



www.pediatric-rheumatology.printo.it

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ.

НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты.

Это симптоматические противовоспалительные, жаропонижающие (антипиретические) и обезболивающие лекарственные препараты; симптоматические – значит, что они не влияют на течение заболевания, но позволяют контролировать симптомы, обусловленные воспалением.

Они действуют, главным образом, блокируя фермент (циклооксигеназу), который является важным для образования веществ, которые могут вызвать воспаление.

С другой стороны, эти вещества (называемые простагландинами) выполняют также физиологическую роль в организме, которая включает защиту желудка, регуляцию кровотока в почках и др. Эти физиологические эффекты объясняют большинство побочных эффектов НПВП.

Побочные эффекты:

Поражение желудочно-кишечного тракта является наиболее частым побочным эффектом, вызывающим повреждение слизистой желудка. Симптомы варьируются от умеренного абдоминального дискомфорта до серьезной боли в животе и желудочно-кишечного кровотечения, которое проявляется черным и жидким стулом.

Желудочно-кишечная токсичность НПВП у детей недостаточно описана, но, в общем, значительно меньше, чем это наблюдалось у взрослых, так или иначе, НПВП должны приниматься во время еды.

Побочные эффекты на печень могут вызвать повышение печеночных ферментов, которое не существенно, за исключением применения аспирина.

Почечные проблемы редки и случаются только у детей, которые изначально имеют дисфункцию сердца, печени или почек.

НПВП может влиять на свертывание крови, но это не является клинически важным, кроме как у детей, которые уже имеют измененную свертываемость крови. Аспирин является препаратом, который вызывает больше проблем со свертываемостью. Этот эффект используется для лечения заболеваний с повышенным риском тромбоза (образование патологического тромба внутри сосуда); в этих случаях аспирин в низких дозах является препаратом выбора.

Доступны несколько НПВП. Напроксен и ибупрофен широко используются. Аспирин, напротив, хотя дешев и эффективен, в наши дни реже используется в связи с его побочными эффектами. Взаимодействие между различными НПВП не отмечено.

Есть различия в индивидуальном ответе детей на разные НПВП, так один НПВП может быть эффективен там, где применение другого безуспешно.

Недавно другая категория НПВП (ЦОГ-2 ингибиторы) была представлена на рынке. Эти препараты, кажется, что имеют много меньше желудочных побочных эффектов, чем другие НПВП, обладая той же терапевтической силой.

ЦОГ-2 ингибиторы (Целекоксиб, Рофекоксиб) намного дороже, чем другие НПВП и дебаты по их относительной безопасности и эффективности в сравнении с

традиционными НПВП еще не завершены. Опыт применения этих препаратов очень ограничен.

Циклоспорин А

Циклоспорин А является препаратом подавляющим иммунитет, изначально используемый для предотвращения отторжения органов у пациентов после трансплантации. Это сильный ингибитор лейкоцитов, которые играют фундаментальную роль в иммунном ответе.

Он может применяться в жидкой форме или в таблетках.

Побочные эффекты очень часты, особенно при высоких дозах, и могут ограничивать применение лекарства.

Они включают поражение почек, повышение кровяного давления, поражение печени, гипертрофию десен, повышенный рост волос на всем теле, тошноту и рвоту.

Поэтому лечение циклоспорином требует регулярного клинического и лабораторного контроля для оценки побочных эффектов препарата.

Внутривенные иммуноглобулины

Имуноглобулины - синоним - антитела. Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) готовятся из большого количества плазмы крови здоровых доноров. Плазма - это жидкий компонент крови человека. ВВИГ применяется как лекарство для детей с дефицитом антител, вызванным дефектом их иммунной системы. Однако, через механизмы, которые еще до конца не изучены, и могут по-разному срабатывать в различных ситуациях, выяснено, что ВВИГ могут быть полезны также при некоторых аутоиммунных и ревматических заболеваниях.

Они назначаются в виде внутривенных вливаний и представляет собой, в общем, безопасную терапию. Побочные эффекты редки и включают аллергические реакции, мышечные боли, лихорадку и головную боль во время вливания; в течение суток после инфузии может быть головная боль и рвота (обусловленные не инфекционным асептическим раздражением оболочек мозга), которые проходят самостоятельно.

ВВИГ не содержат ВИЧ, вирусы гепатита и большинства других известных вирусов.

Кортикостероиды

Кортикостероиды это большая группа химических веществ (гормонов), которые вырабатываются человеческим организмом. Такие же или очень похожие вещества производятся синтетически и используются для лечения различных состояний.

Стероиды, выписываемые Вашему ребенку не одинаковы с теми, о которых Вы могли слышать, и которые используются атлетами для улучшения внешнего вида.

Полное название стероидов, используемых при воспалительных состояниях - глюкокортикостероиды или более короткое глюкокортикоиды (ГК). ГК это сильные и быстродействующие лекарства, подавляющие воспаление, вмешиваясь в иммунные реакции очень сложным образом. Они часто используются для достижения быстрого клинического улучшения состояния пациента до того, пока другие препараты, используемые в комбинации с ГК, начнут работать.

Независимо от их иммуносупрессивного и противовоспалительного эффектов, они также участвуют во многих других процессах в организме, например в функционировании сердечно-сосудистой системы и стрессовых реакциях, водном, углеводном и жировом обмене, регуляции кровяного давления и пр.

Вместе с их лечебным эффектом наблюдаются и значительные побочные эффекты, связанные, главным образом, с длительным лечением ГК. Поэтому, очень важно, чтобы дети наблюдались врачом, который имеет опыт лечения заболевания и минимизации побочных эффектов этих препаратов.

Дозы и пути введения.

ГК могут использоваться системно (через рот или инъекционно) или локально (внутрисуставная инъекция или местно на кожу).

Доза и путь введения выбирается в соответствии с тяжестью состояния пациента. Более высокие дозы, особенно назначенные в виде инъекций, действуют мощнее и быстрее.

Выпускаются таблетки с различным количественным содержанием лекарственного вещества. Чаще применяются преднизон или преднизолон.

Не существует общепринятых правил для дозирования ГК и кратности применения.

Прием препарата один раз в день (обычно утром), или через день, дает меньше побочных эффектов, но возможно, это менее эффективно, чем разделение дозы на несколько приемов в течение дня, что иногда необходимо для обеспечения контроля заболевания. В тяжелых случаях, многие врачи предложат выбрать метилпреднизолон в высоких дозах, который назначается в виде внутривенных вливаний обычно 1 раз в день в течение нескольких дней подряд.

Иногда ежедневные внутривенные введения малых доз используются, когда всасывание перорального препарата проблематично.

Введение длительнодействующих ГК в воспаленные суставы (внутрисуставно) является методом выбора при артритах. Длительнодействующие ГК (обычно триамциалона ацетонид или гексасетонид) содержат активные стероидные вещества размещенные на маленьких кристаллах, которые после введения в суставную полость распространяются по внутренней поверхности и освобождают ГК в течение долгого периода, часто достигая длительного противовоспалительного эффекта.

Тем не менее, продолжительность этого эффекта может сильно варьировать, и сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев у большинства пациентов. За одну процедуру может лечиться один или несколько суставов, применение индивидуальных комбинаций местного обезболивания (например, кожный обезболивающий крем или спрей), локальной анестезии, успокаивания (мидазолам, ентонокс) или общей анестезии, зависит от количества суставов, в которые вводится препарат и возраста пациента.

Побочные эффекты.

Встречаются два основных вида побочных реакций ГК: как результат длительного применения больших доз и как результат быстрой отмены препарата. Если продолжительность применения ГК больше одного месяца, они не могут быть

отменены внезапно, т.к. это приведет к серьезным проблемам. Это обусловлено недостаточной выработкой стероидов организмом, продукция которых была подавлена назначением синтетических гормонов.

Вид и тяжесть побочных эффектов ГК являются индивидуальными и трудно предсказуемыми. Побочные эффекты обычно зависят от дозы препарата и режима введения, например, одинаковая общая доза, может вызвать больше побочных эффектов если назначена в несколько приемов в течение дня, чем однократный утренний прием.

Основные видимые побочные эффекты включают: повышение аппетита, трудность его контроля и как результат - увеличение веса и образование стрий (растяжек) на коже. Соблюдение сбалансированной диеты с низким содержанием жиров и углеводов и высоким содержанием клетчатки может помочь в контроле веса.

При появлении угрей (акне) на лице применяют местное лечение кожи. Могут встречаться проблемы со сном и смена настроения, до нервного возбуждения. При длительном применении ГК замедляется рост ребенка.

Защита против инфекций также может быть нарушена, в результате увеличивается частота или тяжесть инфекционных заболеваний, и зависит от степени подавления иммунитета. Ветряная оспа может принять тяжелое течение у детей с подавленным иммунитетом, поэтому при первых же симптомах заболевания у ребенка, или если ребенок был в контакте с заболевшим, очень важно немедленно известить об этом врача.

В каждом конкретном случае назначается инъекция антител против вируса ветряной оспы и/или противовирусный препарат.

Большинство скрытых побочных эффектов могут быть выявлены при проведении постоянного мониторинга во время лечения. В основном, они проявляются снижением минеральной плотности костей, приводящим к их ослаблению и большей склонности к переломам (остеопороз).

Остеопороз может быть идентифицирован специальным методом, называемым костная денситометрия. Полагают, что достаточное потребление кальция (около 100 мг в день) и витамина D может замедлить развитие остеопороза.

Глазные побочные эффекты включают катаракту и повышение внутриглазного давления (глаукома). При повышении кровяного давления (гипертензии) очень важно соблюдать низко-солевую диету. Уровень сахара в крови может повышаться, вызывая стероид-индуцированный диабет, в этом случае необходимо соблюдать диету с низким содержанием жиров и свободных углеводов.

Азатиоприн.

Азатиоприн – препарат, который подавляет иммунитет.

Он работает, препятствуя процессу образования ДНК, который необходим при делении всех клеток. Подавление иммунитета фактически обусловлено действием препарата на пролиферацию одного из видов лейкоцитов (лимфоциты).

Он назначается внутрь (через рот). Хотя обычно переносимость препарата лучше, чем у циклофосфида, могут возникать некоторые побочные эффекты, что требует постоянного мониторинга.

Токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (язвы в полости рта, тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии) нечасты. Поражение печени встречается редко. В зависимости от дозы препарата может отмечаться снижение количества лейкоцитов (лейкопения); реже отмечается снижение количества тромбоцитов и эритроцитов.

Длительное применение азатиоприна теоретически может быть связано с повышением риска раковых заболеваний, однако это не доказано.

Также как и при применении других иммуносупрессивных препаратов, у пациентов повышается риск инфекционных заболеваний, в частности, герпес зостер (опоясывающий лишай) встречается значительно чаще у пациентов, принимающих азатиоприн.

Циклофосфамид.

Циклофосфамид – иммуносупрессивный препарат, уменьшающий воспаление и подавляющий иммунную систему. Он действует, препятствуя размножению клеток, нарушая синтез ДНК, поэтому он особенно активен в клетках с высокой пролиферативной активностью – клетки крови, волос и желудочно-кишечного тракта (клетки нуждаются в выработке ДНК для воспроизводства).

Наибольшее действие циклофосфамида отмечается на белые клетки крови (лимфоциты); изменение их функции и количества объясняет подавление иммунного ответа. Циклофосфамид применяют в лечении некоторых форм рака. При лечении ревматических заболеваний используется пульсовая терапия (назначается внутривенно 1 раз в месяц), что вызывает меньше побочных эффектов, чем при лечении рака.

Циклофосфамид назначается перорально или внутривенно, в последнем случае обычно назначаются большие дозы 1 раз в 4 недели.

Циклофосфамид – препарат, сильно понижающий иммунитет и имеет несколько побочных эффектов, которые нуждаются в постоянном лабораторном контроле. Наиболее часто встречаются тошнота и рвота. Встречается обратимое истончение волос.

Чрезмерное снижение числа циркулирующих лейкоцитов и тромбоцитов может потребовать изменения дозы или временной отмены препарата.

Может встречаться поражение мочевого пузыря (кровь в моче), но чаще это бывает при ежедневном приеме препарата через рот, чем при ежемесячных внутривенных инъекциях. Чтобы избежать этой проблемы необходимо пить много воды.

Длительное лечение повышает риск поражения репродуктивных органов и повышает частоту рака; однако это зависит от кумулятивной дозы препарата, принятой пациентом за время лечения.

Циклофосфамид снижает иммунную защиту, что повышает риск развития инфекций, в особенности, если препарат назначен в комбинации с другими агентами, подавляющими иммунитет, такими как высокие дозы кортикостероидов.

Метотрексат.

Метотрексат – препарат, который применяется у детей с различными заболеваниями много лет. Первоначально применялся, как противораковый препарат в связи с его возможностью замедлять темп пролиферации клеток.

Однако этот эффект проявляется только при использовании высоких доз. Используя низкие дозы при лечении ревматических заболеваний, метотрексат достигает противовоспалительного эффекта через другие механизмы. Когда метотрексат применяют в низких дозах, большинство побочных эффектов, наблюдаемых при применении высоких доз, или не встречаются, или легко контролируются.

Метотрексат выпускается в двух формах: таблетки и раствор для инъекций. Он назначается только 1 раз в неделю, в фиксированный день недели.

В соответствии с тяжестью состояния пациента назначается доза препарата.

Таблетки всасываются лучше, когда принимаются до еды с водой. Инъекция может назначаться подкожно, как инсулиновые инъекции при диабете, но возможно также внутримышечное и внутривенное введение.

Преимущество инъекции в лучшем всасывании и, обычно, меньшем желудочном расстройстве. Терапия метотрексатом обычно длительная. Большинство врачей рекомендует продолжать лечение метотрексатом, по крайней мере, 6-12 месяцев после достижения ремиссии.

У большинства детей, применяющих метотрексат, побочные эффекты встречаются редко. Они проявляются тошнотой и желудочным расстройством. Это может быть устранено при приеме препарата на ночь. Также часто выписывают витамин (фолиевую кислоту) для предупреждения побочных эффектов.

Иногда используют противорвотные препараты до и после приема метотрексата и/или меняют путь введения на инъекционный. Другие побочные эффекты включают: язвы в полости рта и менее распространенная кожная сыпь.

Редкий побочный эффект у детей - кашель и проблемы с дыханием. Влияние на число клеток крови, если происходит, обычно очень незначительное. Долговременное поражение печени (фиброз печени) у детей бывает очень редко, т.к. исключено влияние других гепатотоксичных факторов, таких как потребление алкоголя.

Обычно терапия метотрексатом прерывается, когда уровень печеночных ферментов повышается, и возобновляется, когда возвращается до нормы.

Во время терапии метотрексатом необходим регулярный лабораторный контроль.

Хотя риск инфекций у детей, находящихся на терапии метотрексатом, обычно не повышается, у некоторых из них может отмечаться более тяжелое течение инфекционных заболеваний. Среди них особенно важны ветряная оспа и опоясывающий лишай. Если Ваш ребенок не болел ветряной оспой и был в контакте с больным, или у него появились первые симптомы заболевания, Вы должны немедленно связаться с Вашим врачом, т.к. может потребоваться специальное лечение. Если Вы не уверены, болел ли Ваш ребенок ветряной оспой до начала терапии метотрексатом, или нет, его иммунитет должен быть проверен специальными лабораторными тестами крови.

Если Ваш ребенок в подростковом возрасте, важно обратить внимание на другие моменты. Необходимо избегать употребления алкоголя, т.к. он повышает токсичное действие метотрексата на печень. Метотрексат может нарушать внутриутробное развитие ребенка, поэтому очень важно использовать контрацептивы, когда подросток становится сексуально активен.

Гидроксихлорохин.

Гидроксихлорохин первоначально использовался для лечения малярии. Он препятствует нескольким процессам, связанным с воспалением.

Он назначается в таблетках 1 раз в день, обычно хорошо переносится. Могут встречаться незначительные желудочно-кишечные расстройства, в основном тошнота. Основное беспокойство связано с его токсическим действием на глаза. Гидроксихлорохин аккумулируется в сетчатке глаза и остается в течение длительного периода времени даже после отмены препарата.

Эти поражения редки, но могут привести к слепоте, даже после отмены препарата. Однако, проблемы с глазами очень редки в низких дозах, которые обычно используются.

Раннее обнаружение этого и прекращение приема препарата, полностью предотвращает потерю зрения, поэтому необходим периодический осмотр глаз, хотя и обсуждается необходимость и частота этого контроля, при применении гидроксихлорохина в низких дозах, как при лечении ревматических заболеваний.

Сульфасалазин.

Сульфасалазин - это комбинированный антибактериальный и противовоспалительный препарат. Он был разработан много лет назад, когда думали, что ревматоидный артрит - инфекционное заболевание. Несмотря на то, что предпосылки для его использования оказались ложными, была показана эффективность сульфасалазина при некоторых формах артрита, также как и при лечении группы заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением кишечника.

Сульфасалазин назначается через рот. Побочные эффекты не редки и требуют периодического лабораторного контроля крови.

Они включают желудочно-кишечные проблемы (анорексия, тошнота, рвота, диарея), аллергическую кожную сыпь, снижение количества циркулирующих клеток крови, снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке.

Этот препарат никогда не должен назначаться пациентам с системным ЮИА или СКВ, потому что может индуцировать тяжелое обострение заболевания.

Колхицин.

Колхицин был известен веками. Он производится из высушенных семян колхикума, рода цветущих растений из семейства Liliaceae. Он подавляет функцию и количество лейкоцитов, блокируя этим воспаление.

Он назначается через рот. Большинство побочных эффектов связано с желудочно-кишечным трактом. Диарея, тошнота, рвота и периодические спазмы в животе могут быть облегчены при назначении низколактозной диеты. Эти побочные эффекты обычно реагируют на временное снижение дозы.

После исчезновения этих симптомов, пытаются постепенно повысить дозу до исходного уровня. Может отмечаться снижение количества клеток крови, поэтому необходим периодический лабораторный контроль крови.

Мышечная слабость (миопатия) может встречаться у пациентов с заболеваниями почек и печени. После отмены препарата достигается быстрое выздоровление.

Другой редкий побочный эффект - поражение периферических нервов (невропатия), в этом случае выздоровление может быть медленным.

Иногда могут наблюдаться сыпь и алопеция.

Тяжелая интоксикация может встречаться после введения высоких доз препарата. Лечение колхициновой интоксикации требует медицинского вмешательства. Обычно наблюдается постепенное выздоровление, но иногда это может быть фатальным. Родители должны быть очень осторожны и хранить лекарства в недоступном для детей месте. Лечение колхицином семейной средиземноморской лихорадки может продолжаться во время беременности. Если есть дополнительные факторы риска, должен быть проведен амниоцентез на 3-4 месяце беременности (тест на измененные хромосомы из маленького образца полученного из жидкости, окружающей плод).

Анти-ФНО агенты.

Фактор некроза опухоли - молекула, которая играет центральную роль в воспалительном процессе. Благодаря современной биотехнологии, были произведены различные виды лекарств, которые селективно ингибируют ФНО.

Они включают антитела против ФНО (инфликсимаб и адалимумаб) и блокаторы рецепторов ФНО (этанерсепт).

Этанерсепт назначается в виде подкожных инъекций, пациенты, также как и члены их семьи, могут сами выполнять эти инъекции (как больные диабетом). В месте инъекции могут наблюдаться местные реакции (покраснение, зуд, припухлость), но обычно недолгие и слабовыраженные.

Инфликсимаб назначается внутривенно в стационаре. Во время инфузии могут отмечаться аллергические реакции от легких (одышка, красная кожная сыпь, зуд), которые просто лечить, до тяжелых аллергических реакций с гипотонией (понижением кровяного давления) и риском развития шока.

Эти аллергические реакции чаще всего проявляются после первого вливания и происходят по причине иммунизации против части молекул, которые имеют мышинное происхождение. Если возникают аллергические реакции, то прием лекарства прекращают.

Адалимумаб схож с инфликсимабом, но этот препарат не содержит молекул, полученных от мышей. Назначается в виде подкожных инъекций.

Все лекарства имеют мощный противовоспалительный эффект который сохраняется до тех пор пока они применяются. Побочные эффекты, в основном, представлены повышенной восприимчивостью к инфекциям, особенно к туберкулезу.

При выявлении тяжелой инфекции препарат следует отменить. В некоторых редких случаях, лечение было связано с развитием аутоиммунных заболеваний, отличных от артрита. Пока не было доказательств, что лечение может предрасполагать к увеличению риска заболевания раком.

В настоящее время опыт применения ФНО ингибиторов непродолжителен, реальные данные по долговременной безопасности отсутствуют.

Эти препараты часто относят к "биологическим агентам", потому что они производятся при помощи биотехнологий (как генная инженерия).

Существуют иные агенты, как например антитела к ИЛ1 и ИЛ6, которые используются в лечении некоторых ревматических заболеваний у взрослых и экспериментально у детей.

Биологические агенты являются очень дорогостоящими препаратами.