Фармакотерапия ревматических болезней

Классификация противоревматических препаратов

I. Симптом – модифицирующие препараты:

А. Нестероидные противовоспалительные препараты

Б. Глюкокортикостероидные гормоны

II. Болезнь - модифицирующие препараты:

А. Цитотоксические препараты

- **Метотрексат**
- **Азатиоприн**
- **Циклофосфан**
- **Циклоспорин А**

Б. Нецитотоксические препараты

- **Аминохинолиновые производные**
- **Препараты золота**
- **Сульфасалазин**

III. Болезнь – контролирующие препараты

НПВП

лекарственные препараты, обладающие противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим эффектами, а также гастротоксичностью и антитромботическим действием.

Механизм действия НПВП

1) ингибиция циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента синтеза физиологических (ЦОГ – 1) и провоспалительных (ЦОГ – 2) простагландинов;

Функциональная активность ЦОГ - 1

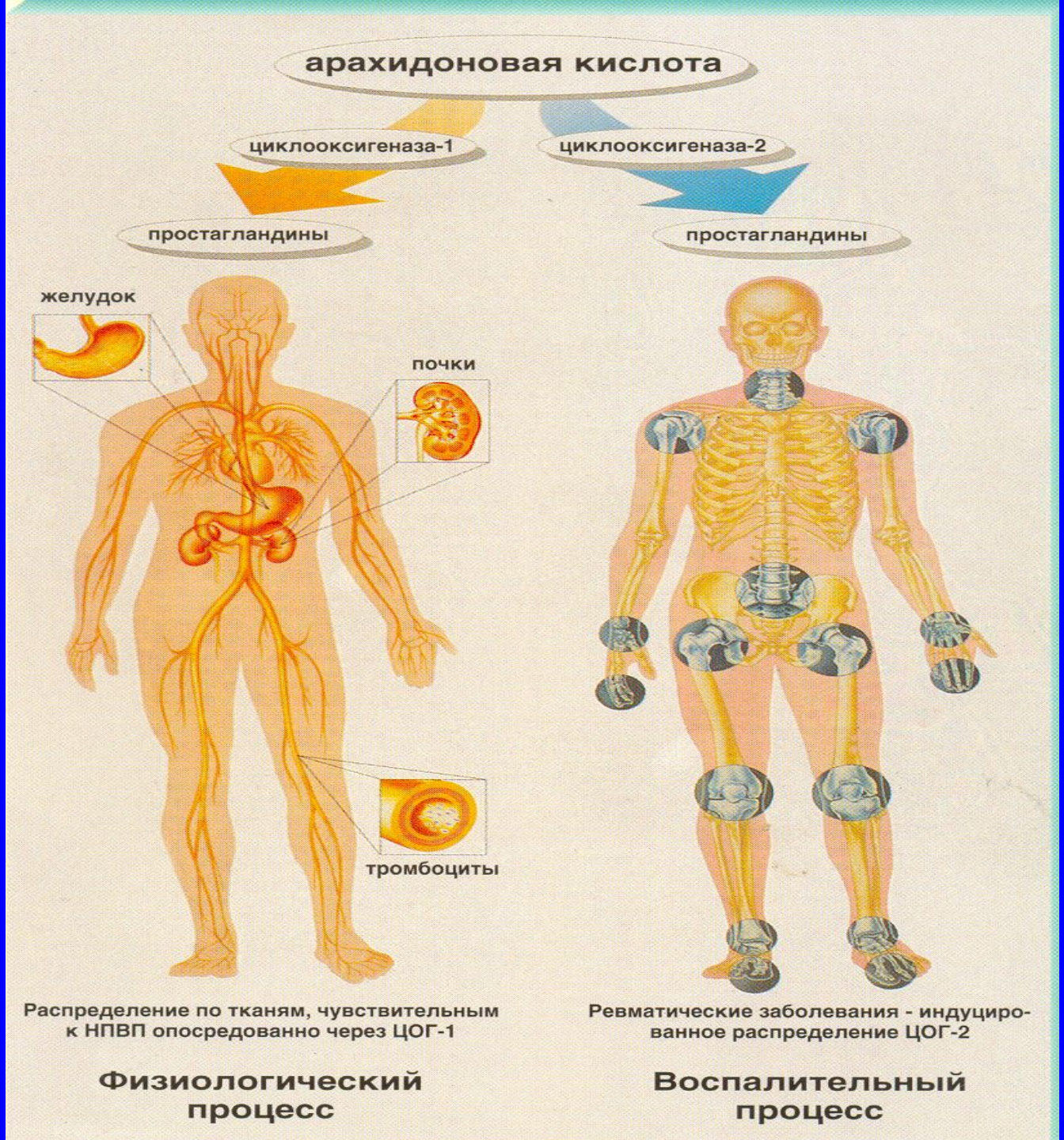
Синтез физиологических простагландинов:

- **Простациклин**
- **Тромбоксан А2**
- **Простагландин Е2**

Патогенетическое значение ЦОГ - 2

Синтез провоспалительных простагландинов:

- **воспаление**
- **боль**
- **лихорадка**
- **ангиогенез**
- **пролиферация синовиальной оболочки**


арахидоновая кислота
циклооксигеназа-1
циклооксигеназа-2
простагландины
простагландины
желудок
почки
тромбоциты
Распределение по тканям, чувствительным к НПВП опосредованно через ЦОГ-1
Ревматические заболевания - индуцированное распределение ЦОГ-2
Физиологический процесс
Воспалительный процесс

Патогенетическая классификация НПВП

1. ***Селективные ингибиторы ЦОГ –1***

   Низкие дозы аспирина

2. ***Неселективные ингибиторы ЦОГ***

   «Стандартные» НПВП

3. ***Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ – 2***

   Нимесулид

   Мелоксикам

4. ***Селективные ингибиторы ЦОГ – 2***

   Целекоксиб

   Рофекоксиб

5. ***Селективные ингибиторы ЦОГ – 3***

   Парацетамол

Принципы назначения НПВП

1) начало лечения при постановке диагноза,

2) лечение проводится длительно (до развития эффекта базисных препаратов и достижения ремиссии),

3) назначение в достаточных дозах,

4) оценка эффекта в течение двух недель,

5) критерии эффективности - клинические признаки (выраженность и длительность болей и скованности, локальные признаки воспаления, функциональная способность).

НПВП в педиатрии

НПВП	Суточная доза, мг/кг	Кратность приема
Диклофенак	2,5 – 3	3 – 4
Индометацин	2,5 – 3	3 – 4
Ибупрофен	30 – 40	3 – 4
Нимесулид	5	2 – 3
Напроксен	10 – 15	2 - 3

Побочные эффекты НПВП

1. **Желудочно – кишечные:**

   диспепсия, язвы, кровотечение, перфорация

2. **Кардио – ренальные**:

   артериальная гипертензия, периферические отеки

3. **Тромбоцитарные:**

   нарушение агрегации, повышение риска кровотечений

4. **Печеночные:**

   повреждение печеночных клеток

5. **Почечные:**

   снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит

Показания для системного назначения ГКС

1) наличие ярких системных проявлений,

2) высокая персистирующая активность,

3) недостаточный эффект от приема НПВП и внутрисуставного и/или внутривенного введения глюкокортикоидов.

Принципы системной терапии глюкортикостероидами - I

- Назначение по строгим показаниям
- Незамедлительное назначение при явных показаниях
- Назначение в оптимальной дозе
- Оптимальный срок применения (не превышать срок, необходимый для контроля активности болезни, в среднем 2 –3 недели)
- Применение глюкокортикоидов короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон)
- Назначение в ранние утренние часы
- Постепенное снижение

Принципы системной терапии глюкортикостероидами - II

Схема снижения дозы преднизолона:

1. **Постепенное снижение по ½ - ¼ таблетки каждые 5 – 10 дней до дозы 0,3 мг/кг**
2. **Снижение по альтернирующему методу: по ¼ таблетки каждые 2 недели только по четным или нечетным дням**
3. **Прием поддерживающей дозы 0.1 – 0,2 мг/кг в течение нескольких месяцев и лет**

Побочные эффекты ГКС

- остеопороз,
- усиление аппетита,
- прибавка веса,
- кушингоидный синдром,
- ухудшение заживления ран,
- повышение чувствительности к инфекциям,
- задержка роста,
- подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы,
- эрозивно-язвенное поражение ЖКТ,
- артериальная гипертензия,
- миопатия,
- психические расстройства (возбудимость, бессонница).

Метотрексат – «золотой стандарт» лечения ЮРА

1) один из самых эффективных стандартных БПВП;
2) может применяться в любой стадии РА;
3) самая высокая длительная переносимость;
4) простое дозирование;
5) хорошо известные и контролируемые токсические реакции;
6) несложный мониторинг;
7) низкая стоимость.

Дозирование метотрексата (1 раз в неделю)

Стартовая доза – 10 мг/кв.м

Эффективная доза – 12,5-15 мг/кв.м

Максимальная доза – 20 мг/кв.м

Пульс-терапия – 30 мг/кв.м 1 раз в квартал

Побочные эффекты:

1) эффекты, связанные с дефицитом фолатов (стоматит, депрессии кроветворения);
2) идиосинкразические реакции;
3) реакции, связанные с накоплением полиглютаминированных метаболитов (гепатотоксичность).

Лефлюномид (Арава)

1) ингибирование активности фермента лигидрооротатдегидрогеназы,

2) снижение синтеза пиримидинов, преимущественно в активированных Т-лимфоцитах.

Дозирование лефлюномида

Ударная доза - 100 мг в сутки в течение 3 дней

Поддерживающая доза 10-20 мг/сутки

Дети - 0,3-0,6 мг/кг.

Показания для назначения циклоспорина А

1) неэффективность метотрексата,
2) системный вариант,
3) олигоартикулярный вариант с поражением глаз.

Дозирование циклоспорина А

Стартовая доза - 3,0-3,5 мг/кг в 2 приема с интервалом 12 часов

При отсутствии эффекта в течение месяца доза постепенное увеличение дозы на 25 мг каждые 2 недели

Максимальная доза - 5 мг/кг

Мониторинг нефротоксичности

Исходная концентрация креатинина
Первые 3 месяца каждые 2 недели
После 6 месяцев: каждые 4-8 недель

Увеличение уровня креатинина на 30-50%: снижение дозы

Увеличение дозы креатинина >50%: снижение дозы в 2 раза

Сульфасалазин

Конъюгат 5 – аминосалициловой кислоты, обладающей противовоспательной активностью, и сульфапиридина, оказывающего противомикробное действие.

Эффекты сульфасалазина:

- противовоспалительный,
- иммуномодулирующий (ингибиция синтеза ФНО-α, хемотаксиса, пролиферации эпителиальных клеток_.

Схема применения сульфасалазин

Суточная доза - 30 – 40 мг/кг в 2 – 3 приема.

Стартовая доза - 250 мг/сутки

Постепенное увеличение дозы (по 125 мг каждые 5-7 дней) в течение 2 – 4 недель

Мониторинг: общий и биохимический анализы крови каждые 2 недели, затем каждые 3 месяца

Биологическая терапия

использование в терапевтических целях активных веществ, играющих существенную роль в естественном функционировании основных биологических систем организма – антител, цитокинов, клеточных рецепторов, их антагонистов и т.д

Инфликсимаб
антитела к фактору некроза опухоли
(«Ремикейд», Шеринг – Плау)

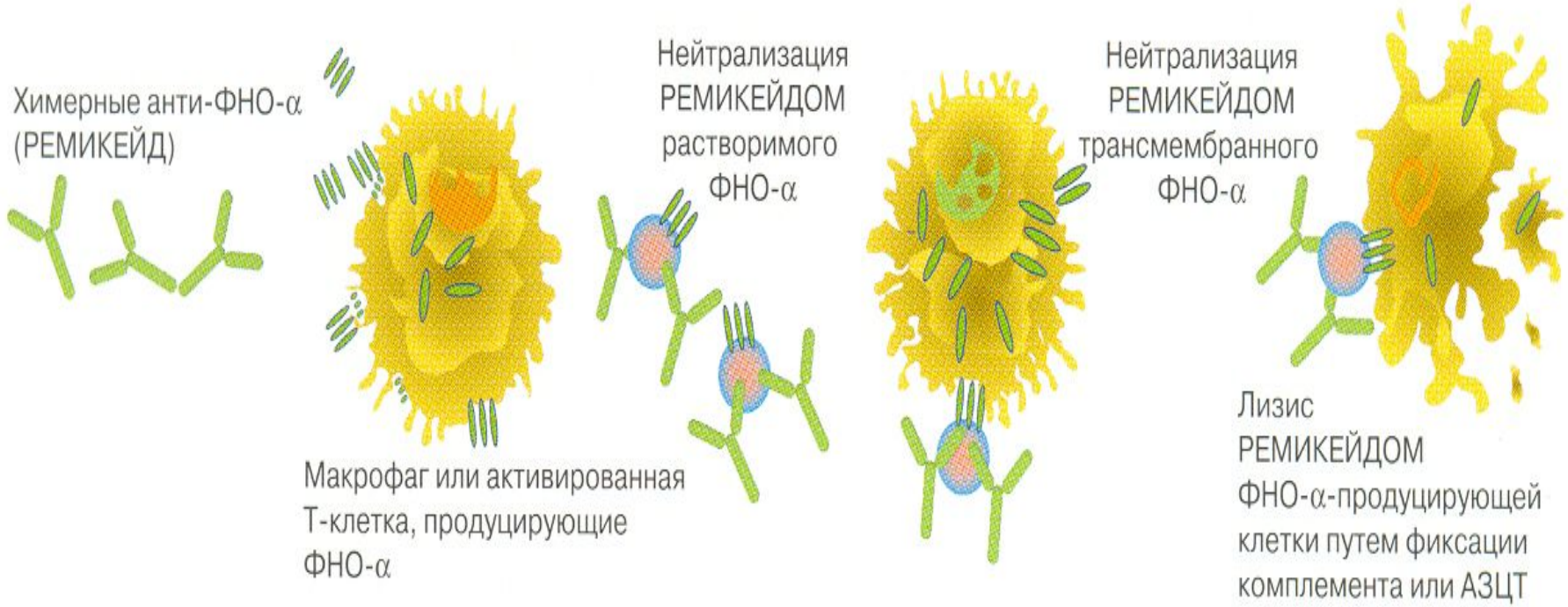


Рис. 5. Механизм нейтрализации ФНО-α антителами.
По Kalm J.L, *Clinical Perspectives in Gastroenterology*. 1998;1:67-72.

Методы биологической терапии

1. Нейтрализация ФНО-α с помощью моноклональных антител (инфликсимаб, адалимумаб) или растворимых рецепторов (этанерцепт).
2. Нейтрализация интерлейкина-1 (анакинра).
3. Анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб).
4. Торможение взаимодействия иммунокомпетентных клеток (абатацепт, алефасепт).
5. Торможение функции CD4+лимфоцитов.
6. Нейтрализация интерферона-γ (фонтолизумаб).
7. Нейтрализация интерлейкина-6 (тоцилизумаб).

Инфликсимаб («Ремикейд», Шеринг – Плау)

Схема применения:

Внутривенная инфузия в дозе 3 мг/кг в течение 2 часов.

Повторные введения через 2 и 6 недель после первой инфузии, затем каждые 8 недель

Инфликсимаб («Ремикейд», Шеринг – Плау)

Показания:

1. **Отсутствие эффекта («неприемлемая активность болезни») на лечение метотрексатом в максимально эффективной и переносимой дозе (20 мг/нед в течени 3 месяцев)**
2. **Противопоказания к назначению базисных противоревматических препаратов**

Показания для назначения ритуксимаба

1) активный (активность не менее умеренной) РА при неадекватном ответе (или непереносимости) на терапию ингибиторами ФНО;

2) при противопоказаниях к ингибиторам ФНО (особенно при лимфоме) и неадекватном ответе на терапию противоревматическими препаратами, модифицирующими заболевание.

Схема лечения ритуксимабом

Форма выпуска: стеклянные флаконы по 100 мг/10 мл и 500 мг/50 мл.

Доза 1000 мг внутривенно капельно медленно 2-кратно с интервалом 2 недели.

Перед инфузией (за 30 мин) внутривенно вводится 100 мг метилпреднизолона. Повторный курс возможен через 6-12 месяцев