

© К.А.Телес, П.Медейрос-Соуза, Ф.А.К.Лима, Б.Г. де Араужу, Р.А.К.Лима, 2018
УДК 616-002.77-097-08.28
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-104-113

К.А. Телес^{1} (Каиан Аморим Телес), П. Медейрос-Соуза^{1,2*} (Патрисиа Медейрос-Соуза), Ф.А.К. Лима³ (Франциско Айрес Корреа Лима), Б.Г. де Араужу⁴ (Бруно Гедеон де Араужу), Р.А.К. Лима^{5,6} (Родриго Айрес Корреа Лима)*

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФОСФАМИДА В РУТИННОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР

¹Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, г. Бразилиа, Бразилия; ²Государственный университет г. Кампинаса (Unicamp), Кампинас, Бразилия; ³Университет г. Бразилиа (UnB), Университетская клиника г. Бразилиа, Клиника ревматологии, отделение коллагенозов, г. Бразилиа, Бразилия; ⁴Университетская клиника г. Бразилиа (HuB), Бразилиа, Бразилия; ⁵Университет г. Бразилиа (UnB), Университетская клиника г. Бразилиа, Клиника ревматологии, Бразилиа, Бразилия; ⁶Больница Федерального округа, Клиника ревматологии, Отделение ревматоидного артрита, г. Бразилиа, Бразилия

Kaian Amorim Teles^{1}, Patricia Medeiros-Souza^{1,2*}, Francisco Aires Correa Lima³, Bruno Gedeon de Araújo⁴, Rodrigo Aires Correa Lima^{5,6}*

CYCLOPHOSPHAMIDE ADMINISTRATION ROUTINE IN AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES: A REVIEW

¹Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, Brasília, DF, Brazil; ²Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil; ³Universidade de Brasília (UnB), Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Reumatologia, Ambulatório de Colagenoses, Brasília, DF, Brazil; ⁴Hospital Universitário de Brasília (HuB), Brasília, DF, Brazil; ⁵Universidade de Brasília (UnB), Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Reumatologia, Brasília, DF, Brazil; ⁶Hospital de Base do Distrito Federal, Serviço de Reumatologia, Ambulatório de Artrite Reumatoide Inicial, Brasília, DF, Brazil

РЕФЕРАТ

Циклофосфамид (ЦФ) – алкилирующий агент, широко используемый для лечения как злокачественных новообразований, так и для терапии множества ревматических болезней. Ошибки при применении этого препарата могут привести к снижению его эффективности или увеличению лекарственной токсичности. Целью настоящего исследования было структурировать режим применения ЦФ, а также разработать фармакотерапевтическое пособие для пациентов. Режим применения ЦФ можно разделить на три этапа: до химиотерапии, введение ЦФ, после химиотерапии, что учитывает лекарственные препараты, назначаемые до и после введения ЦФ с целью предупреждения побочных эффектов, включая тошноту и геморрагический цистит. Побочные эффекты могут проявиться в лабораторных тестах: так, применение препарата требует клинического наблюдения за уровнями лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и натрия, а также коррекции дозы ЦФ при заболевании почек. ЦФ может быть причиной других редких, но серьезных побочных эффектов, например, гепатотоксичности, тяжелой гипонатриемии, сердечной недостаточности. Другие побочные реакции включают потерю волос, аменорею и менопаузу. В режим применения ЦФ мы также внесли рекомендации для пациентов после химиотерапии. Описана совместимость инъекционной формы с растворителем, как и стабильность лекарственного вещества и время введения. Целью предложенного режима являются рациональное использование ЦФ и предотвращение побочных эффектов и рецидивов заболевания – факторов, снижающих клиническую эффективность.

Ключевые слова: циклофосфамид, противорвотные средства, химиотерапия, цистит

ABSTRACT

Cyclophosphamide is an alkylating agent widely used for the treatment of malignant neoplasia and which can be used in the treatment of multiple rheumatic diseases. Medication administration errors may lead to its reduced efficacy or increased drug toxicity. Many errors occur in the administration of injectable drugs. The present study aimed at structuring a routine for cyclo-

Corresponding authors

* Телес К.А. Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, DF, 70910-900, г. Бразилиа, Бразилия; E-mail: kaian.teles@gmail.com
Kaian Amorim Teles, Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, DF, 70910-900, Brasília, DF, Brazil; E-mail: kaian.teles@gmail.com

* Медейрос-Соуза П. Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, DF, 70910-900, г. Бразилиа, Бразилия; E-mail: pmedeiros-souza@uol.com.br.

Patricia Medeiros-Souza, Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, DF, 70910-900, Brasília, DF, Brazil; E-mail: pmedeirosouza@uol.com.br.

phosphamide use, as well as creating a document with pharmacotherapeutic guidelines for the patient. The routine is schematized in three phases: pre-chemotherapy, administration of cyclophosphamide, and post-chemotherapy, taking into account the drugs to be administered before and after cyclophosphamide in order to prevent adverse effects, including nausea and hemorrhagic cystitis. Adverse reactions can alter laboratory tests; thus, this routine included clinical management for changes in white blood cells, platelets, neutrophils, and sodium, including cyclophosphamide dose adjustment in the case of kidney disease. Cyclophosphamide is responsible for other rare – but serious – side effects, for instance, hepatotoxicity, severe hyponatremia and heart failure. Other adverse reactions include hair loss, amenorrhea and menopause. In this routine, we also entered guidelines to post-chemotherapy patients. The compatibility of injectable drugs with the vehicle used has been described, as well as stability and infusion times. The routine aimed at the rational use of cyclophosphamide, with prevention of adverse events and relapse episodes, factors that may burden the health care system.

Keywords: cyclophosphamide, antiemetics, chemotherapy, cystitis

ВВЕДЕНИЕ

Циклофосфамид (ЦФ) представляет собой алкилирующий агент, который широко используется для лечения злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы [1], множественная миелома [2], а также заболеваний почек, включая нефротический синдром, рефрактерный к терапии глюкокортикостероидами, и фокальный сегментарный гломерулонефрит; этот препарат может быть также применим в качестве терапии различных ревматических заболеваний [3–5], в том числе пузырчатки (также называемой пемфигоид слизистой оболочки) [4], ревматоидного артрита [5], ювенильного дерматомиозита [6], склеродермии [7, 8], интерстициальных заболеваний легких [7], волчаночной васкулопатии [9], системных васкулитов и рефрактерной к терапии люпус-ассоциированной тромбоцитопенической пурпуры [10]. Также другим показанием к назначению ЦФ является нейромиеелит зрительного нерва [11]. У детей ЦФ может быть использован для лечения нефротического синдрома и системной красной волчанки [12, 13].

Путь введения ЦФ может быть пероральным или внутривенным [14]. Внутривенное введение является наиболее распространенным в ревматологии, принимая во внимание исследования, показывающие одинаковую эффективность внутривенно введенного препарата в сравнении с пероральным путем, но меньшую токсичность, например, в отношении преждевременного угасания функции яичников, тяжелых инфекций и общего воздействия акролеина (токсичного метаболита ЦФ) на мочевые пути [15]. Перорально ЦФ назначают ежедневно (каждые 24 ч), в то время как внутривенно препарат вводят пульсами, а доза корректируется в соответствии с гематологической и почечной токсичностью [16].

Введение ЦФ пульсами может быть еженедельно или ежемесячно, в комбинации с глюкокортикостероидами и другими химиотерапевтическими средствами, таким образом, чтобы леча-

щий врач мог контролировать минимальные показатели клинического анализа крови (*nadir* – самый низкий уровень) при применении ЦФ [16–18]. ЦФ может вызвать некоторые нежелательные эффекты, которые, когда установлена их связь с лекарством, классифицируются как побочные эффекты на препарат. Побочный эффект может быть определен как непреднамеренная и угрожающая жизни реакция организма, развившаяся при обычно применяемых дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболевания или модификации физиологических функций организма [19].

В качестве серьезного рассматривается такое явление, которое происходит в небольшом проценте случаев, но может привести к необратимому повреждению организма, например, к смерти, врожденным аномалиям, дефектам при рождении или ситуациям, требующим постоянной госпитализации [19]. К основным побочным реакциям, связанным с применением ЦФ, относят:

- супрессию костного мозга;
- восприимчивость к инфекциям;
- стерильность и аменорею [18];
- нефротоксичность;
- цистит [18–19];
- сердечно-сосудистые осложнения (например, синусовая брадикардия, перикардит, миокардит и сердечная недостаточность) [20].

Дети и подростки, которые получили высокие дозы ЦФ, более склонны к повреждению зубов и снижению выработки слюны. ЦФ также является тератогенным [21]. К поздним осложнениям ЦФ относятся новообразования [18]. Так, отмечено повышение частоты рака мочевого пузыря, аденокарциномы пищевода и легких, которые обычно проявляются спустя два года после лечения [18].

Учитывая побочные эффекты ЦФ, необходимо, чтобы врач принимал все меры предосторожности. Выраженность побочных реакций сильнее при внутривенном введении ЦФ, поскольку при этом способе препарат не всасывается, его действие развивается быстрее, а само вещество не

проходит первый этап метаболизма, в результате чего биодоступность, т.е. концентрация для оказания фармакологического действия, становится пропорционально выше в сравнении с пероральным приемом ЦФ [22, 23]. Еще одним важным аспектом являются ошибки, связанные непосредственно с введением инъекционных форм препарата [24].

Известно, что применение инъекций часто связано с медицинскими ошибками, классифицируемыми как серьезные [22]. Они составляют 21,1% от всех осложнений и подразделяются на связанные с риском загрязнения, частотой применения и разведением [25]. При парентеральном введении лекарственного средства, особенно внутривенно, они могут привести к побочным эффектам [19].

Кроме явно медицинских, необходимо учитывать финансовые расходы, связанные с ошибками введения препарата. В Бразилии годовая стоимость химиотерапевтических препаратов превышает 1,1 млн реалов, и эта величина может увеличиться в связи с ошибками при внутривенном введении лекарств [24].

Таким образом, важно учитывать, что эти расходы могут быть значительно увеличены при возникновении неблагоприятных событий [26]. Неблагоприятным событием является любое неблагоприятное медицинское явление, которое происходит с пациентом на фоне лечения, но без прямой причинно-следственной связи с этим лечением [19].

Таким образом, важно стандартизировать введение парентеральных лекарственных средств и обеспечить их рациональное использование, которое можно определить как получение пациентом надлежащего лекарственного вещества в корректной дозе в течение адекватного периода времени и с наименьшими финансовыми затратами [27].

Если принимать во внимание рациональное использование лекарственных средств, важно разработать стандарты парентерального введения ЦФ. Цель этого исследования, проведенного на основе обзора литературы, – разработать рутинный режим введения ЦФ в ревматологических отделениях и создать фармакотерапевтические рекомендации для достижения максимальной эффективности лечения пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Режим введения ЦФ

Режим инфузии ЦФ был разработан с целью повышения биологической доступности (эффективности) и минимизации побочных реакций,

что в результате обеспечивает лучшую переносимость этого препарата пациентами. Протокол был разделен на этапы для облегчения понимания медперсоналом и воспроизводства схем дозирования ЦФ. Лекарственные препараты первого этапа (до химиотерапии) и третьего этапа (после химиотерапии) – медикаменты, назначаемые с целью предотвращения основных побочных реакций в результате введения ЦФ (второй этап), включая тошноту, рвоту, геморрагический цистит. Описаны методы контроля и лечения побочных реакций, в том числе со стороны лабораторных показателей, как и применение ЦФ при дисфункции почек. Освещены также редкие, но серьезные побочные явления.

Были выявлены наиболее распространенные побочные реакции, на основе чего лечащий врач может дать пациентам указания по основным мерам предосторожности, которые необходимо выполнять, находясь на домашнем режиме после введения ЦФ. Эти меры необходимы для предотвращения или минимизации негативных последствий и повышения приверженности к терапии.

Кроме того, были установлены совместимость этих инъекционных препаратов с растворителем, стабильностью и длительностью времени инфузии. Была разработана последовательность введения этих препаратов с целью повышения эффективности ЦФ и уменьшения появления побочных реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Режим введения ЦФ состоял из трех этапов: до химиотерапии, введение ЦФ и после химиотерапии. Была стандартизирована внутривенная гидратация кристаллоидными заместителями объема крови (0,9% раствор натрия хлорида) с целью предотвращения геморрагического цистита [28]. Кроме того, разработаны последовательность введения препарата, количество разбавителя при необходимости разведения, время и график инфузии, а также лабораторные анализы, которые должны контролироваться до и после введения ЦФ, как и руководство для пациента.

В табл. 1 отражена схема введения ЦФ [3, 5, 20, 29–42], табл. 2 описывает руководство для пациента [44–50]. Серьезные и редкие побочные реакции, которые должны мониториться, – гепатотоксичность [3], гипонатриемия [45] (концентрация натрия в сыворотке в этом случае 135 ммоль/л [пересчет натрия как одновалентного иона 1 ммоль/л=1 мэкв/л]) [45], сердечно-сосудистая недостаточность в результате кардио-

Режим введения циклофосфида при ревматических аутоиммунных заболеваниях**Схема ведения до химиотерапии****Гидратация** – введение физиологического раствора (ФР)

В случае застойной сердечной недостаточности, при артериальной гипертензии, острой/хронической дисфункции почек использование декстрозы. Время инфузии должно составлять 3 ч.

Доза: 1000 мл/ФР^a Вводимая доза: _____
 Длительность инфузии: 1 ч/ФР^a Время инфузии: _____
 Время начала введения: за 1 ч до введения ЦФ Время начала введения: _____

Дексаметазон^{b,c}

Доза: 20 мг Вводимая доза: _____
 Разведение: 20 мл ФР^d Используемый разбавитель: _____
 Длительность инфузии: в течение 10 мин Время инфузии: _____
 Время начала введения: за 1/2 ч до ЦФ Время начала введения: _____

Месна

Использование месны является спорным, может быть заменено на гидратацию^a

Доза: 20% от дозы ЦФ^e Вводимая доза: _____
 Разведение: 20 мл ФР^d Используемый разбавитель: _____
 Длительность инфузии: в течение 15–30 мин^e Время инфузии: _____
 Время начала введения: за 15 мин до ЦФ^e Время начала введения: _____

Введение ЦФ проводят сразу после подготовки в дозе от 0,5 до 1 г/м² площади поверхности тела ^{f,g}, разведенных в 100–200 мл ФР^h, в течение 60–120 мин^h

Схема после химиотерапии**Фуросемидⁱ**

Доза: 20 мг Время вливания: _____
 Длительность инфузии: 1–2 мин болюсно Вводимая доза: _____
 Время начала введения: сразу после ЦФ Время введения: _____

Месна

Использование месны является спорным, может быть заменено на гидратацию^a

Доза: 20% дозы ЦФ (в/в) или 40% от дозы ЦФ (перорально)^e Вводимая доза: _____
 Разведение: 20 мл ФР при в/в введении^d Используемый разбавитель: _____
 Длительность инфузии: 15–30 мин Время инфузии: _____
 Время начала введения: 4 и 8 ч при в/в введении или 2 и 6 ч при пероральном введении^e
 Время начала введения: _____

Ондансетронⁱ

Доза: 8–16 мг перорально Вводимая доза: _____
 Время начала введения: 6 и 14 ч после ЦФ Время введения: _____

Рекомендации по прерыванию лечения ЦФ в связи с гематологическими параметрами (NADIR)

Тромбоциты <10⁹/л^{3,k}
 Абсолютное число нейтрофилов <1500 клеток/мкл^l
 Лейкоциты <3500 / мм^{3,k}

Неинвазивные и инвазивные тесты, которые следует контролировать у пациентов, получающих ЦФ, в зависимости от тяжести состояния

Неинвазивные методы – эхокардиография, оценка функции миокарда (фракция выброса и диастолическая функции, диастолическая пиковая скорость, структура предсердий и клапанного аппарата, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ).
Инвазивные методы – магнитно-резонансная томография, биопсия миокарда^p

Применение ЦФ с учетом функции мочевыделительной системы

Почечная дисфункция – клиренс креатинина <10 мл/мл: уменьшение дозы на 25%; дополнительное введение 50% от дозы ЦФ после диализа^m;

Анализ мочи – контроль каждые 4 нед после введения ЦФ в связи с риском геморрагического циститаⁿ; мониторинг гематурии, протеинурии и лейкоцитурии^o

Мониторирование серьезных и редких побочных реакций

- гепатотоксичность^q и гипонатриемия. Концентрация натрия в этом случае составляет 135 ммоль/л (пересчет как для одновалентного иона 1 ммоль/л=1mEq/л)^r;
 - сердечно-сосудистая недостаточность в связи с кардиотоксичностью ЦФ;
 - другие побочные реакции ЦФ: аменорея^k, преждевременный климакс^s и выпадение волос^q

Табл. 1. Режим введения циклофосфида (ЦФ) при аутоиммунных ревматических заболеваниях. ^aShepherd et al. [29]; ^bHawthorn; ^cCunningham [30]; ^dJordan et al. [31]; ^eTurner et al. [32]; ^fTrissel [33]; ^gHaubitz et al. [34]; ^hMardegan et al. [35]; ⁱDi Lisi et al. [36]; ^jSalido et al. [37]; ^kCalixto-Lima et al. [38]; ^lLotan et al. [20]; ^mZahn et al. [39]; ⁿMilman [40]; ^oMota et al. [5]; ^pMcDermid and Lönnerdal [41]; ^qCentro de Oncologia Unimed Birigui [42]; ^rSubramaniam et al. [3]; ^sMota et al. [43]. ФР – изот. р-р натрия хлорида; ЦФ – циклофосфамид; в/в – внутривенно.

Потребление воды – врач должен рекомендовать пациенту пить, минимум, 2 л воды в сутки, если нет нарушения функции почек. В противном случае объем выпиваемой жидкости подбирают индивидуально. Необходим контроль электролитов в крови^a

Предотвращение мукозита – циклофосфамид может вызвать мукозит.

Для его предотвращения доступны некоторые меры, которые следует выполнять пациенту, чтобы свести к минимуму риск развития мукозита:

- тщательно чистить зубы после еды, используя мягкие зубные щетки и неабразивную зубную пасту (особенно детям);
- избегать употребления алкогольных напитков и курения;
- избегать чрезмерного употребления соли;
- употреблять мягкие продукты, отдавая предпочтение такой пище, как пудинги, каши, витамины, желатин, богатые белком мясные продукты, куриное мясо или рыбный суп^{b,c}

Лечение тошноты – пациент должен принимать пищу, прежде чем проголодается, есть часто, медленно, небольшими порциями, каждые 2 ч, так как голод может провоцировать тошноту. Необходимо избегать употребления острой, жирной и сладкой пищи, горячих продуктов питания и напитков. С другой стороны – пациент должен избегать приема жидкости во время еды и не пребывать на кухне во время приготовления пищи, принимать пищу в вентилируемом помещении и приятной атмосфере^b

Руководство для пациентов с анемией – необходимо употреблять в пищу продукты животного происхождения, такие как курица, рыба и особенно красное мясо, овощи, особенно темно-зеленые, такие как капуста, брокколи и шпинат, горох, бобы и другие зерновые культуры, сочетать овощи с источниками витамина С (апельсинами, мандаринами, лимонами, вишней). Молоко, сыр, творог, йогурт и другие молочные продукты следует ограничивать в обеденное время^{d,e}

Мочевыделение и дефекация – в день введения циклофосфамида и следующие два дня при использовании туалета необходимо смывать воду три раза подряд с закрытой крышкой унитаза. Если другой человек отвечает за уход пациента, он должен использовать одноразовые перчатки. Очищение зоны промежности должно выполняться снаружи-вовнутрь, использованные салфетки должны быть помещены в два пластиковых пакета, которые следует хорошо завязать. Закончить обработку необходимо с применением антисептика

Прием душа – пациент сначала должен вымыть руки, затем лицо и голову, потом живот, спину, руки и катетер (если таковой имеется)

Табл. 2. Рекомендации для пациентов, получающих циклофосфамид. ^aInstituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira [44]; ^bBruining et al. [45]; ^cGonzález et al. [46]; ^dOtero López [47]; ^eMedeiros-Souza et al. [48]; ^fMesna [49]; ^gTaketomo et al. [50].

токсичности ЦФ [36]. Среди других серьезных побочных реакций ЦФ аменорея [18], ранняя менопауза [46] и выпадение волос [3].

ОБСУЖДЕНИЕ

Ошибки при назначении лекарства могут снизить эффективность лечения и увеличить возникновение побочных реакций, как и финансовые затраты на лечение [24]. В ретроспективном исследовании, проведенном в стационарах Испании в период с 2008 по 2010 г., оценивали стоимость лечения и неблагоприятные события. Были выявлены 245 320 случаев применения ЦФ с общей стоимостью от 1 308 791 97 евро. Около 6,8% пациентов имели побочные эффекты, что увеличивало стоимость лечения на 16,2%. Шесть из десяти неблагоприятных событий, которые наиболее обременили бюджет больниц, произошли в операционных, что соответственно увеличило затраты на 6,7% [26].

Проспективное исследование, проведенное в период с августа по ноябрь 1999 года и в период с января по май 2000 года, выявило 1800 ошибок, допущенных у 1663 пациентов. Количество обращений за медицинской помощью по причинам, связанным с лекарствами (вероятным и возмож-

ным), составило 215 (11,9%). Из этих обращений 108 (50,2%) были по поводу побочных реакций, 100 (46,5%) – отсутствия эффективности терапии в связи с неадекватной дозой и 7 (3,3%) – интоксикации. В соответствии с (модифицированными) критериями Шумока (Schumock) и Торнтон (Tornton), 68,4% проблем, связанных с лекарствами, считаются предотвратимыми [47].

График дозирования ЦФ разработан с учетом наиболее частых побочных реакций, стратегии назначения при почечной дисфункции и последовательности применения в периоде до химиотерапии, введения ЦФ и после химиотерапии, включая дозы всех сопутствующих препаратов, их введение и время инфузии.

Основные стратегии по предотвращению побочных реакций ЦФ включили лечение геморрагического цистита, тошноты и рвоты [18]. Введение этих препаратов соответствует обоснованной полипрагмазии, когда назначение лекарственного средства выполняют для коррекции побочного действия другого препарата [48].

Были предложены несколько стратегий по уменьшению частоты геморрагического цистита, включая увеличение гидратации и назначение месны и фуросемида [28, 29]. В случае поражения

почек тяжелой степени предпочтительным является назначение месны вместо гидратации в связи с необходимостью ограничивать потребление жидкости у таких пациентов [20, 29].

С целью предотвращения геморрагического цистита месна назначается в дозе, эквивалентной 60% от дозы ЦФ, и делится на три введения: 20% за 15 мин до введения ЦФ, 20% непосредственно после введения ЦФ и 20% через 4 или 8 ч после введения ЦФ [28]. Месна уменьшает депозицию акролеина (метаболита ЦФ) в мочевом пузыре, предотвращая таким образом развитие геморрагического цистита и рака мочевого пузыря [18].

С целью уменьшения экспозиции акролеина в мочевыводящем тракте пациент должен быть хорошо гидратирован до, во время и после введения ЦФ. Таким образом, за 60 мин до введения ЦФ пациент должен получить через венозный доступ около 1 л кристаллоидного раствора (натрия хлорид 0,9%) в течение 1 ч [51].

Сам ЦФ может быть введен в любое время. В свою очередь, инфузия месны зависит от введения ЦФ [28]. Месна может быть назначена перорально или парентерально (подкожно и внутривенно) [28].

Пероральное введение месны имеет как преимущество в виде удобного дозирования, так и некоторые недостатки, например, более частые тошноту и рвоту [49, 50]. Другой фактор, ограничивающий пероральное применение этого препарата, – более низкая биодоступность по сравнению с парентеральным путем в связи особенностями метаболизма, а также потенциальное снижение абсорбции в результате рвоты, вызванной ЦФ [31]. Принимая во внимание рациональность применения лекарственных средств как для пациента, так и для общества, пероральное введение месны все же имеет преимущество в виде более ощутимого снижения стоимости госпитализации и трудовых затрат среднего медперсонала [51]. В этом контексте существует еще один возможный недостаток в виде отсутствия у пациента приверженности к лечению, в результате чего у врача нет полной уверенности в адекватности принятой пациентом перорально дозы месны [52].

Преимущество введения месны внутривенно в том, что вещество не всасывается в желудочно-кишечном тракте и начинает действовать быстрее по сравнению с пероральным путем [22, 23, 53]. Недостатком парентерального введения являются повышенный риск контаминации, ошибки в назначении, меньшее удобство в дозировании и увеличение продолжительности госпитализации [23, 53].

Однако применение месны с целью предотвращения геморрагического цистита у пациентов, получающих ЦФ в терапевтических дозах для лечения ревматических заболеваний, является спорным; так, месна может быть заменена соответствующим объемом гидратации в объеме около 6 л/сут в сочетании с диуретиками или гидратацией в объеме из расчета 3 л/м²/сут [54].

Фуросемид вводится после завершения инфузии ЦФ в дозе 20 мг с целью стимуляции диуреза, который в синергизме с месной уменьшает экспозицию акролеина в уротелии [55]. Максимальная концентрация фуросемида является 10 мг/мл болюсно с достижением терапевтической концентрации 10 мг/мл/мин [55]. Вторая доза месны (20% от дозы ЦФ) вводится в интервале между 15 и 30 мин после введения ЦФ [28].

Рвота и тошнота считаются частыми побочными реакциями химиотерапии, как и в случае лечения ЦФ [31], который включен во многие химиотерапевтические режимы. Тошнота, вызванная введением исключительно ЦФ (отдельно от других препаратов терапевтической схемы), классифицируется как поздняя [56]. Таким образом, ондансетрон не требуется для предотвращения этого побочного эффекта [56]. Снижение эффективности ЦФ является еще одной причиной, по которой применение ондансетрона нецелесообразно до ЦФ [57].

Данное снижение эффективности обусловлено тем, что ондансетрон является ингибитором CYP2B [58]. ЦФ – пролекарство, которое должно быть активировано CYP2B с последующим образованием 4-гидроксициклофосамида и алдофосамида. Эти метаболиты транспортируются в место действия, где они подвергаются спонтанному расщеплению с образованием иприта фосфорамида, дающего непосредственные фармакологические эффекты [58].

Кроме того, перед химиотерапией в качестве профилактики анафилактического шока и как противорвотное средство может быть добавлен дексаметазон [59]. Предпочтительно вводить дексаметазон таким образом, чтобы его пик совпал с пиком активности физиологических кортикостероидов, который обычно приходится на 8 ч утра и 16 ч вечера [58]. Пика концентрация дексаметазона в плазме достигает в течение 60 мин, а действие лекарства наступает через 30 мин [55, 60]. Таким образом, введение дексаметазона следует начинать утром за 30 мин до введения ЦФ, предпочтительно 7.30 утра [58].

В связи с тем, что рвота при применении ЦФ

является отсроченной [56], а также снижается эффективность ЦФ в случае назначения ондансетрона до введения ЦФ, ондансетрон (8 мг перорально [31, 61] через 6 и 14 или через 8 и 16 ч после химиотерапии в максимальной дозе 16 мг после химиотерапии, не превышая 32 мг/сут) является последним в ряду препаратов, используемых для профилактики рвоты, вызванной ЦФ [31].

Другие важные побочные реакции ЦФ включают в себя гематологическую токсичность [18], почечную дисфункцию [20], гипонатриемию [45, 62], неврологические нарушения [45], аменорею [18], раннюю менопаузу [46], выпадение волос [3], редко гепатотоксичность [3] и отсроченное развитие рака [18]. Доза ЦФ для лечения системной красной волчанки, в том числе при невропсихических и/или гематологических расстройствах, IV классе волчаночного нефрита и других тяжелых проявлениях системной красной волчанки, составляет 0,5–1 г/м² внутривенно ежемесячно [5, 62] с коррекцией дозы у пациентов с гематологической токсичностью и почечной недостаточностью [20, 63]. Гематологические побочные реакции ЦФ классифицируются как серьезные, так как они ассоциированы с высокой заболеваемостью [19, 64]. NADIR – минимальные показатели клинического анализа крови, допустимые для назначения следующего цикла химиотерапии [65]. Основные гематологические тесты включают оценку тромбоцитов, нейтрофилов и лейкоцитов. Нейтропения определяется как уменьшение абсолютного числа нейтрофилов меньше 1500 кл/мкл [65]. Основные причины нейтропении включают гематологические патологии, аутоиммунные заболевания, инфекции, побочные реакции лекарств, химиотерапию и лучевую терапию [65]. Тромбоцитопения характеризуется снижением количества тромбоцитов менее 100000/мм³ [65]. В случае снижения тромбоцитов меньше 81×10⁹/л в сочетании с лейкопенией лечение ЦФ должно быть прекращено до тех пор, пока тромбоциты не возрастут до 99×10⁹/л [65]. ЦФ, однако, может быть использован в лечении рефрактерной тромбоцитопенической пурпуры, как и других гематологических расстройств: тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии. Лейкопению [10] диагностируют при снижении лейкоцитов менее 3500/мм³ [65].

Гепатотоксичность – побочная реакция ЦФ, развивающаяся обычно при введении больших доз [3]. Когда имеет место гепатотоксичность на фоне применения низких доз, реакцию рассматривают как редкое, но серьезное явление [19, 64].

Острая печеночная недостаточность, развившаяся спустя 24 ч после введения низкой дозы (200 мг) ЦФ, описана в клиническом случае у 48-летнего пациента китайского происхождения с прогрессирующим гломерулонефритом при гранулематозе Вегенера [3]. Диагноз гранулематоза с полиангиитом был установлен при выявлении патологических симптомов при осмотре и с-ANCA [3]. Пациент в качестве терапии получил высокие дозы метилпреднизолона, плазмаферез, гемодиализ и ЦФ в низкой дозе внутривенно [3]. Были исключены другие факторы, которые могли бы быть связаны с гепатотоксичностью, включая противогрибковые препараты, ВИЧ, гепатиты В и С [3]. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в день введения 200 мг ЦФ повысился с 41 до 336 ЕД/л с достижением пика на следующий день 566 ЕД/л [3]. Две недели спустя пациенту была введена очередная доза ЦФ (200 мг), и концентрация АЛТ достигла 1253 ЕД/л [3]. Биопсия печени была невозможна, поскольку пациент имел коагулопатию [3]. Другой лабораторный параметр, который должен контролироваться, – уровень натрия. Гипонатриемия является одним из электролитных нарушений, выявляемым в клинической практике [45]. Хотя во многих случаях гипонатриемия незначительна и малосимптомна, она считается клиническим значимым событием, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью. Неврологические симптомы гипонатриемии возникают при уровне натрия менее 125 ммоль/л [66]. Проявления гипонатриемии – нарушение центральной нервной системы, такие как судороги, а также стойкое повреждение центральной нервной системы и смерть [66]. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SIADH) был описан в клиническом случае и был связан с внутривенным введением ЦФ в дозе от 500–1000 мг/м² с последующим снижением концентрации сывороточного натрия менее 120 ммоль/л и развитием у пациента неврологических симптомов [62].

ЦФ также является кардиотоксичным. Эхокардиография, неинвазивный метод мониторинга функций сердечно-сосудистой системы, используется в качестве рутинного обследования у больных, получающих иммуносупрессию [36]. Другими неинвазивными применяемыми методами являются ЭКГ и 24-часовое холтеровское мониторирование [36]. Инвазивные методы, такие как скинтиграфия, магнитно-резонансная томография и биопсия сердца, могут быть использованы

в случае побочных реакций, классифицируемых как серьезные [36].

Другие побочные реакции ЦФ включают аменорею, менопаузу и поздний рак, например, аденокарциному пищевода, легких и мочевого пузыря [18, 46]. ЦФ вводили в дозе 750–1000 мг/м² женщинам в возрасте до 51 лет в многоцентровом исследовании LUMINA (*Lupus in minorities, nature versus nurture*) [46]. Были выявлены снижение функции и недостаточность половых желез в виде аменореи в течение более шести месяцев у женщин, не переносивших гистерэктомию [46]. ЦФ был также связан с тератогенностью [18].

Коррекция дозы ЦФ при почечной дисфункции проводится только в тяжелых случаях, когда клиренс креатинина менее 10 мл/мин. Режим лечения ЦФ должен быть модифицирован в виде редукции дозы на 25% и дополнительного введения 50% дозы после диализа [34].

Разведение препарата при рутинном применении ЦФ выполняли с целью поддержания максимально возможной концентрации лекарственного средства в неионизированной форме [58]. Оценивали два параметра: совместимость лекарственного средства и разбавителя (изотон. р-р, раствор декстрозы или Рингера) и время стабильности препарата в последнем. Предпочтение было отдано веществам, определяющим более длительную стабильность ЦФ, а значит, более эффективное лечение [33].

Данные о совместимости и стабильности препарата с одним разбавителем и его предпочтительное использование позволяют облегчить работу среднего медицинского персонала и предотвратить фармакологические взаимодействия, которые могли вызывать ионизацию ЦФ и снижение его эффективности [67].

Еще один важный аспект при лечении ЦФ – объяснение пациенту цели лечения. Исследование, выполненное в Натале (северный город Бразилии) в группе 40 пациенток с системной красной волчанкой в госпитале Onofre, показало, что пациентки, которые правильно понимали процесс лечения и саму природу болезни, были более привержены лечению. Пациентки были достаточно информированы о возможных побочных эффектах и лечебно-профилактических мероприятиях, направленных на их минимизацию [68].

Публикации о неблагоприятных событиях являются важными для мониторинга безопасности лекарственных средств после разрешения их выпуска для продажи органами здравоохранения в каждой стране [69]. Этот обзор, посвященный

ЦФ, предназначен для стандартизации применения ЦФ специалистами и минимизации неблагоприятных последствий, так называемых побочных реакций лекарственного вещества [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режим введения ЦФ был разработан с целью увеличения площади под кривой (AUC) для ЦФ и достижения необходимого качества лечения, направленного на минимизацию частоты побочных реакций, которые, если не будут предотвращены вовремя, повлекут за собой вред для пациента, например, в виде учащения рвоты или депозиции акролеина в мочевом пузыре. Ведение побочных реакций в отношении изменения лабораторных тестов описано в виде руководства по их своевременному выполнению у пациента. Даже редкие побочные реакции были выделены, так как они могут привести к высокой заболеваемости. Поскольку рациональное использование ЦФ повышает безопасность лечения и снижает затраты, связанные с назначением этого химиопрепарата, избегание ошибок в назначении ЦФ должно являться основной целью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Burkard ME, Wisinski KB, Njaju UO et al. Feasibility of 4 cycles of docetaxel and cyclophosphamide every 14 days as an adjuvant regimen for breast cancer: a Wisconsin Oncology Network study. *Clin Breast Cancer* 2014; 14: 205–211
2. Huang BT, Tan Y, Zhao WH et al. How to determine bortezomib-based regimen for elderly patients with multiple myeloma: PAD versus CBd, an observational study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 303–309
3. Subramaniam SR, Cader RA, Mohd R et al. Low-dose cyclophosphamide-induced acute hepatotoxicity. *Am J Case Rep* 2013; 14: 345–349
4. Mulyangango EM, Le Roux-Villet C, Doan S et al. Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 2013; 168: 381–390
5. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 152–174
6. Rosa Neto NS, Goldenstein-Schainberg C. Dermatomiocite juvenil: revisão e atualização em patogênese e tratamento. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(3): 299–312
7. Broad K, Pope JE. The efficacy of treatment for systemic sclerosis interstitial lung disease: results from a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2010; 16: RA 187–190
8. Appenzeller S, Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Crise renal como manifestação inicial de esclerose sistêmica sine scleroderma. *Rev Bras Reumatol* 2004; 44: 87–89
9. Chu H, Wu LH, Song D et al. Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus* 2014; 23: 20–30
10. Campos LM, Spadoni MS, Michelin CM et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura at presentation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53: 120–126
11. Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I et al. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Intern Med* 2013; 52: 969–972

12. Hobbs DJ, Barletta GM, Rajpal JS et al. Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis – a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 457–463
13. Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatric Rheumatol Online J* 2014; 12: 3
14. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B et al. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001157
15. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis – identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 2045–2049
16. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: current issues. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 795–798
17. Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1073–1082
18. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ et al. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med* 2011; 124: 459–467
19. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry and investigators: safety reporting requirements for INDs and BA/BE Studies. MD: Silver Spring; 2012. p. 29. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM227351.pdf> [accessed 08.08.14]
20. Lotan E, Leader A, Lishner M et al. Unrecognized renal insufficiency and chemotherapy associated adverse effects among breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 991–995
21. Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P et al. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer* 2011; 117: 2219–2227
22. Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia: procedimentos clínicos e uso de medicamentos nas principais situações da prática odontológica. São Paulo: Artes Médicas; 1998
23. Fuchs FD, Wannamacher L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992
24. Wannamacher L. Erros: evitar o evitável. Uso racional de medicamentos: tema selecionados, vol. 2; 2005. p. 1–6. Available at: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1284734732novo_erro_medico.pdf [accessed 08.08.14]
25. Melo LR, Pedreira MLG. Erros de medicação em pediatria: análise da documentação de enfermagem no prontuário do paciente. *Rev Bras Enferm* 2005; 58: 180–185
26. Allué N, Chiarello P, Bernal Delgado E et al. Impacto económico de los eventos adversos en los hospitales españoles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. *Gac Sanit* 2014; 28: 48–54
27. Medeiros EFF, Moraes CF, Karnikowski M et al. Intervenção interdisciplinar enquanto estratégia para o Uso Racional de Medicamentos em idosos. *Ciênc Saúde Coletiva* 2011; 16: 3139–3149
28. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. Update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2895–2903
29. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ et al. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2016–2020
30. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT₃ receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 1990; 61: 56–60
31. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 1143–1150
32. Turner N, Stewart J, Barnett F, White S. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion secondary to carboplatin after docetaxel-carboplatin-trastuzumab combination for early stage HER-2 positive breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012; 8: e9–11
33. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 17th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2013
34. Haubitz M, Bohnstengel F, Brunkhorst R et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1495–1501
35. Mardegan LC, Soledade C, Sachetto Z et al. Síndrome de Churg Strauss: umavascularite rara. *Rev Bras Reumatol* 2004; 44: 179–184
36. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 468–472
37. Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 636–639
38. Calixto-Lima L, Martins de Andrade E, Gomes AP et al. Dietetic management in gastrointestinal complications from antimalignant chemotherapy. *Nutr Hosp* 2012; 27: 65–75
39. Zahn KL, Wong G, Bedrick EJ et al. Relationship of protein and calorie intake to the severity of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. *Head Neck* 2012; 34: 655–662
40. Milman N. Anemia – still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol* 2011; 90: 369–377
41. McDermid JM, Lönnnerdal B. *Iron Adv Nutr* 2012; 3: 532–533
42. Centro de Oncologia Unimed Birigui. Cuidados com o paciente em quimioterapia. Available at: http://www.unimedbirigui.net.br/oncologia/downloads/manual_cuidados_com_o_paciente_em_quimioterapia.pdf [accessed 08.08.14]
43. Mota DM, Silva MG, Sudo EC, Ortún V. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Ciênc Saúde Coletiva* 2008; 13 Suppl.: 589–601
44. Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio). Rio de Janeiro: Manual do paciente em quimioterapia; 2006. Available at: <http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/Manuais/quimioterapia.pdf> [accessed 08.08.14]
45. Bruining DM, van Roon EN, de Graaf H, Hoogendoorn M. Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatraemia. *Neth J Med* 2011; 69: 192–195
46. González LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS et al. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus* 2009; 18: 184–186
47. Otero López MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 527–540
48. Medeiros-Souza P, Santos-Neto L, Kusano LTE, Pereira MG. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saúde Pública* 2007; 41: 1049–1053
49. Mesna. In: UpToDate Inc. [base de dados da Internet]. Waltham, (MA); 2013. Available at: <http://www.uptodate.com> [accessed 01.07.14]. Requer assinatura
50. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. Cleveland: Lexi-Comp Inc.; 1992
51. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232
52. Dewulf NL, Monteiro RA, Passos AD et al. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrintestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. *Rev Bras Ciênc Farm* 2006; 42: 575–584
53. Golan DE. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009
54. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 9–21

55. Mesna: Tampa (FL): Gold Standard; 2014. Available at: <http://www.clinicalpharmacology.com> [accessed 08.08.14]. Requer assinatura

56. Jeong SW, Cho JW, Hwang JS et al. The antiemetic effect of a novel tropisetron patch in anticancer agents-induced kaolin pica model using rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005; 20: 167–174

57. de Jonge ME, Huitema AD, van Dam SM et al. Effects of co-medicated drugs on cyclophosphamide bioactivation in human liver microsomes. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 331–336

58. Goodman L. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2001

59. Andrews PL, Sanger GJ. Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. *Eur Pharmacol* 2014; 722: 108–121

60. Dexamethasone. In: UpToDate Inc. [base de dados da Internet]. Waltham, (MA); 2013. Available at: <http://www.uptodate.com> [accessed 01.07.14]. Requer assinatura

61. Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC et al. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1–4

62. Gilbar PJ, Richmond J, Wood J, Sullivan A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by a single dose of oral cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2012; 46: e23

63. Abdul Rasool Hassan B, Yusoff ZB, Bin Othman S. Association of neutropenia onset and severity with chemotherapy regimens and schedules. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 1425–1428

64. Vieira FP, Redigueri CF, Redigueri CF. A regulamentação de medicamentos no Brasil. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 672

65. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532–543

66. Letmaier M, Painold A, Holl AK et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 739–748

67. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Renome 2010. 2a. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Série B. Textos Básicos de Saúde

68. Faria DA, Revoredo LS, Vilar MJ, Maia EM. Resilience and treatment adherence in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J* 2014; 8: 1–8, <http://dx.doi.org/10.2174/1874312920140127001>, eCollection 2014

69. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 581–587

Original article published in the journal «REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA» in the form of an open access article under the CC BY-NC-ND license. Agreement of authors for translation and publication of the article in Russian language received 15.02.2017.

Translation performed by: T.A. Bandedira, M.C. Храброва

Сведения об авторах:

Телес К.А.

Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, DF, 70910-900, Бразилиа, Бразилия; E-mail: kaian.teles@gmail.com
Kaian Amorim Teles

Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, DF, 70910-900, Brasília, DF, Brazil; E-mail: kaian.teles@gmail.com

Медейрос-Соуза П.

Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, DF, 70910-900, Бразилиа, Бразилия; E-mail: pmedeirosouza@uol.com.br

Patricia Medeiros-Souza

Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, DF, 70910-900, Brasília, DF, Brazil; E-mail: pmedeirosouza@uol.com.br

Лима Ф.А.К.

Университет г. Бразилиа (UnB), Университетская клиника г. Бразилиа, DF, 70840-901, Клиника ревматологии, Отделение коллагенозов, Бразилиа, Бразилия

Francisco Aires Correa Lima

Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), DF, 70840-901, Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Reumatologia, Ambulatório de Colagenoses, Brasília, DF, Brazil

де Араужу Б.Г.

Университетская клиника г. Бразилиа (UnB), 604/605, Asa Norte, DF, 70840-901, Бразилиа, Бразилия

Bruno Gedeon de Araújo

Affiliations: Hospital Universitário de Brasília (UnB), 604/605, Asa Norte, DF, 70840-901, Brasília, DF, Brazil

Лима Р.А.К.

Университет г. Бразилиа (UnB), Университетская клиника г. Бразилиа, Клиника ревматологии, DF, 70840-901, Бразилиа, Бразилия

Rodrigo Aires Correa Lima

Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Reumatologia, DF, 70840-901, Brasília, DF, Brazil

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.08.2017

Принята в печать: 21.12.2017

Article received: 01.08.2017

Accepted for publication: 21.12.2017