Алтайский Государственный Медицинский Университет

Кафедра клинической фармакологии

Зав. кафедрой проф. Н.Б. Сидоренкова

Преподаватель Пронина Н.В.

ПРОТОКОЛ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И

БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Ds: Ювенильный ревматоидный артрит, висцеро-суставная форма (с поражением суставов и сердца), прогрессирующий характер, серопозитивный, высокая степень активности. Полиартикулярное поражение. Ревматический кардит.

Выполнила студентка 632 группы

Рожкова О.А.

-Барнаул-2007-

ФИО больного: Т

Возраст: 10 лет

Жалобы: утренняя скованность, ограничение подвижности и выраженные боли в лучезапястных суставах и мелких суставах обеих кистей.

Анамнез заболевания: болеет 3 года, в амбулаторных условиях получал внутрь ибупрофен или диклофенак, физиопроцедуры, санаторно-курортное лечение. Состояние больного ухудшилось около 2 недель назад.

Данные объективного исследования: в области левого лучезапястного сустава обнаружены теносоновит и сгибательная контрактура.

Данные дополнительных исследований: СОЭ=46мм/час, наличие в сыворотке высоких концентраций С-реактивного белка и ревматоидного фактора; гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, увеличение титра Ig M; увеличение скорости реполяризации и снижение сократительной активности миокарда левого желудочка.

**Клинический диагноз**

Ювенильный ревматоидный артрит, висцеро-суставная форма (с поражением суставов и сердца), прогрессирующий характер, серопозитивный, высокая степень активности. Полиартикулярное поражение. Ревматический кардит.

Обоснование клинического диагноза: на основании жалоб больного на утреннюю скованность,ограничение подвижности, выраженные боли в лучезапястных суставах и мелких суставах обеих кистей, можно сказать, что в патологический процесс вовлечена костно-суставная система.

Опираясь на наличие диагностических критериев ревматоидного артрита (Американская ревматологическая ассоциация, 1987 г.):

1. Утренняя скованность в течение нескольких часов.
2. Боль в суставах (причина - отек сустава, раздражение синовиальной оболочки, некротизирующий артериит). Боль может быть постоянной или периодической.
3. Припухлость в области суставов. Характерен полиатрит, должно быть поражение более не менее двух суставов. Типично поражение лучезапястных суставов, пястно-фаланговых, голеностопных, височных.
4. Симметричность поражения.
5. Обнаружение ревматоидного фактора в сыворотке крови и синовиальной жидкости.
6. Синовит может быть обратимым или прогрессировать и приводить к анкилозированию сустава.
7. Морфологические признаки поражения внутренних органов.

Можно поставить диагноз ревматоидного артрита.

Висцеро-суставная форма на основании жалоб, объективных данных и данных дополнительных методов исследования: утренняя скованность, ограничение подвижности и выраженные боли в лучезапястных суставах и мелких суставах обеих кистей, в области левого лучезапястного сустава обнаружены теносоновит и сгибательная контрактура, увеличение скорости реполяризации и снижение сократительной активности миокарда левого желудочка; что свидетельствует о полиартикулярном поражении и наличии кардита.

Характер заболевания прогрессирующий, на основании того, что предшествующая терапия НПВС в настоящее время эффекта не дает.

Серопозитивная форма заболевания на основании обнаружения ревматоидного фактора в сыворотке крови больного.

Степень активности ревматоидного артрита у больного высокая на основании: СОЭ=46мм/час, наличие в сыворотке высоких концентраций С-реактивного белка и ревматоидного фактора; гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, увеличение титра Ig M; а также данных, свидетельствующих о поражении висцеральных органов (кардит).

**Этиология и патогенез ревматоидного артрита** остаются неясными. Однако показано, что при этом заболевании появляются [антитела, направленные против белков теплового шока](http://obi.img.ras.ru/humbio/allerg/000626bf.htm) . Известно, что [белки теплового шока](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/00146027.htm) появляются на поверхности клеток синовиальной оболочки при [бактериальных инфекциях](http://obi.img.ras.ru/humbio/allerg/0010e7b7.htm) . Возможно, антитела, направленные против бактерий, перекрестно реагируют с белками теплового шока, вызывая повреждение клеток синовиальной оболочки. Кроме того, многие микробы вызывают выработку [цитокинов](http://obi.img.ras.ru/humbio/immunology/imm-gal/0014293f.htm) ([интерлейкина-1](http://obi.img.ras.ru/humbio/proteins/0005dda0.htm) , [интерлейкина-6](http://obi.img.ras.ru/humbio/immunology/imm-gal/000a1aaa.htm) , [интерлейкина-8](http://obi.img.ras.ru/humbio/immunology/imm-gal/000a323a.htm) , [фактора некроза опухолей альфа](http://obi.img.ras.ru/humbio/01122001/tnf3/00007ecb.htm)), стимулирующих пролиферацию [клеток синовиальной оболочки](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/000ba53d.htm) и продукцию макрофатами протеаз (например, [коллагеназ](http://obi.img.ras.ru/humbio/drugs/0000c55c.htm) ), повреждающих ее.

Изменение структуры собственных белков приводит к появлению аутоантител (например, [ревматоидного фактора](http://obi.img.ras.ru/humbio/immunology/00010599.htm)), которые усугубляют поражение синовиальной оболочки. Все эти процессы приводят к избыточной [пролиферации синовиоцитов](http://obi.img.ras.ru/humbio/trombin/empty/x000a23e.htm), [разрушению хряща](http://obi.img.ras.ru/humbio/allerg/001c58f9.htm), [разрушению кости](http://obi.img.ras.ru/humbio/allerg/001221ac.htm) и [деформации сустава](http://obi.img.ras.ru/humbio/allerg/00191ced.htm) .

Причина неэффективности проводимой терапии: НПВС редко полностью подавляют клиничекие проявления артрита, не влияют на прогрессирование повреждений суставов, вызывают побочные эффекты.

**План фармакотерапии для больного**

**Задачи терапии:**

* Определение показаний к фармакотерапии;
* Выбор ЛС или комбинации ЛС;
* Выбор путей и способов введения, а также форм выпуска ЛС;
* Определение индивидуальной дозы и режима дозирования ЛС;
* Коррекция режимов дозирования ЛС в процессе лечения;
* Выбор критериев, методов, средств, сроков контроля фармакотерапии;
* Обоснование сроков и длительности терапии;
* Определение показаний и технологии отмены ЛС.

**Цель терапии:**

* Уменьшение симптомов (недомогание, боли, отек и скованность суставов);
* Предотвращение деструкции, нарушений функции и деформации суставов;
* Сохранение качества жизни;
* Достижение клинической ремиссии;
* Увеличение продолжительности жизни.

**Показания к фармакотерапии**.

* Заболевание ухудшает качество жизни больного;
* Прогнозируемый исход зависит от применения ЛС;
* Нелекарственные способы лечения неэффективны.

**Выбор фармакотерапии**

Учитывая, что терапия предшествующая НПВС не эффективна, следует выбрать базисную терапию. Высокое содержание иммуноглобулинов, ЦИК может свидетельствовать или о малой макрофагальной реакции или увеличении активности процесса. В этом случае показано назначение иммуносупрессоров, сульфаниламидных препаратов или производных хинолина. Клиническая эффективность и замедление рентгенологического прогрессирования поражения суставов на фоне лечения базисными препаратами в виде моно- или комбинированной терапии доказана плацебо-контролируемыми исследованиями.

Метотрексат в настоящее время рассматривается как золотой стандарт для лечения серопозитивного РА. По сравнению с другимим противоревматическими ЛС обладает наиболее приемлемым соотношением «эффективность-токсичность». Эффективность препарата при лечении РА колеблется в пределах 46-75%. В случае неэффективности терапии его можно комбинировать практически со всеми базисными противоревматическими средствами. Поскольку монотерапия базисными ЛС во многих случаях не позволяет контролировать прогрессирование РА, возможно их сочетанное использование. Наиболее хорошие результаты ныблюдаются при одномоментной комбинированной терапии метотрексатом+лефлюномид, или последовательная терапия метотрексат+ сульфасалазин+гидроксихлорохин (или метотрескат+циклоспорин А).

Терапия глюкокортикоидами позволяет снизить активность РА, пока не начнут действовать базисные препараты. Показаны при неэффективности НПВС. Терапия низкими дозами (<10мг/сут) подавляет прогрессирование деструкции суставов.

С целью уменьшения боли и воспаления в суставах в качестве симптоматической терапии можно назначить НПВС короткого действия. Необходимо стремиться использовать как можно меньшую дозу НПВС, которую следует максимально снизить или отменить после получения эффекта от лечения базисными противоревматическими препаратами.

**Выбор пути и способа введения**

Метотрексат в среднем на 60-70% всасывается в ЖКТ. Парентеральное введение препарата используется в случае отсутствия эффекта от перорального приема или при развитии токсических реакций со стороны ЖКТ. Отсутствие эффекта от перорального приема препарата чаще связано с низкой абсорбцией в ЖКТ, а не с его неэффективностью. Эффект от проводимой терапии оценивается через 4-8 недель. Метотрексат назначают 1 раз в неделю, поскольку более частый прием вызывает развитие острых и хронических реакций.

Терапия глюкокортикоидами показана для снижения активности РА на короткий промежуток времени, пока не начнут действовать базисные противоревматические препараты. При ревматическом артрите с поражением висцеральных органов и высокой степенью активности возможно применение пульс-терапии или альтернирующей схемы назначения глюкокортикоидов.

**Определение индивидуальной дозы и режима дозирования ЛС**

Доза метотрексата в большинстве случаев составляет 7,5мг/нед. В связи с возможной непереносимостью одномоментного приема больших доз метотрексата рекомендуется назначать его дробно, с 12-часовым интервалом, в утренние и вечерние часы. При отсутствии эффекта при нормальной переносимости дозу метотрексата постепенно увеличивают по 2,5мг в неделю, поскольку клиническая эффективность метотрексата имеет четкую зависимость от дозы. При этом суммарная недельная доза не должна превышать 25мг из-за возможного развития токсических реакций и ухудшения всасывания боле высоких доз препарата в ЖКТ. Эффект от проводимой терапии оценивается через 4-8 недель, максимальный эффект наблюдается через 6 месяцев. Поддерживающая доза метотрексата составляет 30-50% от терапевтической.

Rp.: Tab. Methotrexati 0,0025

D.S.: По 3 таблетки 1 раз в неделю внутрь в 2 приема через 12 часов, длительно.

Альтернирующая схема лечения глюкокортикоидами предполагает прием обычно удвоенной суточной дозы препарата однократно утром через день. Эта схема позволяет существенно снизить частоту угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (при той же эффективности) по сравнению с непрерывной поддерживающей терапией. Пульс-терапия характеризуется назначением сверхвысоких доз ГК на короткий срок. Препаратом выбора считают метилпреднизолон. Терапия ГК продолжается до снижения активности РА. После возможен переход на поддерживающие дозы (10-15мг/сут), либо отмена препарата. Метипред 1,5мг/кг

Rp.: Тab. Methylpred 0, 016 N30

D.S. По 6 таблеток принимать внутрь утром через день.

С целью уменьшения боли и воспаления в суставах в качестве симптоматической терапии можно назначить НПВС короткого действия. Необходимо стремиться использовать как можно меньшую дозу НПВС, которую следует максимально снизить или отменить после получения эффекта от лечения базисными противоревматическими препаратами.

Rp.: Diklofenac 2.5%-3ml N5

D.S.: внутримышечно 1 раз в день в течении 5 дней.

**Возможные побочные эффекты и противопоказания**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Побочные эффекты | Противопоказания |
| Метотрексат | Поражение ЖКТ, стоматит, сыпь, алопеция, головные боли, поражение печени, редко миелосупрессия, гиперчувствительный пневмонит. Необходим контроль числа лейкоцитов. | Острые инфекционные заболевания, беременность, различные нарушения кроветворения, поражение почек и ХПН, язвенная болезнь желудка и ДПК |
| Метипред | Развитие инфекционных осложнений (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), остеопороз, кровоизлияния, угри, артериальная гипертензия, сахарный диабет, задержка роста и полового созревания у детей, неустойчивое настроение, психозы, гипергликемия, гиперлипидемия, синдром Кушинга, стероидные язвы желудка и кишечника, Вторичная надпочечниковая недостаточность. | Сахарный диабет, психические заболевания, эпилепсия, язвенная болезнь желудка или ДПК, выраженный остеопороз, тяжелая артериальная гипертензия. |
| Диклофенак | Гастропатии и желудочно-кишечные расстройства, кровотечения, гематотоксичность, синдром Рейе, нарушение функции почек, гепатотоксичность, поражение кожи и слизистых, редко анафилактический шок | Индивидуальная непереносимость, ЯБЖ иДПК, лейкопении, тяжелые заболевания почек, 1 триместр беременности, лактация. |

**Лекарственное взаимодействие**

При применении метотрексата вместе с цитостатиками, сульфаниламидами, хлорамфениколом, производными пиразолона происходит повышение свободной фракции перечисленных препаратов, усиление токсического действия на кроветворения, ЖКТ, печень, ЦНС. Применение метотраксата вместе с НПВС, тетрациклином, хлорамфениколом, ПАСК ведет к повышению плазменной концентрации первого за счет ингибирования кональцевой секреции метотрексата, повышению риска нежелательных реакций. В день приема метотрексата необходимо заменять НПВС на глюкокортикоиды в низких дозах, уменьшить дозу НПВС до и/или после приема метомрексата.

Учитывая, что по химической структуре метотрексат близок к кислоте фолиевой и является ее антиметаболитом-антагонистом, следует принимать фолиевую кислоту не менее 1мг/сут через 24 часа после приема метотрексата вплоть до следующего приема.

**Критерии эффективности фармакотерапии** (Американская коллегия ревматологов):

1. Снижение числа болезненных суставов.
2. снижение числа припухших суставов.
3. По крайней мере 3 из:
	* Общая оценка активности по мнению врача
	* Общая оценка активности по мнению пациента
	* Оценка боли в суставах пациентов
	* Счет индекса нетрудоспособности
	* Острофазовые показатели (СОЭ, СРБ)

**Другие базисные противовоспалительные средства**

1. Азатиоприн, пеницилламин, циклоспорин А, циклофосфамид, хлорамбуцил – применяют редко из-за побочных эффектов и отсутствия достоверных данных о влиянии на рентгенологическое прогрессирование поражения суставов.
2. Химерные моноклональные антитела к ФНО-α (инфликсимаб) – средсвто выбора у пуциентов, резистентных к терапии базисными препаратами, вызывает быструю положительную линамику, замедляет рентгенологическое поражение суставов.
3. Препараты золота – лечение также эффективно, как и лечение метотрексатом, хотя ассоциируется с более частым развитием побочных эффектов.
4. ленфлюномид – монотерапия этим препаратом по эффективности и безопасности уступает терапии метотрексатом, хотя в комбинации с метотрексатом дает хорошие результаты.