

*Фармакотерапия
ревматических болезней*

Классификация противоревматических препаратов

I. Симптом – модифицирующие препараты:

A. Нестероидные противовоспалительные препараты

Б. Глюкокортикостероидные гормоны

II. Болезнь - модифицирующие препараты:

A. Цитотоксические препараты

Метотрексат

Азатиоприн

Циклофосфан

Циклоспорин А

Б. Нецитотоксические препараты

Аминохинолиновые производные

Препараты золота

Сульфасалазин

III. Болезнь – контролирующая препараты

НПВП

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

Механизм действия НПВП

**1) ингибция 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**

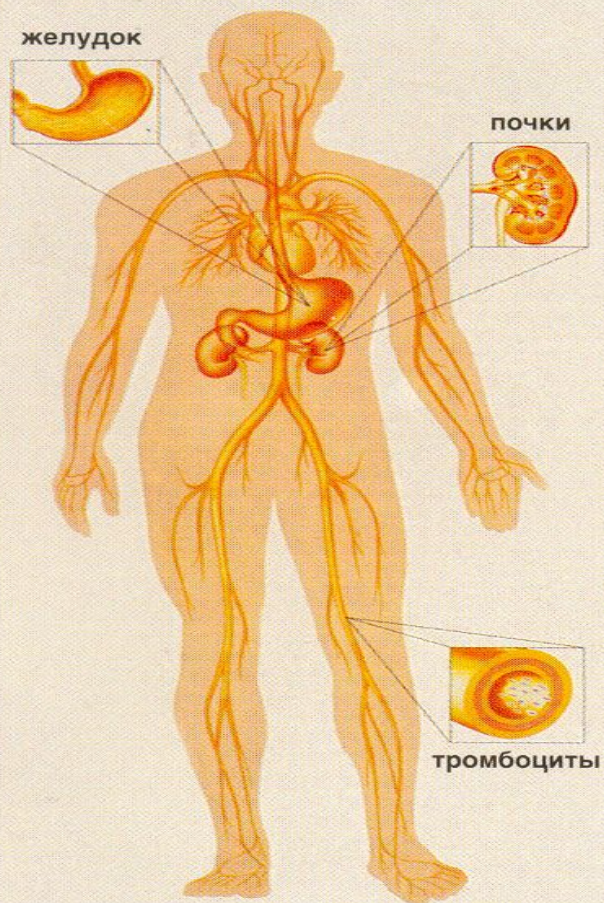
арахидоновая кислота

циклооксигеназа-1

циклооксигеназа-2

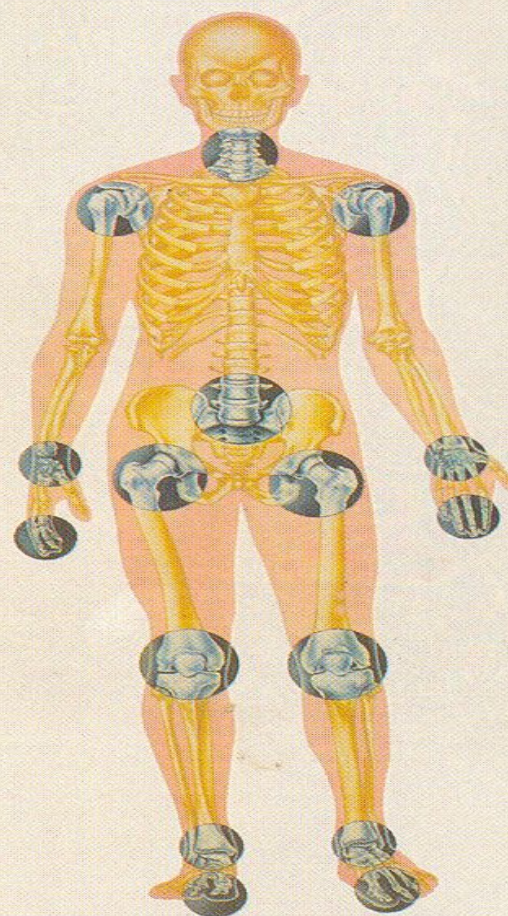
простагландины

простагландины



Распределение по тканям, чувствительным к НПВП опосредованно через ЦОГ-1

Физиологический процесс



Ревматические заболевания - индуцированное распределение ЦОГ-2

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 приема	Суточная доза, мг/кг	Кратность
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 глюкокортикостероидами - 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 глюкокортикостероидами - II

Схема снижения дозы преднизолона:

- 1. Постепенное снижение по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ таблетки каждые 5 – 10 дней до дозы 0,3 мг/кг**
- 2. Снижение по альтернирующему методу: по $\frac{1}{4}$ 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 полиглутаминированных 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 циклоsporина 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 противовоспалительной активностью, и сульфапиридина, оказывающего противомикробное действие.

Эффекты сульфасалазина:

- противовоспалительный,
- иммуномодулирующий (ингибирование 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)

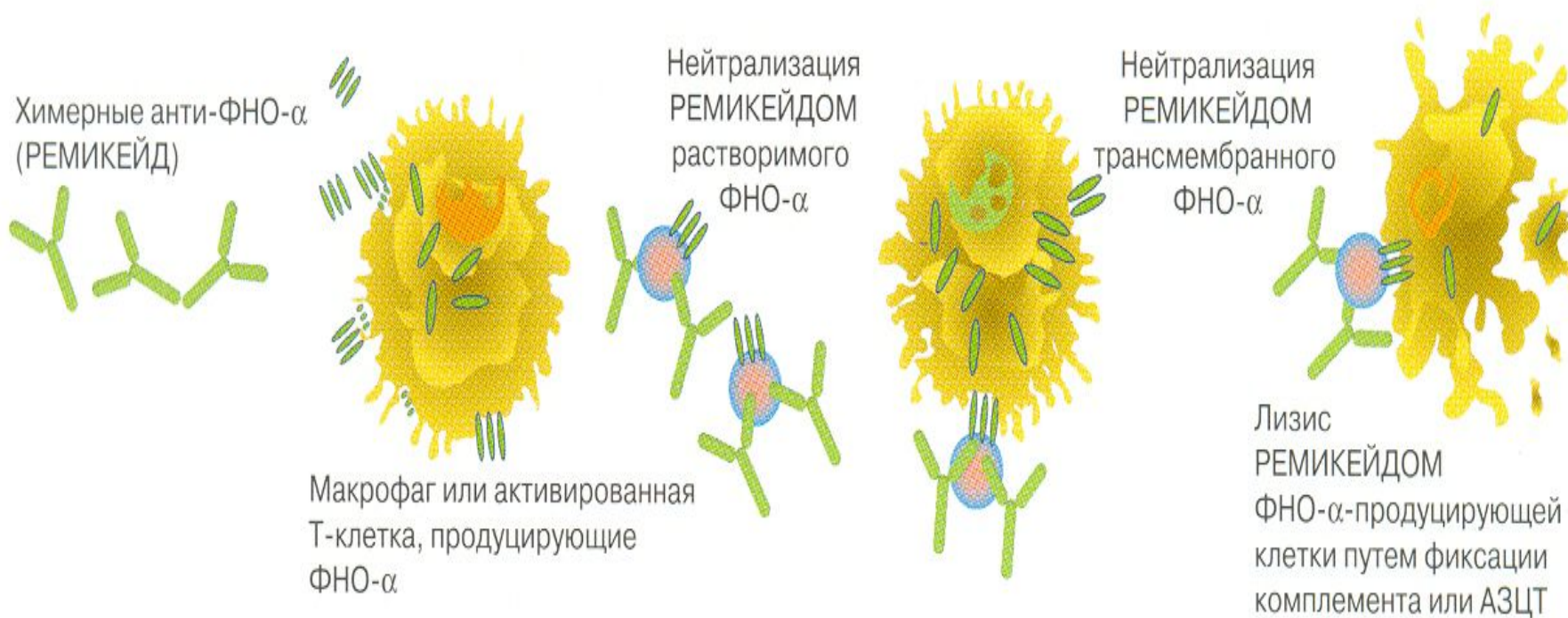


Рис. 5. Механизм нейтрализации ФНО- α антителами.

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