

# Principii de tratament in bolile reumatologice

Dr. Camelia Badea

Medicină internă 2

Spitalul Colentina

# Principalele clase de medicamente

1. AINS

2. Corticosteroizi

3. Imunosupresoare

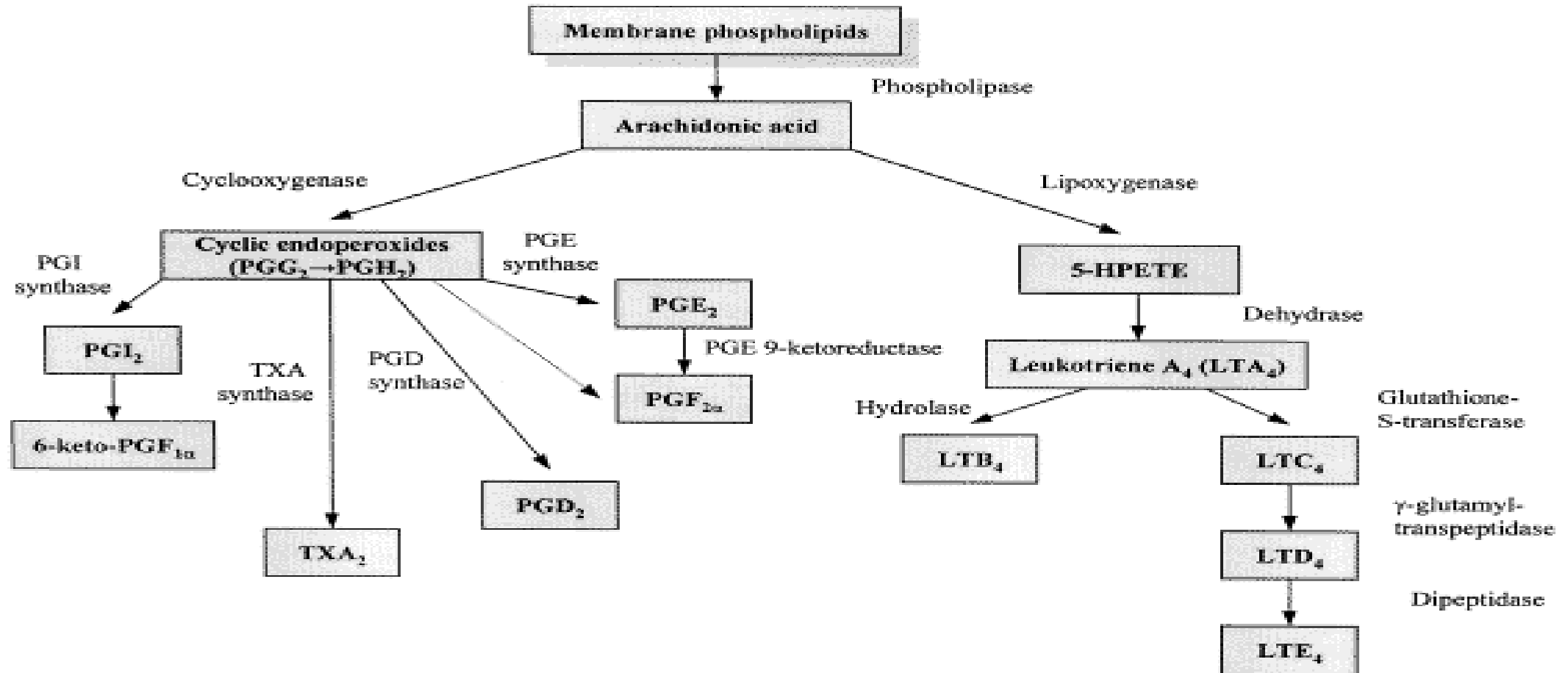
4. Medicatie biologica

# Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Actiune:

- antinflamatoare
- antialgica
- antipiretica

# AINS - mechanism



# Clasificare

## 1. Antiinflamatoare nesteroidiene clasice (generatia I)

- **Acizi carboxilici:**

- Derivati de acid salicilic: acid acetilsalicilic, diflunisal, benorilat.

- **Derivati de acid acetic:**

- Derivati de acid fenilacetic: **diclofenac**, alclofenac, **aceclofenac**

- Derivati de acizi carbociclici si heterociclici acetici: **indometacin**, sulindac, lonazolac, ketorolac

- Derivati de acid propionic: **ibuprofen**, flurbiprofen, **naproxen**, **ketoprofen**, **dexketoprofen**.

- Derivati de acid fenamic: acid flufenamic, acid mefenamic, acid niflumic.

- **Acizi enolici:**

- Pirazolone: aminofenazona, fenazona, fenilbutazona, metamizol, propifenazona

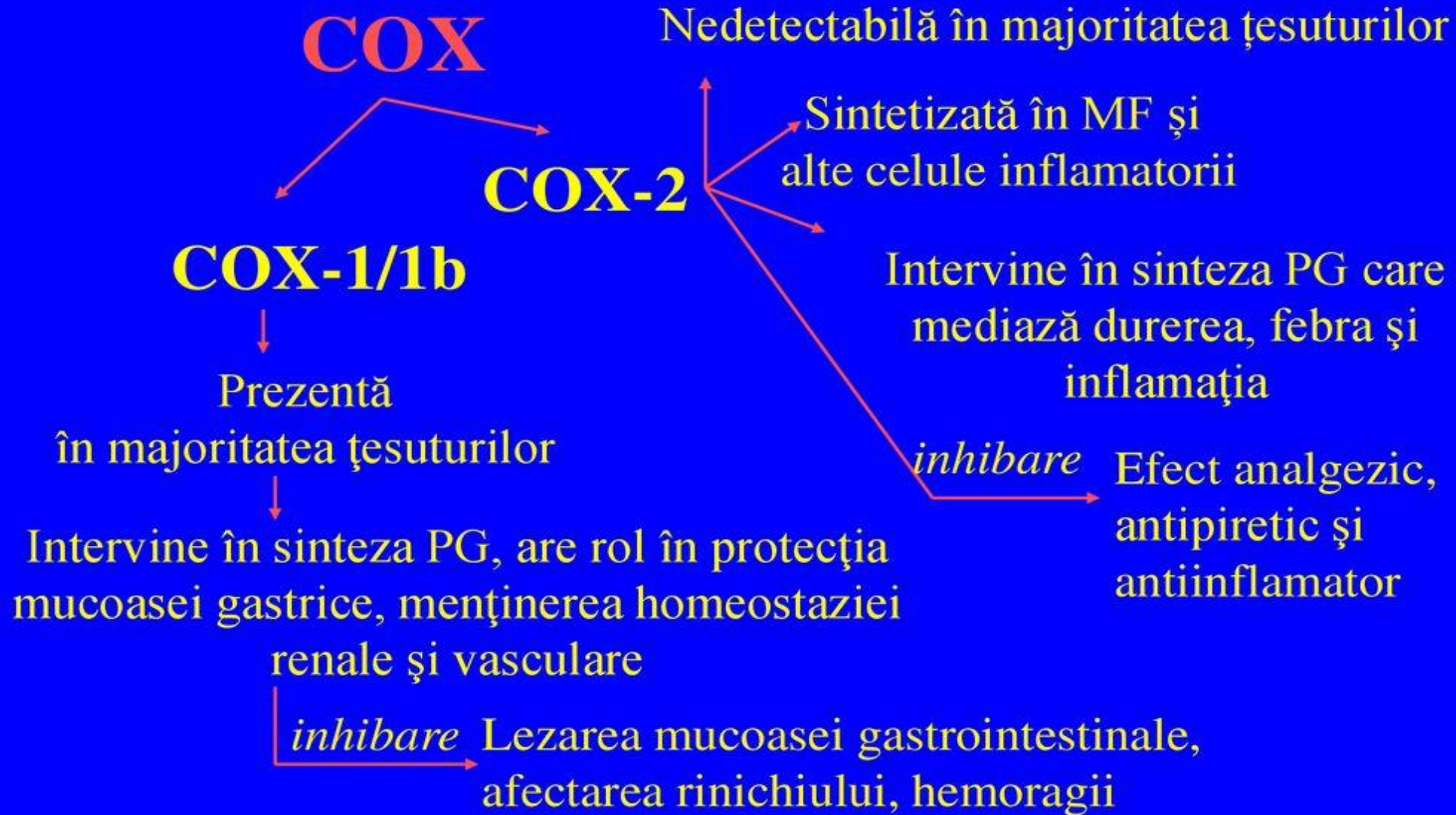
- Oxicami: piroxicam, **tenoxicam**, lornoxicam, **meloxicam**

## Antiinflamatoare nesteroidiene inhibitoare selective sau specifice de COX-2 (generatia a II-a):

- Blocante selective: meloxicam, nimesulida

- Blocante specifice (coxibi): celecoxib, parecoxib, etoricoxib;

# Inhibarea ciclooxigenazei (COX)



# Indicatii:

1. Boala artrozica – administrare daca paracetamolul este ineficient, cure scurte – 7-10 zile
2. Lombosciatica – administrare pev/po, 10-14 zile, asociat cu decontracturant
3. Spondilita anchilozanta – forma axiala – prima linie – administrare de minim 6 sapt ( 2 AINS doze maxime)
4. Medicatie adjuvanta in afectarea articulara din LES, BMTC, PR.

# Reactii adverse:

## 1. Gastrointestinale:

- dispepsie
- ulcer gastric
- hemoragie gastrica superioara (HDS)
- Creste risc de HDS la pacientii cu tratament antiagregant, anticoagulant, corticoterapie, antidepresive (SSRI)
- Se administreaza cu IPP

## 2. Renale:

- Insuficienta renala acuta
- Diselectrolitemie: hiperpotasemie, hiponatremie
- Creste risc de cancer renal



# Reactii adverse

## 3. Cardiovasculare:

- risc crescut de IMA, AVC, HTA, agravarea insuficientei cardiace

\*\*Se administreaza doza redusa, perioada scurta de timp in asociere cu antiagregant

## 4. Cresterea enzimelor hepatice

## 5. Anafilaxie

# Antiinflamatoare steroidiene

Mecanism de actiune:

- efect asupra transcriptiei genetice: leaga si blocheaza transcriptia genetica a IL1 $\alpha$  si IL1 $\beta$ ;
- inhiba sinteza majoritatii citokinelor proinflamatorii – prin blocarea transcriptiei genetice – a factorului NK-kB, AP – 1
- inhiba fosfolipaza A2; inhiba ciclooxigenaza

# Caracteristici

- Cu actiune rapida: cortizonul, hidrocortizonul
- Cu actiune medie: prednisonul, prednisolone, metilprednisolon, triamcinolone
- Cu actiune lunga: dexametazona, betametazon

Doza echivalenta (mg)	Hidrocortizon	Prednison	Metilprednisolon	Triamcinolon	Dexametazona
	20	5	4	4	0,75

# Regimuri de administrare

1. Doza mica de administrare: 7,5mg/zi prednisone
2. Doze medii de administrare: 10 – 40mg/zi prednisone
3. Doze mari: 40 – 80/100mg/zi prednisone sau 1mg/kgcorp/zi
4. Pulsterapia: 250 – 1000mg/zi methylprednisolon – maxim 3- 5zile.
5. Corticoterapia locala:
  - intraarticular: hidrocortizon acetat, triamcinolonul, betametazona

# Indicatii terapeutice

Pulse terapia, doze mari de cortizon:

- Vasculite ANCA positive
- Vasculita ANCA negative: ACG cu afectare oculara, Boala Takayasu,
- LES cu afectare organica severa: neurologica centrala, nefrita lupica, hematologica severa
- Polimiozita/dermatopolimiozita – forme severe cu afectare organica

# Reducerea dozelor

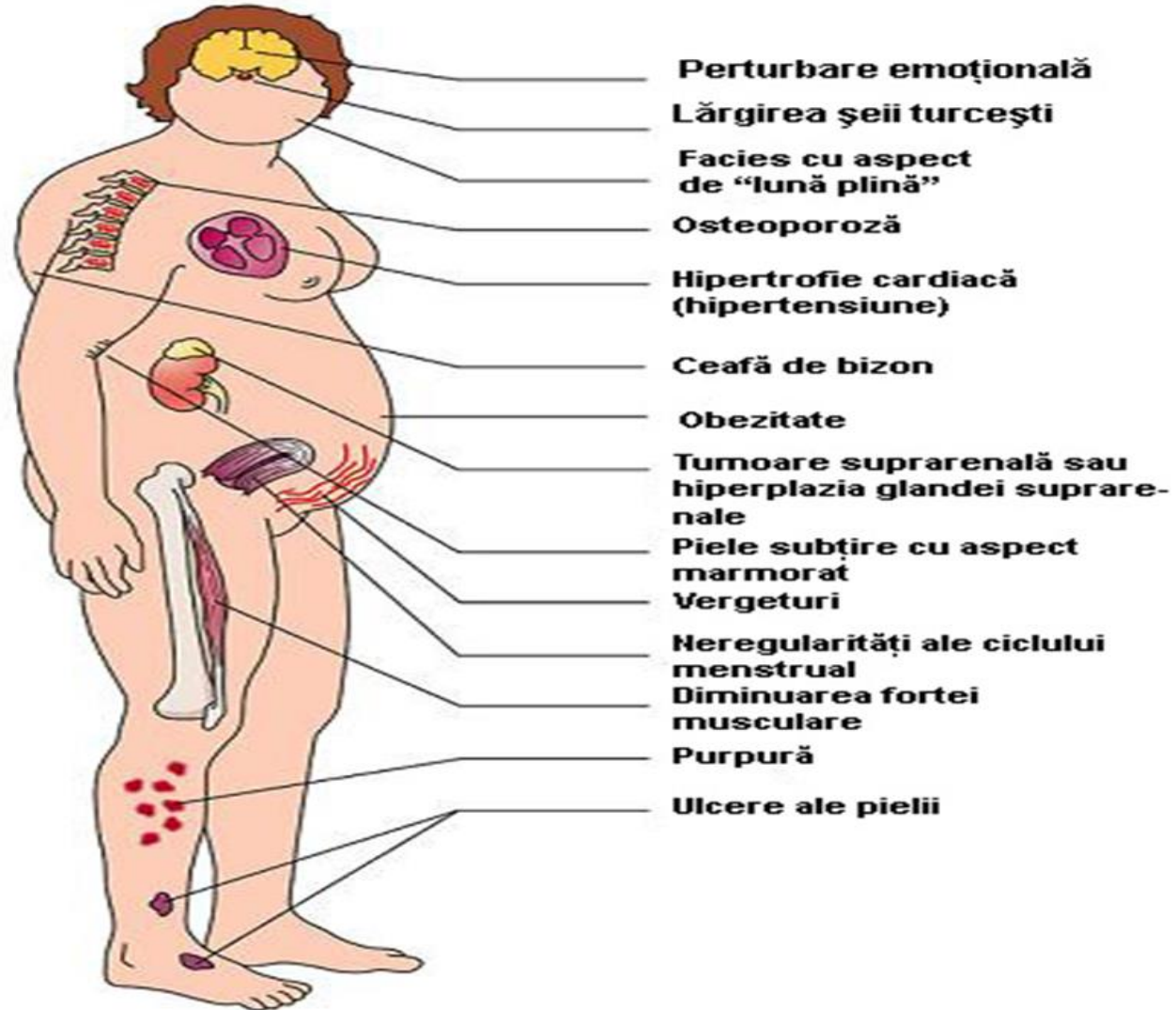
Regim standard – cu 10mg la 2 sapt – pana la doza de 20mg

- cu 2,5mg – la 2 - 4 sapt pana la doza de 10mg
- cu 1mg – la 1- 2 luni

Regim pentru prednisolone/metilprednisolon:

- cu 10mg la 2 sapt pana la 20mg
- cu 2,5 mg la 4 sapt pana la 10mg
- 7,5 mg /zi – timp de 1 – 2 luni
- 7,5mg/zi alternative cu 5 mg/zi 1 – 2 luni
- 5mg/zi – 1 – 2 luni

# Reactii adverse



# Preventia reactiilor adverse

- Protectie gastrica
- Regim fara sare, hipoglucidic, hiperproteic
- Aport suplimentar de potasiu
- Preventia osteoporozei cu Vitamina D3 si Ca
- Anxiolitice
- Tratament prompt al infectiilor



# Metotrexat (MTX)

- administrare oral sau parenterala
- doze: 7,5 – 25mg/sapt – prize unica
- se asociaza acid folic 5mg/sapt

## Indicatii:

- Poliartrita reumatoida/artropatie psoriazica – prima linie DMARD
- Polimiozita/Dermatopolimiozita – imunosupresor de electie
- Sclerodermie cu afectare cutanata difuza
- Alternativa de tratament in: LES, BMCT, Vasculite ANCA negative,

# Metotrexat

Efecte adverse:

- hepatice
- mielosupresie
- fibroza pulmonara

Monitorizare tratament:

- lunar: HLG, transaminase
- anual: spirometrie

# Ciclofosfamida

- administrare: - orala 50 – 150mg/zi
- iv 10 – 15mg/kgcorp – la interval de 3sapt/1 luna

## Indicatii:

- Vasculite ANCA pozitive – recomandare 15mg/kgcorp la 2sapt ( 3 aplicatii), apoi la 3 sapt – pentru 3 – 6 luni
- LES cu afectare renala, neurologica – administrare lunara sau 500mg la 2 sapt pentru 3 luni
- Sclerodermie cu afectare pulmonara
- alternativa de tratament: Dermato/polimiozita, Sdr Sjogren cu afectare viscerală,

# Ciclofosfamida

## Reactii adverse:

- hematologice: leucopenie, aplazie medulara
- gastrointestinala: anorexie, greata, varsaturi, citoliza hepatica
- urinare: cistita hemoragica ( sa administreaza MESNA)
- insuficienta ovariana
- neoplazii: cancer de vezica urinara
- risc crescut de infectii: - se administreaza cu profilaxie de pneumocistis carinii – sulfametoxazol/trimetoprim

# Azathioprina (Imuran)

- administrare orală doze de 1 – 2,5mg/kg corp
- **!!** activitatea redusă a tiopurinmetiltransferazei – duce la mielosupresie severă

## Indicatii:

- tratament de consolidare a remisiei în LES, Vasculite
- alternativă de tratament în PR, DM/PM, Sd Sjogren

## Reacții adverse;

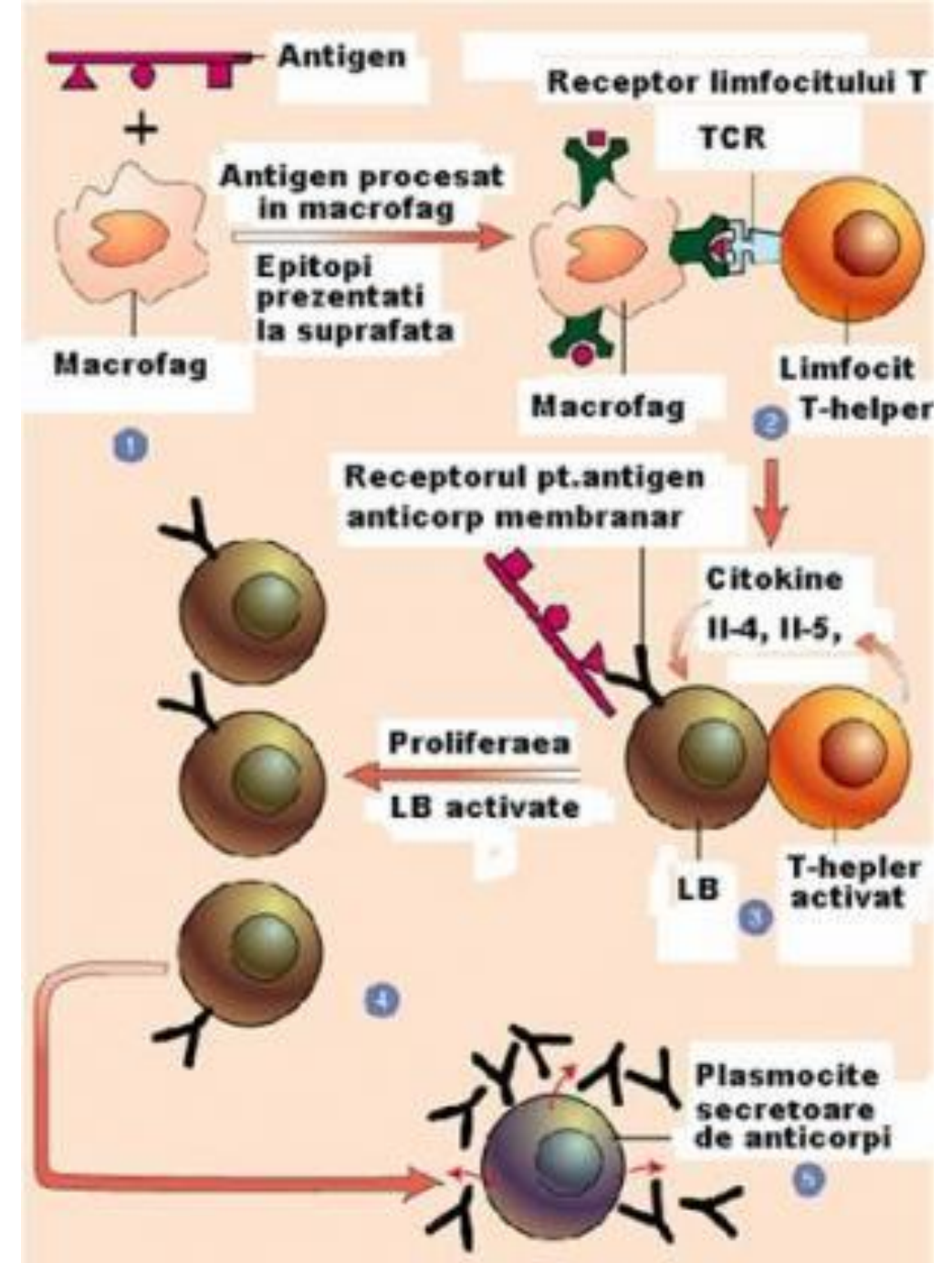
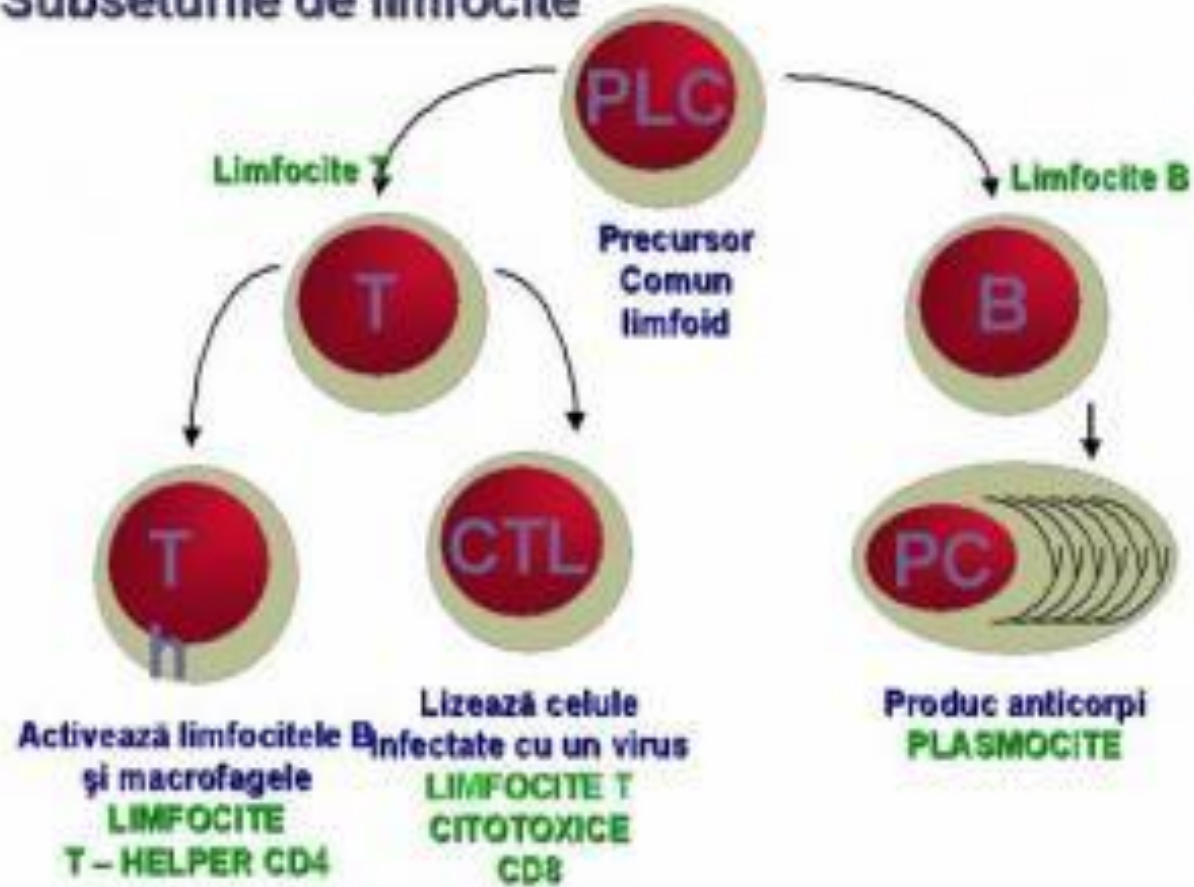
- hematologice
- digestive
- risc infecțios crescut

# Terapia biologica

- Cuprinde agenti terapeutici:
  - Interfera cu functia / productia de citochine
  - inhiba activarea limfocitelor T
  - inhiba sinteza limfocitelor B

# Raspuns imun –Remember!

## Subseturile de limfocite



# Nomenclatura:

- “ cept ” = blocant de proteina de fuziune receptor
- “ mab ” = ac monoclonal
- “ ximab ” = ac himeric
- “ zumab ” = ac umanizat
- “ umab ” = ac complet umanizat



# Blocanti citokinici

1. Ac anti TNFà: Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Certolizumab, Etanercept

## Indicatii:

1. Poliartrita reumatoida
2. Artropatie psoriazica/psoriazis
3. Spondilita anchilozanta
4. Boli inflamatorii colonice

\*\* Etanercept – nu este eficient pe boli inflamatorii colonice

- Reactii adverse:
  - risc crescut de infectii
  - reactii alergice: urticarie, angioedema, soc anafilactic
  - efecte cardiovasculare – agravarea insuficientei cardiace, aritmii
  - fenomene autoimune – reactii lupus-like
  - sindroame demielinizante
  - anticorpi blocanti antimolecula himerica
  - hematologic – leucopenie, anemie, trombocitopenie etc

## 2. Ac anti IL1: anakinra, canakinumab, rilonacept

### Indicatii:

- poliartrita reumatoida
- boli autoinflamatorii: - febra periodica, TRAPS, HiperIgD, Boala Still a adutului, ARJ

- Ac anti IL6: tocilizumab, sarilumab

Indicatii:

- Poliartrita reumatoida
- ARJ
- Boala Castelman
- Arterita cu celule gigante

- Ac anti IL 17: Sekukinumab, Ixekizumab

Indicatii:

- Artropatia psoriazica
- Spondilartopatie

# Blocanti ai moleculelor costimulatoare

- Blocanti CTLA4 – abatacept

Indicatii:

1. Poliartita reumatoida
2. Artropatie psoriazica
3. ARJ

# Blocanti ai limfocitelor B

1. Rituximab: ac monoclonal anti CD 20

Indicatii:

- boli limfoproliferative
- PR
- LES
- Vasculite: granulomatoza cu poliangeita si poliangeita microscopica

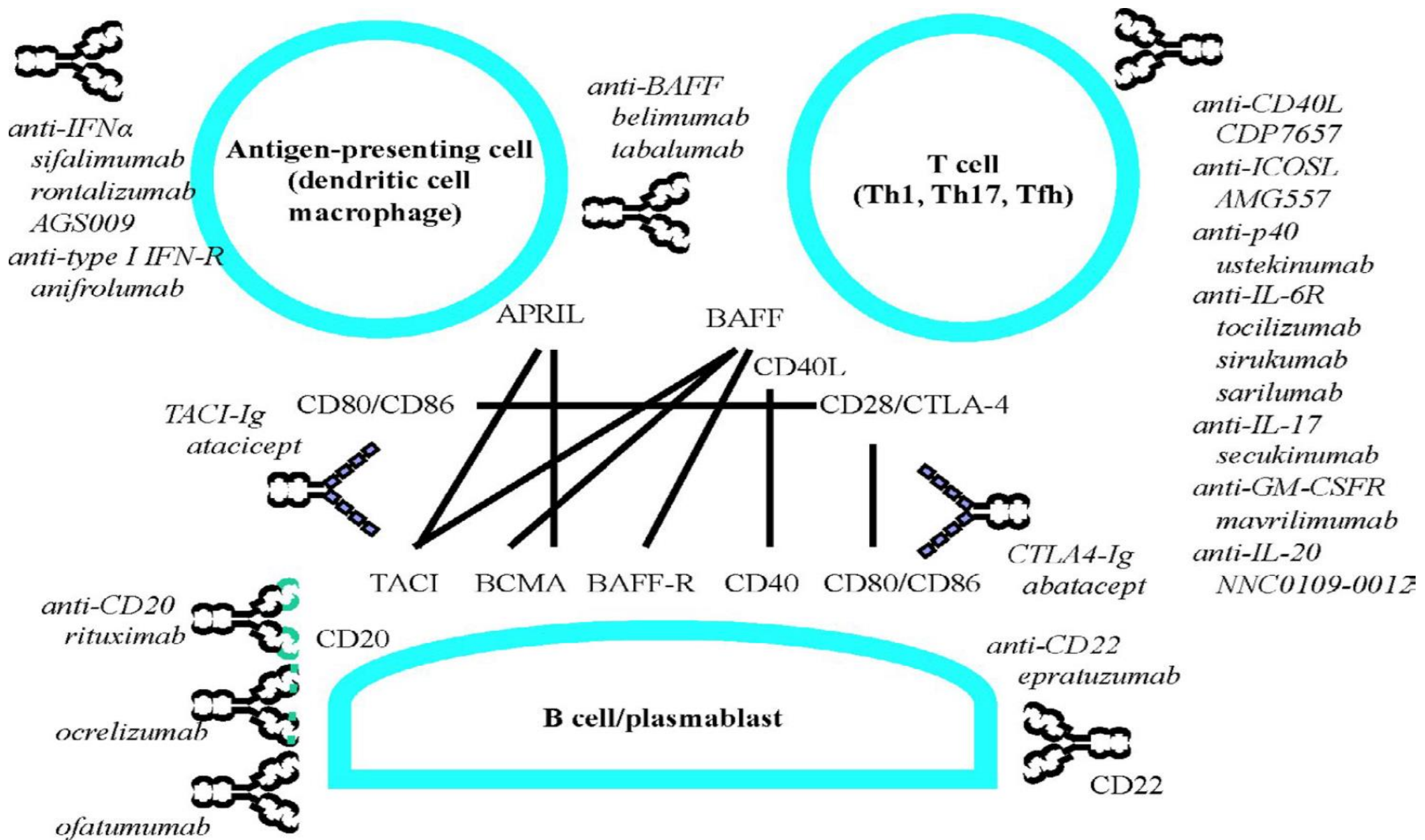
2. Belimumab – blocant al Blys – blocheaza activarea LB

Indicatii: LES, Sdr Sjogren

# Inhibitori de tirozin-kinaze

- Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib etc
  - nu sunt agenti biologici; sunt considerate DMARD sintetice
  - se administreaza oral
- Indicatii: poliartrita reumatoida





- Protocol screening premedicatie:

TBC: - radiografie pulmonara, quantiferon

Hepatita B, C/ HIV

Infectii recurente

Boli demielinizante

Neoplasme

Insuficienta cardiaca