

Лекарственные препараты, применяемые в ревматологии



Группы лекарственных препаратов, наиболее часто применяемых в ревматологической практике

- НПВП
- ГКС
- Хондропротекторы
- Базисные препараты
- Генно-инженерные биологические препараты
- Гипоурикемические средства
- Миорелаксанты
- Остеотропные препараты



Нестероидные противовоспалительные препараты



Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – класс фармакологических агентов, терапевтическая активность которых связана с предотвращением развития или снижением активности воспаления

Показания к применению

Боли различного происхождения

Воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата

Лихорадочные состояния

НПВП – механизм действия

Основной механизм противовоспалительной активности НПВП связан с ингибцией (подавлением) фермента **ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ**, регулирующей биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин и тромбоксан

Изоферменты ЦОГ

```
graph TD; A[Изоферменты ЦОГ] --> B[ЦОГ-1: постоянно присутствует в тканях -«структурный» фермент, регулирующий физиологические эффекты ПГ]; A --> C[ЦОГ-2: в норме в большинстве тканей не обнаруживается, появляется на фоне воспаления]; B --> D[Неселективные НПВП]; C --> E[Селективные НПВП]; D --> F[Неселективные НПВП]; E --> G[Селективные НПВП];
```

ЦОГ-1: постоянно присутствует в тканях -«структурный» фермент, регулирующий физиологические эффекты ПГ

ЦОГ-2: в норме в большинстве тканей не обнаруживается, появляется на фоне воспаления

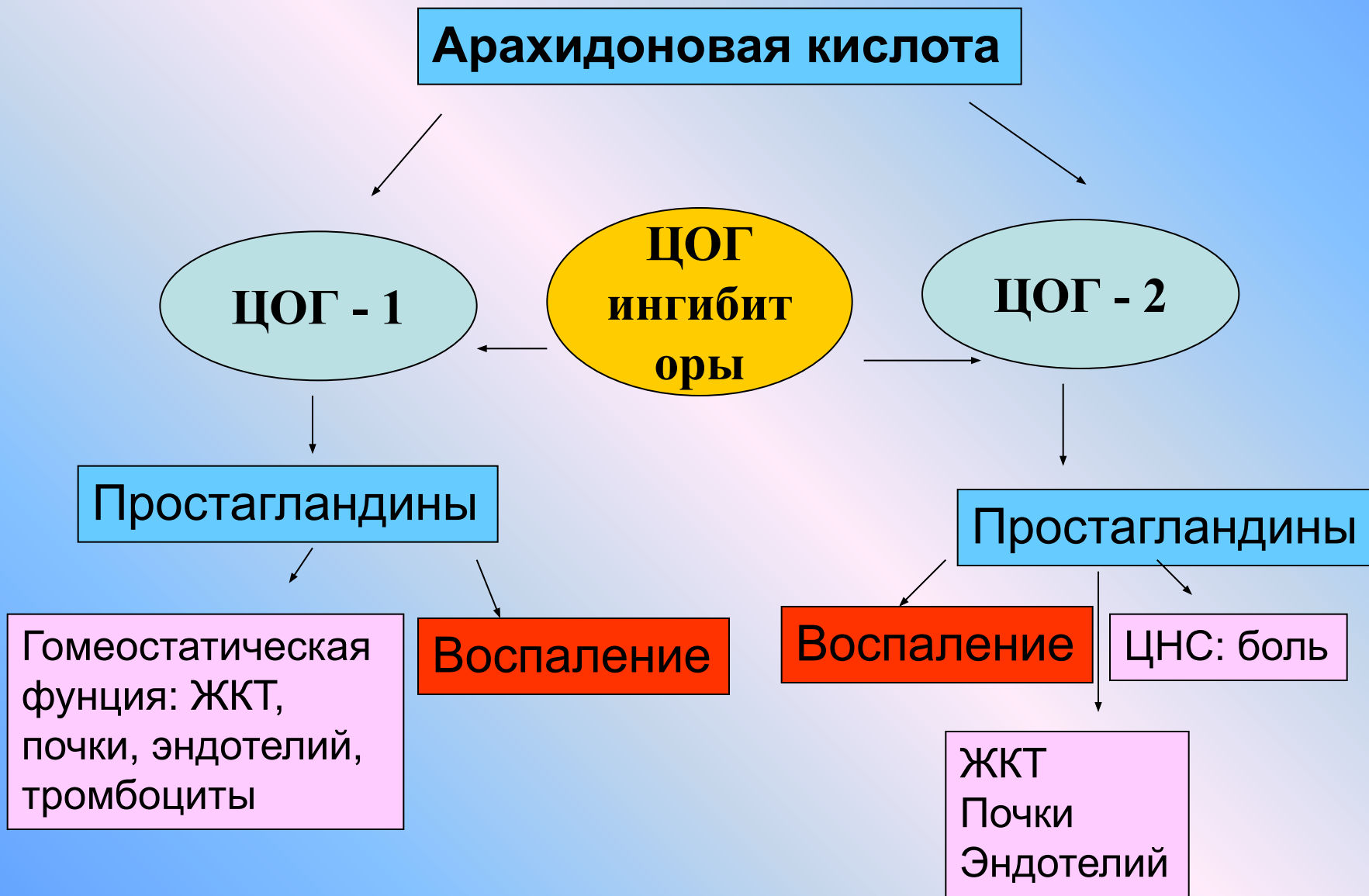
**Неселективные
НПВП**

**Селективные
НПВП**

Классификация современных ненаркотических анальгетиков

- Неселективные ингибиторы ЦОГ → НПВП – диклофенак, индометацин, ибупрофен, пироксикам
- Селективные ингибиторы ЦОГ-2 → Коксибы, мелоксикам, Нимесулид, этодалак
- Селективные ингибиторы ЦОГ-3 → Ацетамифен, метамезол
- Селективные ингибиторы ЦОГ-1 → Низкие дозы аспирина

НПВП – механизм действия



Лекарственные средства	Рекомендуемые дозы
Препараты с коротким $T_{1/2}$ (< 6 ч)	
Ацетилсалициловая кислота	2400–6000 мг/сут в 4–5 приемов (применяется крайне редко)
Диклофенак	75–150 мг/сут в 2 приема
Ибупрофен	1200–3200 мг/сут в 4 приема (макс. 3200 мг)
Индометацин	75–150 мг/сут в 3–4 приема
Кетопрофен	100–300 мг/сут в 2 приема
Нимесулид*	200–400 мг/сут в 2 приема
Флурбипрофен	200–300 мг/сут в 2–3 приема
Этодолак	600–1200 мг/сут в 3–4 приема
Целекоксиб*	200–400 мг/сут в 2 приема
Препараты с длительным $T_{1/2}$ (> 6 ч)	
Дифлунисал	500–1500 мг/сут в 2 приема
Мелоксикам*	7,5–15 мг/сут в 1 прием
Набуметон	1000 мг мг/сут в 2 (макс. 1500 мг)
Напроксен	1000 мг/сут в 2 приема
Пироксикам	10–20 мг/сут в 1 прием
Ацеклофенак	200 мг в 2 приема
Лорноксикам	8–16 мг в 2 приема

* Препараты, относящиеся к категории ингибиторов ЦОГ-2.

ЦОГ 1

Регуляция синтеза ПГ, принимающих участие в нормальных физиологических клеточных реакциях

ПГЕ 1 и ПГЕ 2

```
graph TD; A[Регуляция синтеза ПГ, принимающих участие в нормальных физиологических клеточных реакциях] --> B[ПГЕ 1 и ПГЕ 2]; B --> C[Регуляция синтеза тромбоксана А]; B --> D[Протективное действие на слизистую оболочку желудка]; B --> E[Регуляция клубочковой фильтрации, секреции ренина и водно-электролитного баланса];
```

Регуляция синтеза тромбоксана А

Протективное действие на слизистую оболочку желудка

Регуляция клубочковой фильтрации, секреции ренина и водно-электролитного баланса

Побочные эффекты НПВП: Гастроудоденальные осложнения

Неселективные НПВП

Блокада ЦОГ-1

**ПГЕ2 - Регуляция
выработки
соляной кислоты и
пепсина**

Блокада синтеза простагландина E2

Снижение защитного потенциала
слизистой оболочки желудка (снижение
выработки бикарбонатов, изменение
свойств поверхностной слизи)

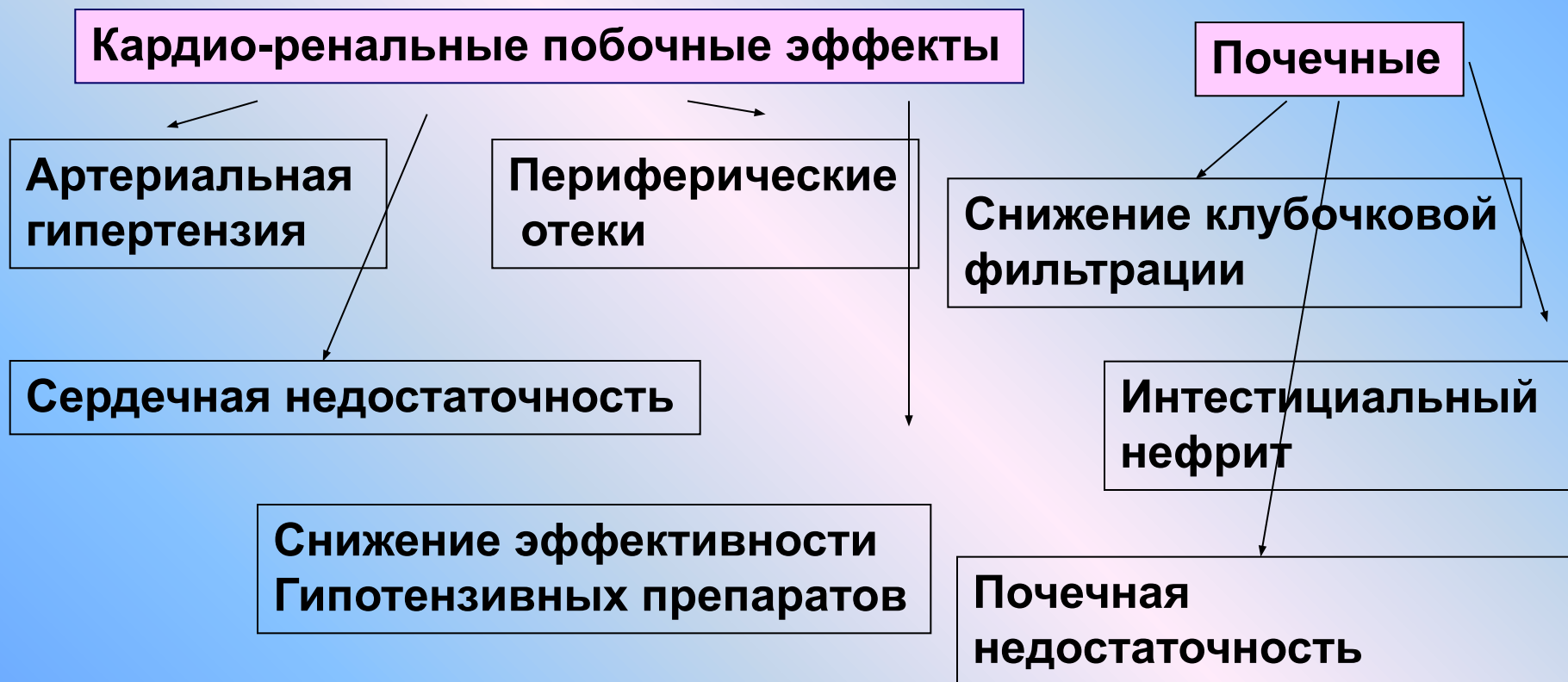
Гастро-эзофагальный
рефлюкс (ГЭР) : изжога,
отрыжка, дисфагия

НПВП – гастропатия:
язвенно-эрозивное поражение
слизистой оболочки желудка

**Селективные и неселективные
НПВП (контактное д-е)**

Неязвенная диспепсия:

Побочные эффекты НПВП:

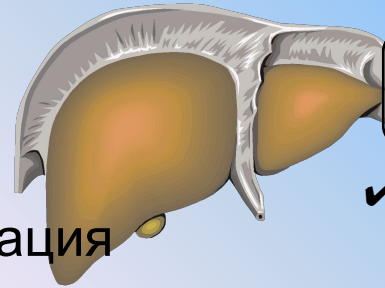


Побочные эффекты НПВП



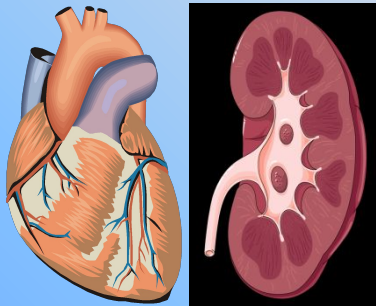
Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток

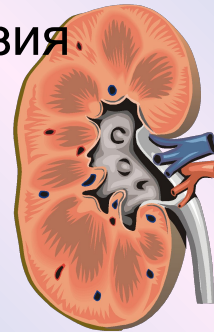


Кардио-ренальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки

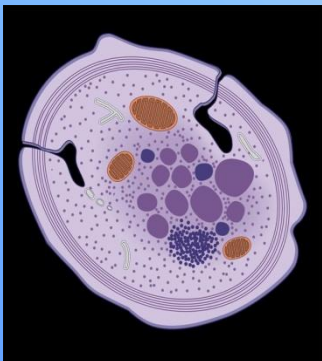
Почечные

- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит



Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения



ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ НПВП ПРИ РАЗВИТИИ ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЖКТ

- При обнаружении язвенного поражения ЖКТ следует решить вопрос о возможности прерывания лечения НПВП.
- При необходимости перейти на прием «простых» анальгетиков (парацетамол).
- При невозможности прервать лечение необходимо:
 - Максимально уменьшить среднюю суточную дозу НПВП;
 - Перейти на более безопасное ЛС (селективные ингибиторы ЦОГ -2 или артротек комбинация диклофенака и мизопростола).

Кардиоваскулярный риск
ИБС, инсульт, аортокоронарное шунтирование

Нет

Есть

ЖКТ-риск

Возраст, язвенный анамнез, коморбидность, прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов, персистенция *H. pylori*

Есть

Нет

Неселективные НПВП
Гастропротекция не требуется

**Селективные НПВП или
Неселективные НПВП + ИПП**

ИПП не снижают риска
кишечных кровотечений.

У лиц, впервые начинающих
принимать НПВП, целесообразна
эрадикация
H. pylori

**Неселективные НПВП +
ацетилсалициловая кислота**

При необходимости ИПП.
Не назначать индометацин и
ибупрофен

**Неселективные НПВП +
ацетилсалициловая кислота
(или клопидогрель) + ИПП
или**

**Целекоксиб + ацетилсалициловая
кислота + ИПП**

Целекоксиб, в отличие от
неселективных НПВП, не вызывают
кишечных кровотечений



Хондропротекторы

SYSADOA: хондроитин
сульфат, глюкозамин
сульфат

- Симптоматический эффект сравним с НПВП
- Позволяют снизить дозу НПВП
- Эффект сохраняется после окончания лечения
- Сочетаются с парацетамолом и НПВП
- Отсутствуют побочные эффекты
- Замедляют прогрессирование ?

Хондропротекторы

- **Мукополисахаридные препараты:**
 - *хондроитин сульфат* (хонсурид, структум, мукосат).
 - мукополисахарида моносульфат (артепарон)

Хондроксид - мазь. Мазь ежедневно от 2 до 4 раз в день, в количестве от 1 до 4 см в зависимости от величины сустава. Рекомендуемые разработчиками курсы лечения – 2 месяца, повторять 2-3 раза год).

- **Стимуляторы синтеза протеогликанов - глюкозамина моносульфат (дона).**

- *ДОНА* в суточной дозе 1500мг однократно per os .
- наиболее эффективен препарат у больных первичным ОА на более ранних стадиях болезни;
- при "продвинутом" ОА Дона оказывает существенное влияние на хронический синовит, уменьшение боли и увеличение двигательной активности.

- **Прочие:**

- гликозаминогликанпептидный комплекс, экстрагируемый из хрящей телят (румалон),
- гиалуронат натрия (АРТЗ)
- биологические добавки, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамин в различных сочетаниях (мультиабсорб, джоинт-фуэл, джоинт-флекс, инолтра).



Глюкокортикостероиды

- К препаратам быстрого противовоспалительного действия относят глюкокортикостероиды (ГК), эффект которых связан с ингибированием экспрессии молекул адгезии эпителиальными клетками, подавлением активности ЦОГ-2, экспрессии генов металлопротеиназ, транскрипции генов провоспалительных цитокинов.
- ГК способны снижать мембранную проницаемость, в том числе лизосомальных ферментов, что предупреждает выделение протеолитических ферментов. Все это направлено на подавление иммунного воспаления.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (ГКС)

- используют для системной (внутрь, парентерально) и локальной (интраартикулярно, периартикулярно, наружно) терапии.
- Дозы ГКС, мг/сут (в пересчете на преднизолон), следующие:
- Низкие менее 7,5 мг/сут;
- Средние 7,5-30 мг/сут;
- Высокие 30-100 мг/сут;
- Очень высокие более 100 мг/сут;
- Пульс терапия более 250 мг/сут.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ГКС

- является одним из наиболее эффективных методов фармакотерапии ревматических заболеваний.

Основные принципы:

- Только по строгим показаниям
- При наличии явных показаний назначать ГКС незамедлительно (не пытаться использовать более «мягкие» методы лечения)

- Отдавать предпочтение ГКС средней продолжительности действия в оптимальной дозе и на протяжении оптимального времени (не превышать срок, необходимый для контроля активности болезни)
- Проводить подбор дозы не эмпирически
- При необходимости длительного применения ГКС быстрее переходить на однократный прием всей дозы в утренние часы

Основные препараты и дозы

- · преднизолон – 10–20 мг
- · метилпреднизолон – 8–12 мг
- · триамсинолон – 12–16 мг
- · дексаметазон – 2–4 мг

Схема снижения дозировки преднизодона (А.П. Соловьева, 1980)

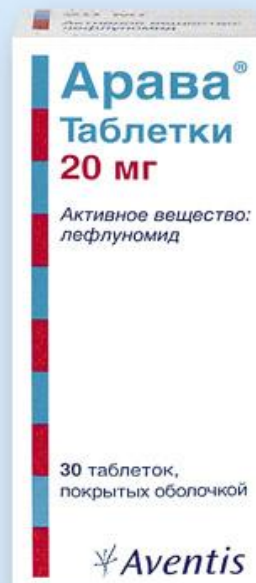
Исходная доза, мг	Снижение дозы, мг	Схема снижения	Сроки снижения, дни
80-60	50	По 0,5 таб. каждые 3 дня	36-12
50	40	0,25 таб. каждые 3 дня	24
40	30	0,25 таб. каждые 5 дней	40
30	20	0,25 таб. каждые 7 дней	56
20	15	0,25 таб. каждые 14 дней	56
15	10	0,25 таб. каждые 21 день	84

Таблица 1. Побочные эффекты глюкокортикоидной терапии [37]

Очень частые	Частые	Редкие
<ul style="list-style-type: none"> – Отрицательный кальциевый баланс, ведущий к остеопорозу – Усиление аппетита, тучность – Склонность к инфекциям – Подавление оси гипоталамус–гипофиз–надпочечник – Задержка роста у детей 	<ul style="list-style-type: none"> – Миопатия – Асептические некрозы – Артериальная гипертензия – Задержка натрия и жидкости – Гиперлипидемия – Психические расстройства (психоз, эйфория, депрессия) – Инсулинорезистентность, сахарный диабет – Задняя субкасулярная катаракта – Истончение и ломкость кожи, стрии, пурпура 	<ul style="list-style-type: none"> – Глаукома – Повышение внутричерепного давления – Язвенное поражение ЖКТ – Панкреатит – Гирсутизм – Паникулит – Вторичная аменорея – Импотенция – Гипокалиемический алкалоз – Гиперосмолярная некетоновая кома



Базисные препараты



Метотрексат (МТ)

- признан “золотым стандартом” базисной терапии
- ингибирует инфильтрацию и активацию В-клеток, макрофагов, нейтрофилов и др.,
- предупреждает развитие ангиогенеза,
- ингибирует пролиферацию синовиальных фибробластоподобных клеток,
- активацию хондроцитов и остеокластов,
- подавляет продукцию РФ,
- предупреждает активацию и выделение деградирующих хрящ и кость энзимов.
- Его назначение в начале суставного синдрома позволяет предупредить развитие эрозивного процесса.
- Механизм действия МТ связан с подавлением дегидрофолатредуктазы и других фолатзависимых ферментов, в результате происходит снижение синтеза ДНК, которое имеет место при назначении мегадоз МТ (100–1000 мг/м²) для курации онкологических заболеваний, где требуется подавить пролиферацию мутированных клеток.

Иммуносупрессивная терапия

- **Метотрексат** (от 7,5 до 25-30 мг/нед, лечение начинают с небольшой дозы, постепенно увеличивая; снижение дозы постепенное, под контролем клинических и лабораторных показателей)
- **Циклоспорин** (5мг/кг/сут, с последующим переводом на поддерживающую дозу 2-2,5 мг/кг/сут)
- **Азатиоприн** (2-3 мг/кг/сут; максимальный эффект развивается в среднем через 6-9 мес; эффективность меньше, чем при лечении метотрексатом; поддерживающая доза 50 мг/день)

Другие препараты:

- *Циклофосфамид* – используют только при резистентности к метотрексану и азатиоприну. У больных резистентным миозитом доза препарата в среднем – 2 мг/кг/сут
- *Хлорбутин* – применяется при резистентности к глюкокортикоидам, метотрексату и азатиоприну, в дозе 2-4 мг/сут
- Комбинации *метотрексата* (7,5-15 мг/нед) и *циклофосфамида* (25-50 мг/день); *метотрексата* (10 мг/нед) и *хлорбутина* (4-6 мг/день).
- *Гидроксихлорохин* в дозе 200 мг/сут – контроль кожных проявлений дерматомиозита; поддерживающая терапия в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов

Антифиброзные средства

Пеницилламин – стартовая доза 125-250 мг, максимальная 1000 мг. При наступлении эффекта (через 6-12 мес.) дозу снижают до поддерживающей (250-300 мг).

Препарат, доза	Дата утверждения	Побочные эффекты
Ауротиоглюкоза, 25–50 мг в неделю	1947	Дерматит, стоматит, протеинурия, тромбоцитопения
Гидроксихлорохин, 200–400 мг в день	1957	Изменение сетчатки
Д-пеницилламин, 125–750 мг в день	1977	Миастения гравис, синдром Гудпасчера
Азатиоприн, 50–150 мг в день	1981	СКВ-подобный синдром
Метотрексат, 5–25 мг в неделю	1987	Гепатит, цитопения, панкреатит, цирроз печени, легочный фиброз
Ауранофин, 3–9 мг в день	1988	Нефропатия, цитопения
Сульфасалазин, 1–3 г в день	1996	Цитопения, синдром Стивена – Джонсона
Циклоспорин А, 2,5–4 мг/кг в день	1997	Диспепсические расстройства
Лефлуноמיד, 20–10 мг в день	1998	Цитопения, почечная недостаточность, гипертензия, диарея, повышение трансаминаз, инфекция
Этанерцепт, по 25 мг 2 раза в неделю	1998	Аллопеция
Инфликсимаб (Ремикейд), 500–750 мг в месяц	1999	Инфекция

Таблица 2. Частота основных побочных эффектов цитотоксиков

Побочные эффекты	АЗА	ЦФ	ХЛ	МТХ
Лейкопения	++	++ – +++	++ – +++	+ – ++
Тромбоцитопения	+ – ++	+	++	+ – ++
Инфекционные осложнения	+	++	++	+ – ++
Желудочно–кишечная токсичность	++	++	+	++
Сыпь	+	++	++	+
Гепатотоксичность	+	0	0	+ – ++
Язвенный стоматит	0	0	0	++
Выпадение волос	0	+++	+ – ++	+ – ++
Азоспермия, аменорея	0	+++	++	?
Цистит	0	++	0	0
Тератогенность	0	+	+	+++
Новообразования	?	Возможно	Возможно	0
Пневмонит, легочный фиброз	±	±	±	±

Примечание: 0 – считаются отсутствующими; ± – могут встречаться, но редко; + – встречаются < чем у 5% больных; ++ – встречаются более чем у 5% больных, +++ – встречаются очень часто (> 30%)

Таблица 4. Токсичность иммуносупрессивных препаратов

Препарат	Влияние на мать	Влияние на плод	Кормление
Глюкокортикоиды	Преждевременное вскрытие околоплодного пузыря Артериальная гипертензия Повышение толерантности к глюкозе Остеопороз Остеонекроз	Несоответствие гестационному возрасту Гипоплазия надпочечников «Волчья пасть»* Мертворождение*	Проникают в молоко
Хлорамбуцил	Информация отсутствует	Несоответствие гестационному возрасту Аномалии развития скелета и почек	Противопоказан*
Циклофосфамид	Снижение фертильности у мужчин и женщин	Несоответствие гестационному возрасту Аномалии развития конечностей Аплазия коронарных артерий Развитие опухолей у потомства*	Противопоказан
Азатиоприн	Информация отсутствует	Снижение фертильности у потомства*	Противопоказан (данные противоречивы)
Метотрексат	Информация отсутствует	Эмбриотоксичен Аномалии развития скелета, лицевого черепа	Противопоказан (данные противоречивы)
Циклоспорин А	Нефротоксичность	Внутриутробная гибель Лимфопения	Противопоказан

Примечание: * – теоретический риск или единичные сообщения

Биологическая терапия



- В 1990-е годы в классификацию противоревматических средств предлагалось понятие **«болезнь - контролируемые препараты»**
- Термины **«биологическая терапия»** (БТ) в ревматологии начали применяться недавно (в России 1996г.)
 - Главными инструментами БТ являются специфические моноклональные антитела , направленных против конкретных клеток , цитокинов и рецепторов
 - 16 биологических препаратов, 70 проходили клинические испытания
 - Основные направления БТ: нейтрализация ФНОα
 - Блокирование интерлейкина-1 (анакинра)
 - Анти-В клеточная терапия ритуксимаб (Мабтера)
 - Блокирование интерлейкина – 6 тоцилизумаб (Актемра)

Все это делает В клетки перспективными «терапевтическими мишенями» при РА и других аутоиммунных ревматических заболеваниях изучения эффективности препарата ритуксимаб (Мабтера) – химерных моноклональных антител к CD 20 молекуле В клеток

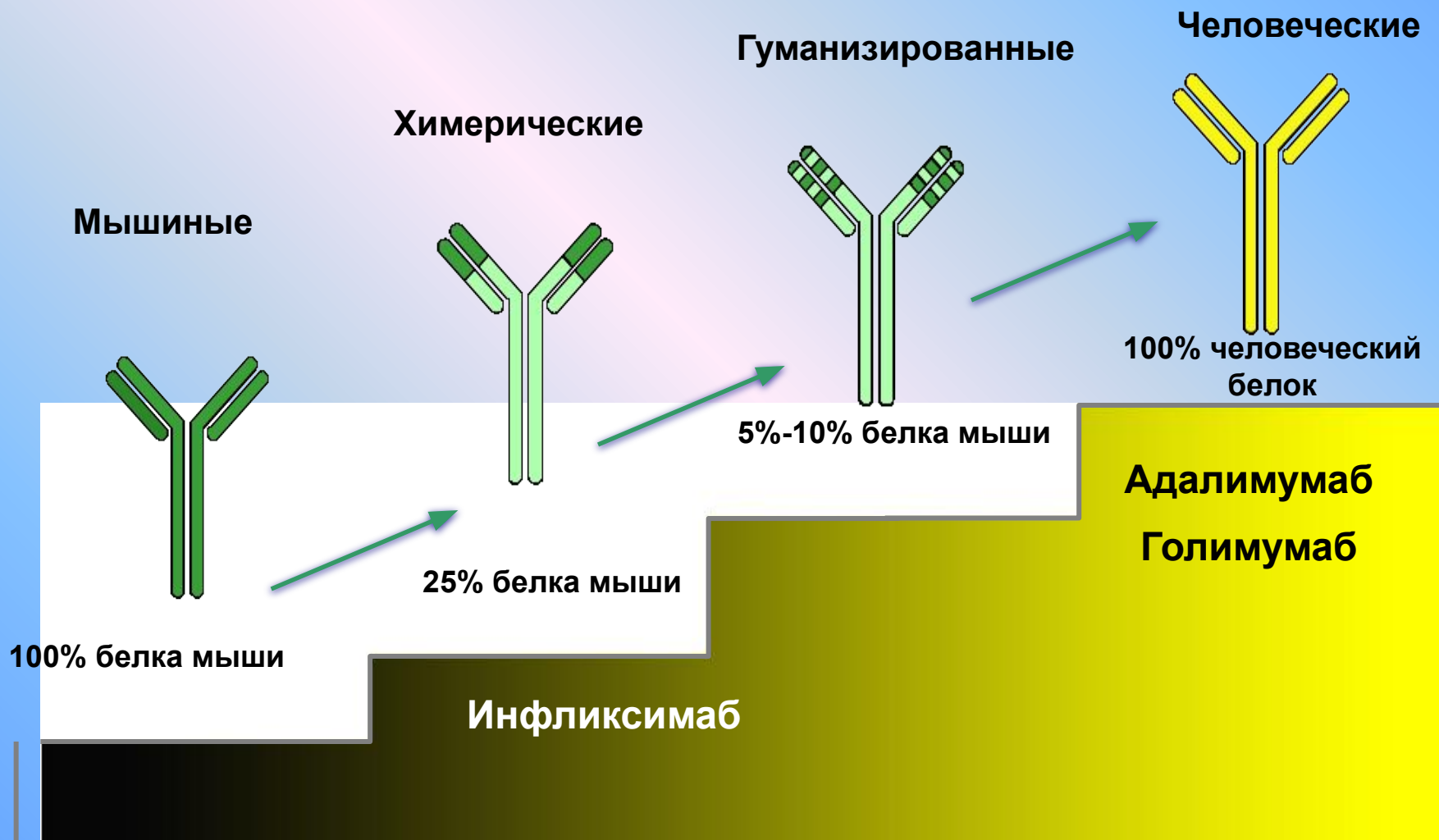
Мишени для воздействия БТ на механизмы патогенеза РА



Основные зарегистрированные в мире для лечения РА биологические препараты

<i>Мишень</i>	<i>Препараты</i>
ФНО-альфа	Инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерсепт
В-лимфоциты (CD20)	Ритуксимаб (Мабтера)
ИЛ-1	Анакинра
Костимуляция (CD80, CD86, CD28)	Абатасепт
ИЛ-6 (рецептор)	Тоцилизумаб

Моноклональные антитела к ФНО-α

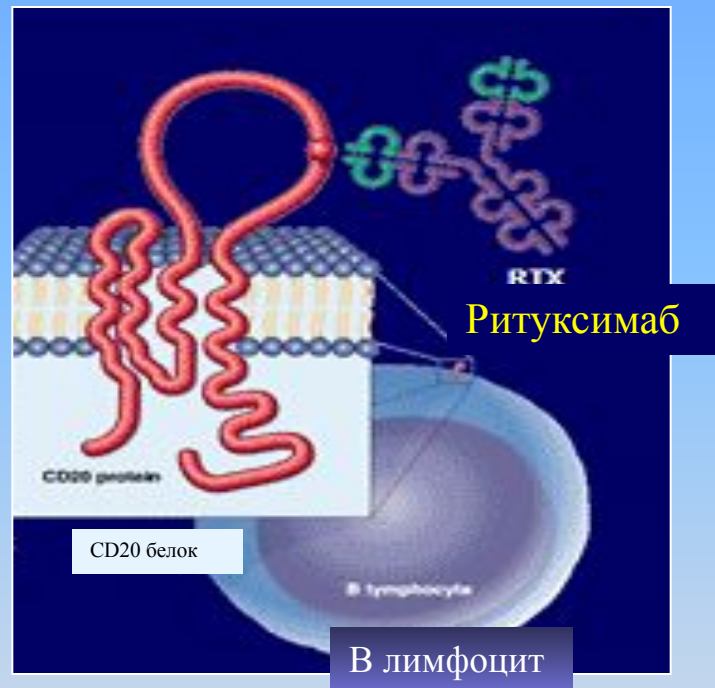


Развитие стандартов терапии ГИБП при РА в России

- 2005 г. – в стандарты включен инфликсимаб
- декабрь 2007-январь 2008 г. – предложения по включению в стандарты ритуксимаба
- 2009 г. – предложение по включению в стандарты адалимумаба и тоцилизумаба

МАБТЕРА (РИТУКСИМАБ)

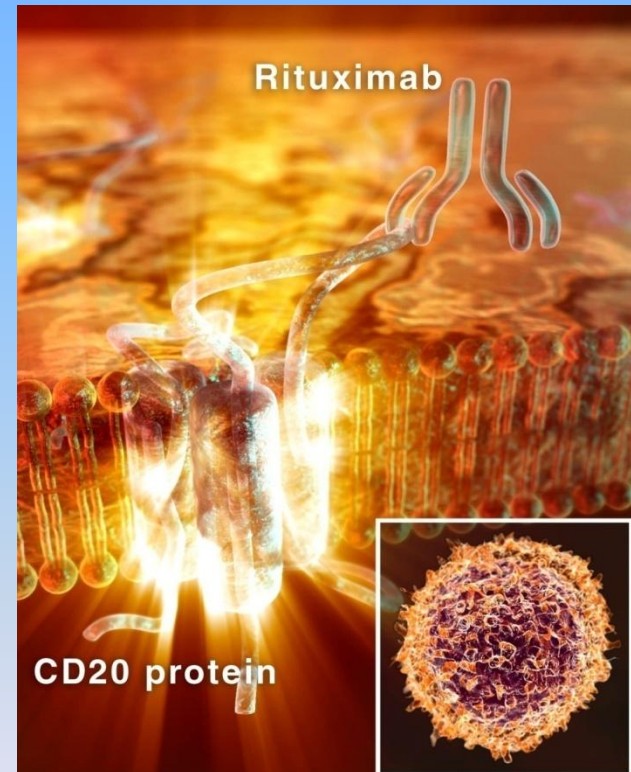
- Генно-инженерные химерные (мышь-человек) анти-CD20 моноклональные антитела
 - Вариабильные участки тяжелых и легких цепей иммуноглобулина мышинового происхождения
 - Константный участок каппа цепи IgG1 человека
- Длительный $T_{1/2}$
 - 1000 мг
 - После 2 инфузии $t_{1/2}$ 19-22 сут



- Разрешен к применения для лечения CD20+не-Ходжскинских клеточных лимфом (низкой градации или фолликулярной) (FDA, 1997)
- Разрешен к применению для лечения РА (FDA, 2006)
- Проходит клинические испытания при: РА, СКВ, АНЦА-ассоциированных васкулитах, синдроме Шегрена, воспалительных миопатиях и др.

МАБТЕРА: механизм действия

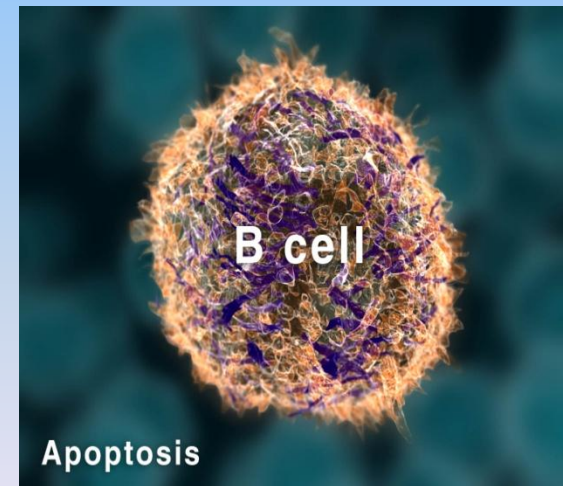
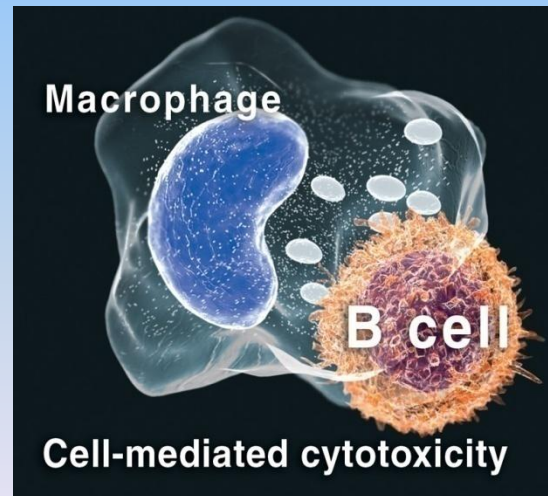
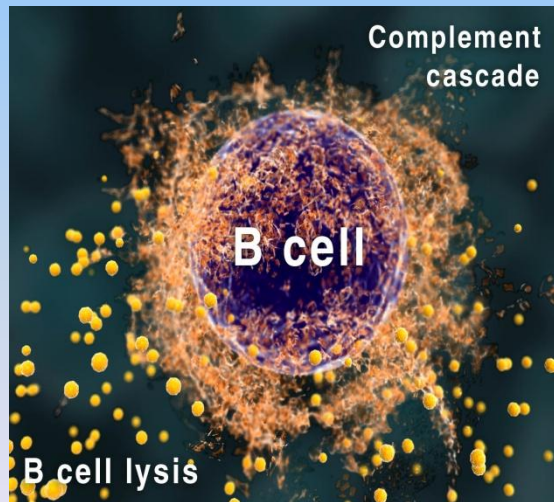
- Мышиный компонент связывается с В-клеточным поверхностным CD20 рецептором (антигеном)
- Человеческий компонент активирует клеточные механизмы инициации снижения количества В-клеток



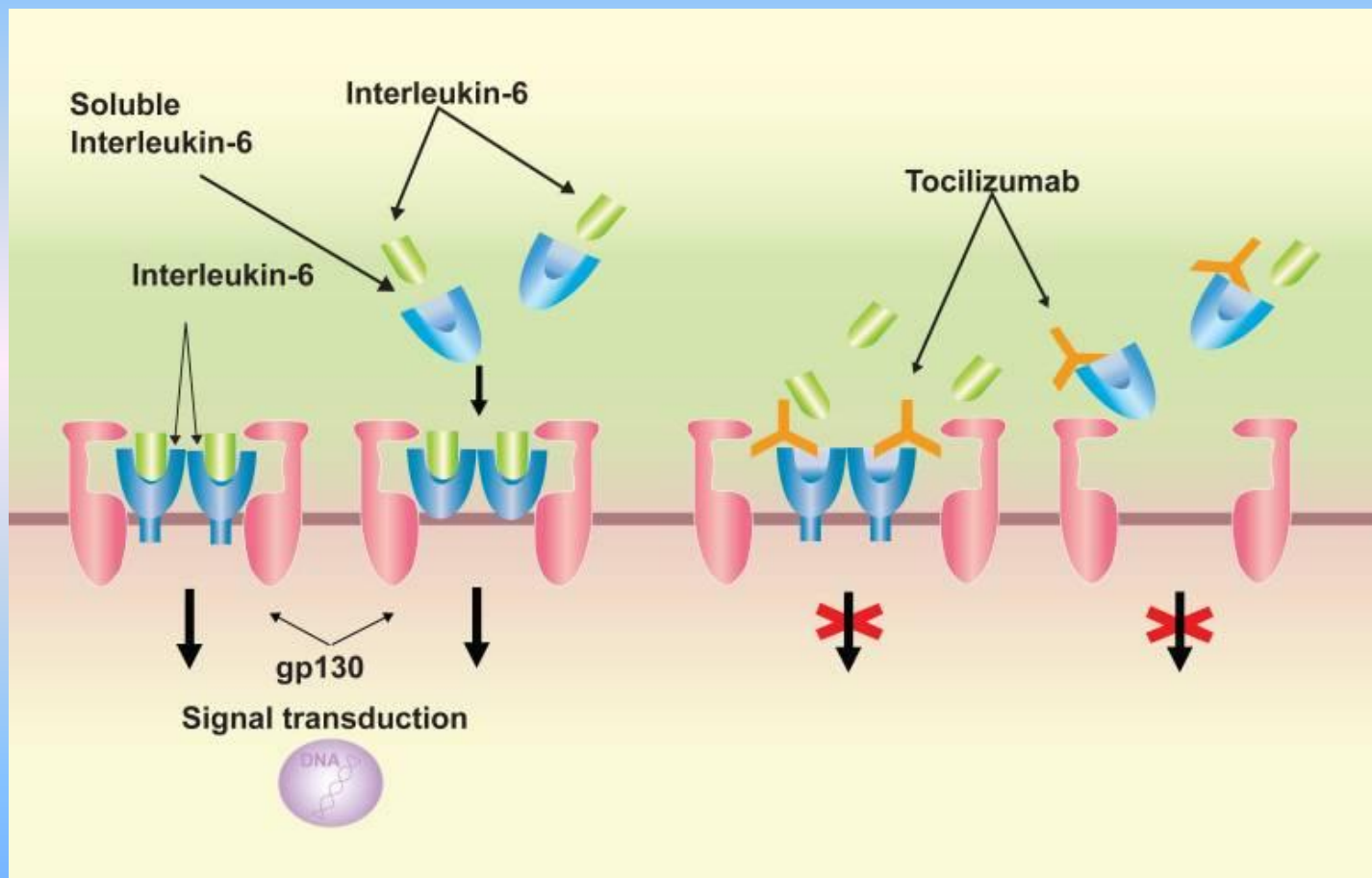
МАБТЕРА: механизм действия

Истощение (depletion) В-лимфоцита происходит:

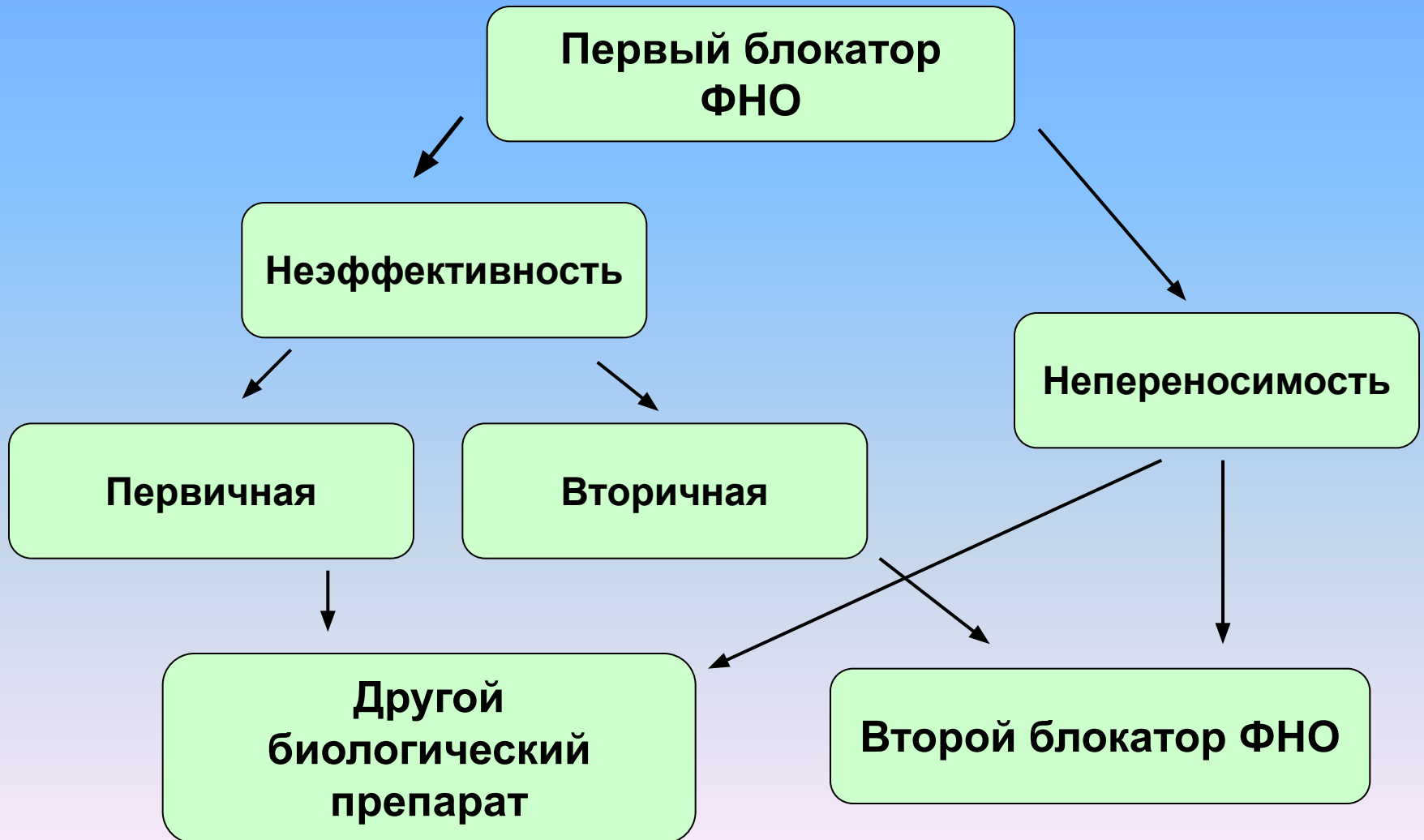
- КОМПЛЕМЕНТЗАВИСИМАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ Ч/З макрофаги и Т-киллеры
- стимулирование апоптоза



Тоцилизумаб (Актемра) – антагонист ИЛ-6



Примерная схема преодоления терапевтической неудачи при назначении блокатора ФНО



Остеотропные препараты

- Препараты кальция
- Бисфосфонаты
- Кальцитонин
- Препараты стронция
и др.





Препараты кальция



Антиподагрические средства:



Антиподагрические средства:

- 1. Урикодепрессивные:** аллопуринол (начинают с 0,1 мг и повышают до 300 мг при легкой степени, до 800 мг при тяжелой степени), тиопуринол, гепатокаталаза, оротовая кислота.
- 2. Урикозурические:** салицилаты, бенемид, антуран, этамид, кетазон.
- 3. Смешанные:** алломарон.

- Колхицин и колхамин

стабилизируют мембраны лизосом.

При остром приступе артрита

назначают по 0,5-1 мг колхицина через каждые 2 часа. Суточная доза не

более 6 мг. Побочные действия – гастроэнтерит, протеинурия,

цитопения, миопатия. Внутривенно

вводится в дозе 2-3 мг. Для

профилактики обострений назначают в

дозе 0,5-1 мг длительно

- Пробенецид (бенемид)

уменьшает преимущественно реабсорбцию уратов.

Для предупреждения приступов подагры назначают в дозе 0,5 г/сут в течение первой недели с дальнейшим увеличением дозы до 1-2 г/сут.

- Сульфинпиразон (антуран)

оказывает урикозурическое и ощелачивающее действие.

Назначают по 0,05 г 2 раза/сут, запивая молоком. Поддерживающая доза 0,1-0,4 мг/сут. Противопоказан при язвенной болезни, почечной недостаточности.

Аллопуринол

- блокирует продукцию мочевой кислоты. Назначают в разовой дозе 0,3 г, в тяжелых случаях дозу увеличивают до 0,6 г на один прием.
- Препарат показан при образовании камней в почках, больших тофусах.
- Целесообразно длительное применение, можно комбинировать с урикозурическими средствами и колхицином в небольших дозах.

В последние годы широкое применение в клинической практике получает алломарон, содержащий 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона.

Миорелаксанты

- **Мидокалм** в небольших дозах (0,05 3 раза в сутки) он обладает хорошей способностью релаксировать мышцы, в такой дозе лишен побочных эффектов.
- **Сирдалуд** - новый миорелаксант центрального действия.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!