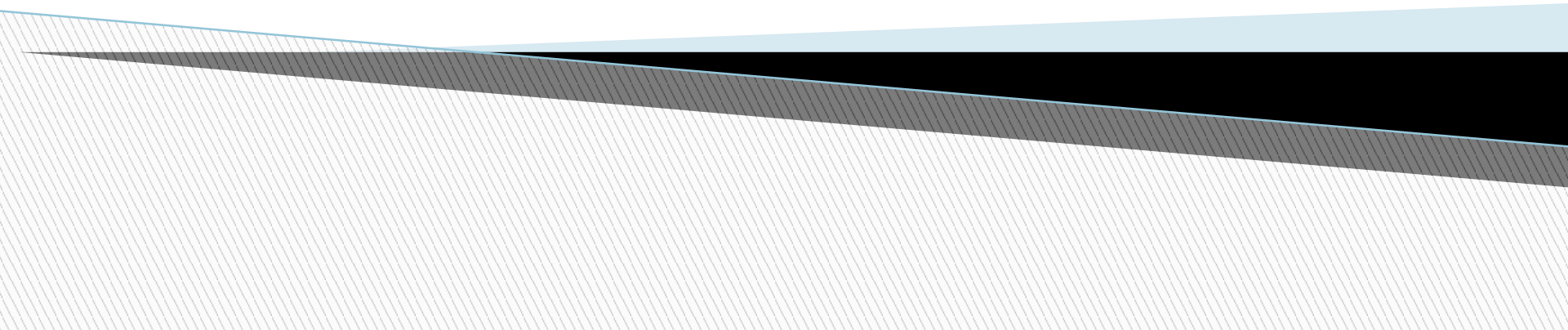


Базисные Противовоспалительные заболевания

Подготовила: Багдатханова Багжан Ибрагимкызы
Интерн Группы 619-1



Группа базисных препаратов

- гетерогенные по химической структуре и механизму действия лекарственные препараты, применяемые для длительной терапии ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний, связанных с поражением соединительной ткани.

Условная классификация

- **1. Противовоспалительные ЛС медленного действия с неспецифическими иммуномодулирующими эффектами:**
 - — препараты золота: ауротиопрол, ауранофин;
 - — пеницилламин;
 - — производные хинолина :хлорохин, гидроксихлорохин.
- **2. Иммуотропные ЛС, опосредовано купирующие воспалительные изменения соединительной ткани:**
 - — иммунодепрессанты: циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин;
 - — сульфаниламидные препараты: сульфасалазин, месалазин.

Общие фармакологические эффекты

- · способность тормозить развитие костных эрозий и деструкцию хрящей суставов при развитии неспецифических воспалительных реакций;
- · преимущественное не прямое влияние большинства препаратов на местный воспалительный процесс, опосредованное через патогенетические факторы иммунного звена воспаления;
- · медленное развитие терапевтического эффекта с латентным периодом для многих препаратов не менее 10—12 нед;
- · сохранение признаков улучшения и даже ремиссии в течение нескольких месяцев после отмены.

Механизм действия препаратов золота

снижая фагоцитарную активность моноцитов, нарушают захват ими АГ и высвобождение из них ИЛ 1, что приводит к угнетению пролиферации Т - лимфоцитов и снижению активности Т-хелперов, подавлению продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов, в том числе ревматоидного фактора, и образованию иммунных комплексов.

Пеницилламин

- ▣ образуя комплексное соединение с ионами меди, способен подавлять активность Т-хелперов, стимулировать продукцию В-лимфоцитами иммуноглобулинов, включая ревматоидный фактор, и снижать образование иммунных комплексов.
- ▣ Препарат влияет на синтез и состав коллагена — увеличивая содержание в нём альдегидных групп, связывающих C₃-компонент комплемента, снижает вовлечение всей системы комплемента в патологический процесс;
- ▣ увеличивает содержание водорастворимой фракции и тормозит синтез фибриллярного коллагена, богатого гидроксипролином и дисульфидными связями.

Хинолин

- — мягкий иммунодепрессивный эффект, связанный с нарушением нуклеинового обмена, что обуславливает гибель клетки. Предполагают, что препараты нарушают процесс макрофагального расщепления и презентации CD+ Т-лимфоцитами аутоантигенов. Ингибируя высвобождение ИЛ 1 из моноцитов, они ограничивают выделение ПгЕ 2 и коллагеназы из синовиальных клеток.
- Снижение высвобождения лимфокинов препятствует возникновению клона сенсibilизированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров.
- Считают, что хинолиновые препараты стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, снижают высвобождение лизосомальных ферментов, что приводит к ограничению очага повреждения ткани.

Циклофосфамид, азатиоприн и метотрексат

- нарушают синтез нуклеиновых кислот и белка во всех тканях, их действие наиболее выражено в тканях с быстрым обновлением клеток, например ткани злокачественной опухоли, кроветворной ткани, слизистой оболочке ЖКТ, половых железах. Они угнетают деление их трансформацию в хелперы, супрессоры и цитостатические клетки, что приводит к блокированию кооперации Т- и В-лимфоцитов, торможению синтеза иммуноглобулинов (в том числе ревматоидного фактора), цитотоксинов и образования иммунных комплексов.

Циклоспорина

- связан с избирательным и обратимым подавлением продукции ИЛ 2 и фактора роста Т-лимфоцитов, что тормозит их пролиферацию и дифференцировку. Основные клетки -мишени для циклоспорина — CD 4 +Т-лимфоциты (Т-хелперы).

-

Таблица 25-8. Показания к дифференцированному назначению базисных противовоспалительных ЛС

| ЛС | Заболевания и синдромы |
|-----------------------------|--|
| 1 | 2 |
| <p>Препараты золота</p> | <p>Агрессивный прогрессирующий ревматоидный артрит, включая синдромы Фелти и Шёгрена. Ювенильный ревматоидный артрит (полиартикулярный). Псориатический артрит. Дискоидная красная волчанка (ауранофин)</p> |
| <p>Пеницилламин*</p> | <p>Активный серопозитивный и серонегативный ревматоидный артрит, в том числе с системными проявлениями (синдром Фелти, амилоидоз, ревматоидное поражение лёгких). Палиндромный ревматизм. Некоторые формы ювенильного ревматоидного артрита. Некоторые формы системной склеродермии. Хронический активный гепатит, билиарный цирроз печени (?)</p> |
| <p>Производные хинолина</p> | <p>Дискоидная красная волчанка. СКВ. Ревматоидный артрит. Серонегативные спондилоартропатии. Палиндромный ревматизм. Эозинофильный фасциит. Ювенильный дерматомиозит</p> |

| | |
|---------------------|--|
| Иммуно-депрессанты: | СКВ: гломерулонефриты, тромбоцитопения, пневмонит, цереброваскулит, миозит. |
| а) циклофосфамид | <p>Системные васкулиты: гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит, болезнь Такаясу, синдром Черджа–Стросс, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, болезнь Бехчета, геморрагический васкулит, ревматоидный васкулит.</p> <p>Ревматоидный артрит.</p> <p>Полимиозит/дерматомиозит.</p> <p>Синдром Гудпасчера.</p> <p>Системная склеродермия</p> |
| б) азатиоприн | <p>Ревматоидный артрит.</p> <p>СКВ.</p> <p>Полимиозит/дерматомиозит</p> |
| в) метотрексат | Ревматические заболевания: ревматоидный артрит, синдром Фелти, псориатический артрит, синдром Райтера, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Стилла у взрослых, полимиозит/дерматомиозит, системная склеродермия, |

| 1 | 2 |
|---------------------|--|
| г) цикло- спорин | <p>системные васкулиты (гранулематоз Вегенера, болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит, гангренозная пиодермия, синдром Когана).</p> <p>Другие иммунопатологические и пролиферативные заболевания: склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, саркоидоз, бронхиальная астма</p> <p>Ревматоидный артрит.</p> <p>Полимиозит/дерматомиозит.</p> <p>Некоторые проявления системной склеродермии.</p> <p>СКВ</p> |
| Сульфасала- зин | <p>Ревматоидный артрит.</p> <p>Анкилозирующий спондилоартрит, ассоциированные реактивные артриты, синдром Райтера, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией.</p> <p>Псориатический артрит</p> |

Таблица 25-7. Наиболее вероятные точки приложения действия базисных противовоспалительных препаратов

| Название групп и препаратов | Наиболее вероятные точки приложения |
|-----------------------------|---|
| Препараты золота | Макрофаги (моноциты) Система комплемента |
| Пеницилламин | Т-хелперы Фибробласты |
| Производные хинолина | Лимфоциты Нейтрофилы Фибробласты |
| Цитостатики | Лимфоциты Макрофаги (моноциты) Нейтрофилы Фибробласты Тучные клетки |
| Сульфаниламидные препараты | Лимфоциты Нейтрофилы |

Перечень основных лекарственных средств:

| Лекарственное средство (международное непатентованное название) | Фармакологические группы | Способ введения и ед.измерения (таблетки, ампулы, капсула) | Разовая доза | Кратность применения (кол-во раз в день)** | Длительность применения (кол-во дней) | Уровень доказательности |
|---|--------------------------|--|--------------|--|---------------------------------------|-------------------------|
| Цитостатическая терапия | | | | | | |
| Метотрексат | антиметаболит | внутри | 7,5-25 мг | 1 раз в неделю | длительно | УД- А [17 – 21] |
| Метотрексат | антиметаболит | п/к | 7,5-25 мг | 1 раз в неделю | длительно | УД- А [22, 23] |
| Лефлуномид | иммунодепрессант | таблетки | 20 мг | 1 | 7 | УД- А [24, 25] |
| Сульфасалазин | сульфаниламиды | внутри | 500-2000 мг | 2-3 раза в сутки | длительно | УД- А [19,27] |

Лечение БПВП, в первую очередь МТ, должно начинаться как можно раньше, желательно в течение первых 1-6 месяцев от начала болезни («окно возможности»);

| МНН, путь введения | Форма выпуска | Суточные дозы | | Кратность приёма | Изменение дозы |
|-------------------------------|---|-------------------------------|---------------------------------|--|---|
| | | начальная | лечебная | | |
| Ауротиопрол, в/м | Ампулы по 2 мл 5% масляного раствора | 0,5–1 мл (1– 3 инъекции) | 2 мл | 1 раз в 7 дней | При хорошем эффекте через 3–4 мес — 1 раз в 2 нед, а ещё через 3–4 мес — в 3 нед |
| Ауранофин, внутри | Таблетки по 3 мг | 6 мг | 6 мг | В 2 приёма во время еды | При отсутствии эффекта в течение 6 мес дозу повышают до 9 мг |
| Пеницилламин, внутри | Капсулы по 150 мг | 150–300 мг (16 нед) | От 150–300 до 450– 600 мг | В 2 приёма за 2–3 ч до завт- рака и ужина | После начальной дозы при отсутст- вии эффекта возможно увеличение на 150 мг/мес |
| Гидроксихлоро- хин, внутри | Таблетки по 200 мг | 200–400 мг | 200– 400 мг | В 1–2 приёма | При достижении эффекта или пло- хой переносимости необходимо сни- жение дозы в 2 раза |
| Циклофосфа- мид, в/в | Ампулы по 100 и 200 мг | 500–1000 мг/м ² | 500–1000 мг/м ² | Начальная доза — 1 раз в мес; лечеб- ная — в 3 мес | |
| внутри | Таблетки по 50 мг | 100–150 мг | 50–25 мг | В 2–3 приёма после еды | |
| Азатиоприн, внутри | Таблетки по 50 мг | 25–50 мг (1 нед) | 1–3 мг/кг | В 2–3 приёма после еды | Увеличение начальной дозы по 0,5 мг/кг каждые 4–8 нед |
| Метотрексат, в/в, в/м | Ампулы по 5 мг | 5–7,5 мг | От 5–7,5 до 15 мг | 1 раз в неделю | Увеличение начальной дозы по 2,5 мг/мес |
| внутри | Таблетки по 2,5 мг | 5–7,5 мг | От 5–7,5 до 25 мг | 1 раз в неделю в 3 приёма через 12 ч | |
| Циклоспорин, внутри | Капсулы по 5,25 и 100 мг и раствор по 100 мг/мл для .. | 1,5–3 мг/кг | До 5 мг/кг | В 2 приёма | Увеличение начальной дозы по 0,5– 1 мг/кг |

Сульфасалазин и месалазин внутри Таблетки по 0,5 г 0,5 г (1 нед) 1,5–2 г
В 3–4 приёма Увеличение начальной дозы на 0,5 г в неделю

В случае недостаточной эффективности стандартной терапии базисными препаратами показано рациональное назначение ГИБП.

Побочные эффекты

- ▣ При назначении препаратов золота(кожный зуд, дерматит, крапивница, в сочетании со стоматитом и конъюнктивитом, панцитопения и апластическая анемия)
- ▣ При применении пенициллина возникают нарушения кроветворения, наиболее тяжёлые из которых — лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия — требуют отмены пенициллина. Возможно развитие аутоиммунных синдромов: миастении, пузырчатки, СКВ-подобного синдрома, синдрома Гудпасчера, полимиозита, тиреоидита.

Таблица 25-11. Побочные эффекты эффекты иммунодепрессантов

| Побочные эффекты | Цикло-фосфамид | Азатио-прин | Мето-трексат | Цикло-спорин |
|----------------------------------|----------------|-------------|--------------|--------------|
| Нарушения менструального цикла | + | 0 | 0 | + |
| Азооспермия | + | 0 | 0 | ? |
| Поражения печени | 0 | + | ++ | (+) |
| Угнетение функций костного мозга | + | + | + | + |
| Развитие инфекций | + | + | + | + |
| Хромосомные аберрации | ++ | + | + | |
| Тератогенность | + | 0 | ++ | + |
| Канцерогенность | + | + | 0 | + |

Использованная литература

- Клиническая фармакология : Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. — К49 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 944 с. : ил.-551 стр
- РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2016 Ревматоидный артрит