например с калиев цитрат) с проследяване на рН на урината, в допълнение към увеличаване на приема на течности.

Уриколитична терапия

Pegloticasa е рекомбинантно модифицирана уриказа, която се използва за лечение на тежки, рефрактерни случаи на подагра с недостатъчен ефект от конвенционалната УПТ, приложена в оптимални дози. Терапията с пеглотиказа е одобрена от FDA през 2010 г., но не се препоръчва като първа линия УПТ.

Прилага се на 2-4 седмици под формата на интравенозна инфузия в доза 8 mg, разтворена в 250 ml физиологичен разтвор.

Указания на ACR за антиинфламаторна фармакологична профилактика на острите кризи при започване на УПТ

Предполага се, че ранното увеличаване на острите пристъпи при започване на УПТ е резултат от ремоделирането на вътретапните уратни кристални депозити, вследствие на бързото и значително намаляване на околната уратна концентрация.

Експертите смятат, че необходимостта от профилактика в тези случаи трябва да бъде индивидуално преценявана. Към момента няма препоръки за оптималната продължителност и тя трябва да бъде преценявана след оценка на редица фактори като честота на пристъпите, давност на подагратата, наличие и размер на тофите.

Няма консенсус за това кога точно да се започне УПТ след остър подагрозен пристъп. Повечето експерти считат, че ниските начални дози на УПТ с бавно повишаване на дозировката са в основата на превенцията на пристъпите (start low, go slow). Все пак, поради високата честота на пристъпите при инициране на УПТ, е препоръчително провеждането на профилактика.

Първа линия ЛП са colchicine и ниска доза НСПВл. Те не винаги успяват да предотвратят всички подагрозни пристъпи след започване на УПТ.

Колхицинът има бърза чревна резорбция (t_{max} 2 h, $t_{1/2}$ 4 h) и ентерохепатален кръговрат, допринасящ за неговата стомашно-чревна токсичност. Колхицинът се свързва необратимо с димерите на вътреклетъчния белтък тубулин инхибира неговата полимеризация и формирането на микротубули на левкоцитите. Той инхибира също и миграцията на гранулоцитите, както и синтеза на LTB₄. Потиска фагоцитозата на уратните кристали и отслабва възпалителната реакция.

Като алтернативна профилактика при болни с непоносимост към или противопоказания за колхицин и НСПВл се препоръчва ниска доза **prednison или prednisolone** (уточнена като ≤ 10 mg/ден). Приложение на по-високи дози с цел превенция на пристъпите се счита за неуместно.

Не е постигнат консенсус за съотношението полза/риск за неodobрената употреба на инхибитори на IL-1 за антиинфламаторна профилактика на пристъпите на болестта при

пациенти с липса на терапевтичен ефект, нетолерантност или противо- показания за приложение на ниски дози колхицин, НСПВл или глюкокортикоиди.

Препоръчва се продължаване на антиинфламаторната профилактика при клинични белези за продължаваща болестна активност (като например 1 или повече тофи при физикално изследване, скорошна подагрозна криза или хроничен подагрозен артрит) и/или ако серумния уратен таргет все още не е достигнат. Общата продължителност е най-много:

- 6 месеца
- 3 месеца след постигане на серумния уратен таргет при пациенти без тофи при физикалното изследване или
- 6 месеца след постигане на серумния уратен таргет, когато има резорбция на известни от предишни изследвания тофи.

Лечение на остра подагрозна криза

Целта на лечението е ранно и бързо овладяване на ставната криза, като не съществува единен стандарт за лечение. Има няколко препоръки за лечение на подагрозна криза и няколко контролирани рандомизирани пручвания за оценка на ефикасността на отделните ЛП. По-голямата част от изготвените от ACR препоръки са с ниво на доказателственост С. Силната болка, съпътстваща кризата, може да премине в рамките на няколко дни, без приложение на ЛП, но е възможно и да се протрахира в продължение на седмици.

- Фармакологично лечение на острите кризи.
- Фармакологичното лечение трябва да бъде започнато през първите няколко часа от началото на кризата, за постигане на оптимален ефект.
- Провежданата фармакологична УПТ не трябва да се спира по време на подагрозна криза. УПТ не се започва по време на криза и не се спира по време на криза. Възможно е да се наблюдава затегнато протичане на кризата при употреба на алопуринол.

Оценка на тежестта на пристъпа

При леко до умерено изразена болка и при засягане на една или няколко малки стави или на една или две големи стави, е показана монотерапия с НСПВл, системни ГК или колхицин.

При силно изразена болка, при полиартикуларно засягане или при обхващане на много големи стави, е необходимо приложението на комбинация от ЛП.

Постигнат е консенсус за това, че **НСПВл, колхицин и ГК** (вътреставно, перорално или мускулно приложение) са еднакво ефективни за лечението на острите пристъпи на подагра и изборът на терапия трябва да е съобразен с индивидуалните потребности на пациентите и профила на безопасност на ЛП. Въпреки че, **парацетамол** не се препоръчва като първа линия, може да бъде от полза като допълнителен аналгетик.

Проведени са множество проучвания за оценка на ефекта от терапията на острите пристъпи на подагра (21 с НСПВл, пет с ГК, две с колхицин и едно с канакинумаб).

Получените резултати показват, че ниските дози колхицин (обща доза 1.8 mg за 24 часа) са по-ефективни в сравнение с плацебо и са също толкова ефективни, колкото и високите дози (обща доза 4.8 mg), но са със значително по-добър профил на безопасност.

Приложението на колхицин е подходяща първа линия на терапия при остър пристъп, но в рамките на първите 36 часа след началото на симптоматиката, при условие, че пациентът не е провеждал профилактично лечение с този ЛП през последните 14 дни.

Използва се натоварваща доза от 1.2 mg, последвана от 0.6 mg след един час. След 12-ия час се прилага доза от 0.6 mg един или два пъти дневно, докато не се овладее напълно кризата. Терапевтичната ширина на колхицин е до 6 mg/ден, а токсичната – над 6 mg/ден, но диария може да се появи и при дози под 6 mg/ден.

При болни, провеждали профилактично лечение с колхицин през последните 14 дни, е необходимо терапията да се проведе с други ЛП – НСПВл или ГК.

Няма категорични доказателства от сравнителни проучвания между НСПВл и плацебо. Нито едно НСПВл (конвенционално или селективен COX-2 инхибитор) не е с по-добър ефект от останалите.

За лечение на остра болка и/или подагрозна криза се препоръчва използването на пълната, одобрена от FDA или ЕМА, антиинфламаторна/аналгетична доза.

Одобрени за лечението на остра подагра от FDA са **напроксен, индометацин и сулиндак**. Други НСПВл в аналгетични и антиинфламаторни дози обаче могат да бъдат също толкова ефективни. За COX-2 инхибиторите, като терапевтичен вариант при пациенти с гастроинтестинални противопоказания или с непоносимост към НСПВл, публикуваните рандомизирани контролирани проучвания подкрепят ефикасността на еторикоксиб и лумиракоксиб. Тези агенти обаче не са разрешени за употреба в САЩ, а лумиракоксиб е изтеглен от употреба в някои държави поради хепатотоксичност.

През последните години редица класове НСПВл претърпяха еволюция. Появиха се НСПВл с по-малко странични ефекти и с добри клинични резултати.

Системно и интраартикуларно приложение на глюкокортикостероиди и аденокортикотропен хормон (АСТН).

Три от изследванията определят системните ГК за толкова ефективни, колкото и НСПВл и с подобен профил на безопасност. Няма проучвания, които да оценяват приема на парацетамол или вътреставното приложение на ГК за лечение на острите пристъпи на подагра.

При избора на ГК като начална терапия първо трябва да се оцени броят на ставите с активен артрит. Ако са засегнати една или две стави, е удачно пероралното им приложение; при обхващане от патологичния процес на една или две големи стави, ГК могат да се приложат интраартикуларно.

При вътреставното инжектиране на ГК дозата им се определя от големината на засегнатата става или стави, като този подход се комбинира с перорален прием на ГК, НСПВл или колхицин.

Когато интраартикуларното приложение не е удачно – полиартикуларно засягане, предпочитание на пациента или когато тази манипулация не е всекидневна практика за дадения специалист - се препоръчва **пероралният прием на ГК – prednison или prednisolone** в начална доза от поне 0.5 mg/kg/ден за 5-10 дни, с последващо спиране на лечението.

Възможен е и алтернативен прием на ГК - пълна доза за 2-5 дни, с постепенно намаляване на дозата за 7-10 дни и прекратяване на лечението.

Парентерално приложение на **methylprednisolone** в доза 0.5-2 mg/kg влиза в съображение при пациентите, които не могат да приемат перорално лекарствата.

В такива случаи е възможно и подкожното инжектиране на АСТН в доза 25-40 IU, което е стара практика. При необходимост тези ЛП могат да бъдат приложени повторно, като следващите дози се определят на базата на първоначално постигнатия терапевтичен ефект.

Все още няма консенсус за интрамускулното инжектиране на кеторолак или триамцинолон при хора с остър пристъп на подагра и с невъзможност за прием на ЛП през устата.

Начална комбинирана терапия

За пациенти с тежка подагрозна криза ($\text{BAC} \geq 7$) и пациенти с остър полиартрит или засягане на повече от една голяма става се препоръчва началното едновременно прилагане на две от фармакологичните възможности, препоръчани по-горе. Като може да се използват пълни дози или, ако е по-удачно, пълна доза на единия и профилактична доза на другия агент. Най-вече се има предвид комбинирано използване на **колхицин и НСПВл, перорален ГК и колхицин или интраартикуларен ГК** с всеки един от другите варианти. Не се обсъжда комбинираната употреба на НСПВл и системни КС, поради опасения от синергичните им токсични ефекти върху ГИТ.

Оценка на отговора към лечението

При благоприятен отговор към терапията следващата стъпка е обучение на пациента и оценка на необходимостта от провеждане на УПТ.

При незадоволителен отговор към лечението, е необходима промяна на фармакологичната терапия, приложение на комбинация от лекарствени продукти, а при липса на благоприятен терапевтичен ефект – използване и на ЛП, които все още не са одобрени за приложение.

Неадекватният отговор на острия пристъп на подагра към фармакологичната терапия се дефинира на базата на следните критерии: подобрение от $< 20\%$ по скалата за оценка на

болката в рамките на 24 часа след началото на терапията или подобрене на този показател с < 50% след 24-ия час от старта на лечението.

В такива случаи трябва да се оцени възможността за грешно поставена диагноза. При случаите с остър пристъп на подагра, рефрактерен спрямо останалите използвани ЛП, би могло да се приложи инхибитор на интерлевкин-1 [IL-1] като **canakinumab** (150 mg подкожно).

Canakinumab е човешко IgG1/κ моноклонално антитяло, насочено срещу човешкия интерлевкин-1 бета (IL-1 бета). Канакинумаб се свързва с висок афинитет специфично към човешкия IL-1 бета и неутрализира биологичната му активност, блокирайки взаимодействието му с IL-1 рецепторите, като по този начин предотвратява индуцираната от IL-1 бета генна активация и продукцията на медиатори на възпалението. Показан е за симптоматично лечение при възрастни пациенти с чести пристъпи на подагрозен артрит (поне 3 пристъпа през изминалите 12 месеца), при които лечението с НСПВл и колхицин е противопоказано, не се толерира добре или не води до задоволителен терапевтичен отговор и при които е неподходящо провеждането на повторни кортикостероидни курсове. Прилага се на всеки осем седмици като еднократна доза чрез подкожна инжекция.

ДЕГЕНЕРАТИВНИ СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Остеоартроза

Остеоартрозата (ОА) е хронично невъзпалително заболяване на ставите, в основата на което стои първичната дегенерация и деструкция на ставния хрущял с последваща пролиферация на костната тъкан (остеофити, субхондрална остеосклероза). Възпалителните изменения на синовиалната мембрана и на околоставните тъкани имат вторичен характер.

Остеоартрозата е най-честото ставно заболяване. Засяга 12-15% от населението на Земята. Съставлява около 50 % от всички ревматични болести. Проявява се главно във втората половина на живота. Относителният дял на това заболяване ще нараства в бъдеще, тъй като съвременната тенденция е да се увеличава броят на хората в напреднала възраст в общата възрастова структура на населението. Тази болест не застрашава живота и дълголетието, но в същото време не позволява да се води нормален и пълноценен живот. Остеоартрозата е важен здравно-социален проблем, което произтича най-вече от високата ѝ честота. Икономическите разходи за болните с ОА са около 30 пъти по –големи от тези за болните с ревматоиден артрит.

Най-важна етиологична роля за развитие на остеоартрозата играят генетичната предиспозиция и механичното претоварване на ставите. Причинни фактори са и възрастта, наднорменото тегло, ендокринни и метаболитни нарушения, предшестващи възпалителни ставни заболявания, вродени и придобити малформации на ставите, остри и хронични травми.

Съвременен подход в лечението на артрозната болест

Основните цели на лечението на болните с ОА са следните:

- Да се облекчат болките и сковаността.
- Да се овладее съпътстващият синовит (ако такъв е налице).
- Да се подобри функцията на засегнатите стави , респ. и качеството на живот на болните .
- Да се предотврати или забави прогресирането на дегенеративния процес в ставния хрущял

Лечението на болните с остеоартроза изисква комплексна терапевтична програма , която включва:

- общи мерки, корекция на вредните фактори и отбременяване на ставите. .
- фармакологично лечение: симптоматично и базисно, общо и локално.

- оперативно лечение – артроскопия, синовектомии, коригиращи операции, ендопротезиране.
- физиотерапия и балнеолечение.

Стратегия на терапията

- Орални аналгетици
 - Парацетамол ибн метамизол
- Локално лечение
 - Локални НСПВл в допълнение към основната терапия, за облекчаване на болката, особено при болка в колената или ръцете.
 - Локално capsaicin в допълнение към основната терапия, за облекчаване на болката, особено при болка в колената или ръцете.
- НСПВл и високо селективни COX-2 инхибитори (в комбинация с инхибитор на протонната помпа)
 - Когато оралните аналгетици или локалното лечение са неефективни, то могат да бъдат заместени с НСПВл или високо селективен COX-2 инхибитор.
 - Когато оралните аналгетици или локалното лечение са неефективни, то може да се помисли за добавяне на НСПВл или високо селективен COX-2 инхибитор.
 - НСПВл или високо селективен COX-2 инхибитор трябва да се използват в най-ниската ефективна доза и за най-кратко възможно време.
 - Когато се предписват НСПВл или високо селективен COX-2 инхибитор, лекарство на първи избор трябва да е стандартно НСПВл или високо селективен COX-2 инхибитор (без etoricoxib 60 mg). Трябва да се избере най-евтиното възможно лекарство.
 - Всички НСПВл и COX-2 инхибитори проявяват аналгетичен ефект в сравнима степен, но се характеризират с различен потенциал на гастро-интестинална, чернодробна, кардио-васкуларна и ренална токсичност. Изборът на лекарствен продукт и дозата трябва да се базират на индивидуалните характеристики на пациента, рискови фактори, включително възрастта. Пациентите трябва регулярно да бъдат мониторирани.
 - Ако пациента вече е на терапия с ниски дози aspirin, то медицинския специалист трябва да обмисли прием на аналгетици вместо НСПВл или COX-2 инхибитори.
- Интра-артикуларно лечение
 - Кортикостероиди инжектирани интраартикуларно могат да се добавят към основната терапия, при пациенти с остеоартрит и тежка болка.
- Хирургично лечение

Фармакологична терапия

- **Аналгетиците** са лекарства на първи избор за повлияване на артрозната болка. Широко приложение намират препаратите **Metamizolum** и **Paracetamol**.
- **НСПВл** притежават противовъзпалителен, аналгетичен, антипиретичен и антиагрегантен ефект. Те са подходящи за симптоматично лечение на болните с ОА. Повлияват ставната болка и оток, сковаността, както и функционалния капацитет на засегнатите стави, т.е. постига се значително подобрение в клиничното състояние на болните. Трябва да се спазва правилото терапията да започва с назначаването на по-леки и относително безопасни НСПВл и постепенно да се преминава към по-силни, ако първите не са дали ефект. Лекарят трябва да предписва онези от тях, които познава най-добре.

При лечението на ОА най-често се използват следните НСПВл:

- **diclofenac**
- **piroxicam, tenoxicam**
- **naproxen, ibuprofen, ketoprofen**

Деветдесетте години на миналият век беше разработена нова генерация НСПВл - селективни циклооксигеназни инхибитори (COX 2-инхибитори). COX 2-инхибиторите (**celecoxib, parecoxib, etoricoxib**) показват терапевтичната ефективност, която е сходна с тази на най-широко използваните НСПВл. Тяхното предимство е, че се понасят добре и водят до значително по-малко странични ефекти от страна на стомашно-чревния тракт и бъбреците, но тяхната кардиоваскуларна токсичност ограничава употребата им. На нашият пазар се предлагат препаратите **celecoxib, etoricoxib и parecoxib**.

През 2011 г. с оглед повишената честота на нежелани лекарствени реакции от страна на черния дроб, беше премахната индикацията за лечение на артрозна болка с **Nimesudid**.

- **Опиоидни аналгетици.** При персистиращи, силни и неповлияващи се болки се налага лечение с опиоидни аналгетици, приложени в ниски дози и кратки лечебни курсове. Приложение намират препаратите **oxycodone и tramadol**.
- **Глюкокортикоиди за локално приложение.** Вътреставното лечение с ГК цели повлияване на подлежащия синовит, хондрит, остеоит, както и на околоставните тъканни увреди. Дребнокристалните ГК са подходящи за периставни инфилтрации (инсерционити, бурсити, лигаментити), както и в по-леките случаи на активирана остеоартроза. Едрокристалните ГК се прилагат строго вътреставно и целят повлияване на особено упорит синовит. Най-често това лечение се прилага в колянната става. Инжектирането на тазобедрената става не се препоръчва. Използват се препаратите **betamethasone, methylprednisolone** и др. Не трябва да се извършват повече от три инжекции в една става годишно.
- **Миорелаксанти (baclofen, tolperisone).** Миорелаксанти с централно (**Baclofen**) и периферно (**Tolperisone**) действие са важни във всички случаи когато имаме налице

мускулен спазъм. Те влизат по-рядко в съображение в общата терапевтична програма при ОА.

• **Базисни средства за лечение на артрозната болест (хондропротектори)**

Глюкозамин сулфат и хондроитин сулфат използват се самостоятелно и като комбинирани препарати. Техните ефекти са свързани с подобрена синтеза на глюкозаминогликани, протеоглики и колаген от хондроцитите , инхибиране на някои разграждащи хрущяла ензими, редуциране на болката и подобряване на ставната подвижност, както и редуциране на възпалението при активирана артроза. Важно е пациентът да приема достатъчна дневна доза от 1500 mg глюкозамин сулфат, както и 800 mg/дн хондроитин сулфат. Продължителността на лечебния курс е 3 месеца, два пъти годишно.

Неосапуняеми екстракти от авокадо и соя принадлежат към групата на хондропротекторите, но също така притежават и симптоматичен ефект. Счита се, че стимулират синтеза на екстрацелуларния матрикс на съединителната тъкан и пролиферацията на хондроцитите, подтискат колагеназната и цитокинова активност, повлияват свързването на колагеновите фибри, стимулират растежните фактори на съединителнотъканните и хрущялни клетки. Това улеснява зарастването на рани и подобрява възстановяването на дегенеративно променените ставни структури .Проведените сравнителни, плацебо-контролирани проучвания доказват ефективността на продукта при овладяване на клиничните прояви на ОА (болка и скованост), започваща в края на 1-вия месец от началото на лечението. Прилага се по 1 капсула дневно по време на хранене в продължение на 3 месеца.

• **Лубриканти.** Този вид лекарства, използвани за лечението на ОА, са създадени на базата на **хиалуроновата киселина (ХК)**. Те подобряват вискозо-еластичните свойства на синовиалната течност. Нативната хиалуронова киселина има сравнително кратък полуживот и поради тази причина се използват различни производствени техники за удължаване на веригата и стабилизиране на молекулата. По отношение на нейния произход и технология на извличане екзогенната ХК се синтезира чрез:

- екстракция от петльов гребен с последващо пречистване;
- биоферментация на бактерии, предимно *Streptococcus zooepidermicus* – метод, отличаващ се с по-малък алергенен потенциал.

Във връзка с начините на синтеза, хиалуроновите киселини могат да се класифицират в две групи:

- **Хиалуронани:** Дълговерижни молекули от птичи произход или резултат на биоферментация с молекулна маса обичайно между 0.5 и 2.8 mDa.
- **Кръстосано-свързани (cross-linked) хиалуронани:** хиалуронови молекули, химично модифицирани чрез кръстосано-свързване, състоящи се от течна фаза с по-голяма молекулна маса (около 6 mDa) и солидна съставка с неограничена молекулна маса,

формирани чрез кръстосано-свързани връзки между дълги вериги хиалуронови киселини.

Въпреки че от фармакологична гледна точка всички хиалуронови киселини за вътреставно приложение представляват големи молекули, за клиничната практика по-удобно е разделянето им на такива с ниска, средна и висока молекулна маса:

- „Ниска“ молекулна маса – между 500 и 1000 KDa
- „Средна“ молекулна маса – между 1000 и 2800 KDa
- „Висока“ молекулна маса – отнася се най-често за кръстосано-свързани молекули, чиято молекулна маса е по-висока от 3 000 KDa

Кръстосано-свързаните молекули са създадени с цел постигане на продукт с подобрени вискоеластични свойства и с по-голяма устойчивост на действието на вътреставните хиалуронидази. Проучванията показват, че вътреставният полуживот на хиалуронатите с ниска молекулна маса е едва 24 часа, докато този на кръстосано-свързаните молекули може да достигне няколко дни и дори седмици.

Актуалните препоръки изтъкват, че съществуват доказателства в подкрепа на ефикасността на ХК в лечението на гонартроза както за намаляването на болката, така и за функционалното подобрение на пациентите. Ефектът им се характеризира със забавено начало, но по-продължително времетраене, в сравнение с вътреставното приложение на кортикостероиди.

През 2012 г. Американският колеж по ревматология (ACR) дава условна препоръка за използването на хиалуронати при лечение на гонартроза, докато не препоръчва инжектирането им при ОА на ръката. ACR изрично не дава насоки по отношение на вътреставните инжекции с ХК при коксартроза.

2. Хирургично лечение. В комплексния терапевтичен подход при болните с ОА определено място заема и хирургичното лечение. Провеждат се артроскопия, синовектомии, коригиращи операции, ендопротезиране.

3. Физикално лечение и рехабилитация. Съществено място при лечението на ОА заемат физикалните средства. Те се обединяват в следните групи:

- ✓ физиотерапевтични;
- ✓ кинезитерапевтични;
- ✓ курортно-климатични.

Използват се самостоятелно или комбинирано.