

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
Препараты золота	Агрессивный прогрессирующий ревматоидный артрит, включая синдромы Фелти и Шёгрена. Ювенильный ревматоидный артрит (полиартикулярный). Псориатический артрит. Дискоидная красная волчанка (ауранофин)
Пеницилламин*	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 (?)
Производные хинолина	Дискоидная красная волчанка. СКВ. Ревматоидный артрит. Серонегативные спондилоартропатии. Палиндромный ревматизм. Эозинофильный фасциит. Ювенильный дерматомиозит

Иммуно-депрессанты:	СКВ: гломерулонефриты, тромбоцитопения, пневмонит, цереброваскулит, миозит.
а) циклофосфамид	Системные васкулиты: гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит, болезнь Такаясу, синдром Черджа—Стросс, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, болезнь Бехчета, геморрагический васкулит, ревматоидный васкулит. Ревматоидный артрит. Полимиозит/дерматомиозит. Синдром Гудпасчера. Системная склеродермия
б) азатиоприн	Ревматоидный артрит. СКВ. Полимиозит/дерматомиозит
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	системные васкулиты (гранулематоз Вегенера, болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит, гангренозная пиодермия, синдром Когана). Другие иммунопатологические и пролиферативные заболевания: склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, саркоидоз, бронхиальная астма Ревматоидный артрит. Полимиозит/дерматомиозит. Некоторые проявления системной склеродермии. СКВ
Сульфасала- зин	Ревматоидный артрит. Анкилозирующий спондилоартрит, ассоциированные реактивные артриты, синдром Райтера, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией. Псориатический артрит

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 внутри	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	
	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 внутри	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
	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 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