



Кафедра клинической фармакологии
интернатуры

*Рациональная фармакотерапия
анкилозирующего
спондилоартрита*

Подготовила: Ченгельбаева Т.Е 658
гр ОМ (Педиатрия)

Проверила: Мырзакулова К.К

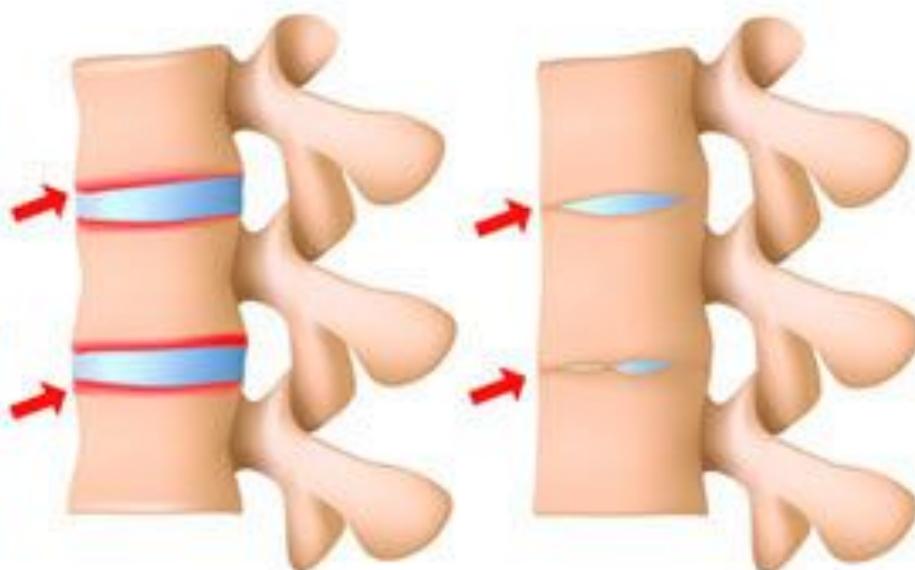
Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит

- Хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся до 16 – летнего возраста, характеризующееся преимущественной заболеваемостью лиц мужского пола, тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA-B27 антигеном.

Здоровый позвоночник



Анкилозирующий спондилоартрит



Этиология

- Причины возникновения заболевания изучены мало, однако весомым доказательством в развитии заболевания стал генетический фактор (антиген HLA-B 27), при этом иммунная система человека начинает воспринимать некоторые свои ткани как чужеродные и пытается их «ликвидировать».
- Наличие хронических инфекций в организме, в основном в ЖКТ и мочевыводящих путях, выступают в качестве провоцирующих факторов, также анкилозирующий спондилоартрит может быть следствием травмы или сильного стресса. Ревматологи в качестве определения заболевания выделяют два типа (классификация): спондилоартрит первичный (идиопатический) и вторичный, как следствие реактивного артрита, воспалительных проблем в кишечнике и псориаза.



КЛИНИЧЕСКИЙ СИМПТОМОКОМПЛЕКС

Суставной синдром

- Олигоартрит с преимущественным поражением нижних конечностей, обычно симметричный

Энтезопатии

- Воспалительные изменения в местах прикрепления сухожилий и связок к костям

Экстраартикулярные проявления

- С типичным поражением глаз, сердца, слизистых оболочек, кожи;
- Вовлечением в процесс внутренних органов

Поражение осевого скелета

Диагностические критерии

Классификационные критерии европейской группы по изучению спондилоартропатий

Боль в позвоночнике
воспалительного характера

или

Артрит:
– Асимметричный
– Преимущественно нижних конечностей

и один или несколько следующих критериев:

- семейный анамнез, позитивный для анкилозирующего спондилита, псориаза, реактивного артрита, болезни Крона или язвенного колита;
- псориаз, обнаруженный при осмотре или в анамнезе;
- воспалительное заболевание кишечника;
- уретрит, цервицит или острая диарея, развившиеся за 1 месяц до начала артрита;
- боли попеременно в правой и левой ягодичной области;
- боль в пятках;
- сакроилеит

Таблица 1

Критерии ЮАС Гармиш–Партенкирхен (1987 г.)

Основные критерии	Дополнительные критерии
<ol style="list-style-type: none"> 1. Асимметричный пауциартрит (воспаление 5 суставов и менее) преимущественно нижних конечностей в дебюте заболевания (в первые 3 мес) 2. Энтезопатия 3. Боли в пояснично-крестцовой области 4. Острый иридоциклит 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Полиартрит (воспаление более 4 суставов) в дебюте заболевания 2. Мужской пол 3. Возраст начала заболевания старше 6 лет 4. Наличие HLA-B27-антигена 5. Семейная агрегация заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов

Таблица 2

Берлинские диагностические критерии реактивного артрита

Показатель	Диагностические критерии
Периферический артрит	<ol style="list-style-type: none"> 1. Асимметричный 2. Олигоартрит (поражение до 4 суставов) 3. Преимущественное поражение суставов ног
Инфекционные проявления	<ol style="list-style-type: none"> 1. Диарея 2. Уретрит 3. Время возникновения: в течение 4 недель до развития артрита
Лабораторное подтверждение инфекции	<ol style="list-style-type: none"> 1. Необязательно, но желательно при наличии выраженных клинических проявлений инфекции 2. Обязательно — при отсутствии явных клинических проявлений инфекции

Модифицированные нью-йоркские критерии АС

Рентгенологический критерий:

Сакроилеит: двусторонний II стадии и более или односторонний III–IV стадии

Клинические критерии:

1. Боль и скованность в нижней части спины, продолжающиеся не менее 3 мес, уменьшающиеся во время физических упражнений и не проходящие после отдыха.
2. Ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.
3. Уменьшение экскурсии грудной клетки (в сопоставлении с возрастной нормой).

Диагноз определенного АС устанавливается при наличии рентгенологического критерия и как минимум одного клинического.

Вероятный АС может быть заподозрен при наличии только клинических или только рентгенологического критериев.

Лечение

Учитывая большой спектр побочных реакций, индуцируемых НПВП, предпочтение должно отдаваться новому классу нестероидных соединений, селективным ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ-2) нимесулид.

Классификация НПВС по активности и химической

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

Кислоты

Салицилаты

[Ацетилсалициловая кислота \(аспирин\)](#)

[Дифлунизал](#)

[Лизинмоноацетилсалицилат](#)

Пиразолидины

[Фенилбутазон](#)

Производные индолуксусной кислоты

[Индометацин](#)

[Сулиндак](#)

[Этодолак](#)

Производные фенилуксусной кислоты

[Диклофенак](#)

Оксиамы

[Пироксикам](#)

[Теноксикам](#)

[Лорноксикам](#)

[Мелоксикам](#)

Производные пропионовой кислоты

[Ибупруфен](#)

[Напроксен](#)

[Флурбипрофен](#)

[Кетопрофен](#)

[Тиaproфеновая кислота](#)

Некислотные производные

Алканоны

[Набуметон](#)

Производные сульфонида

Нимесулид

[Целекоксиб](#)

Рофекоксиб

НПВС со слабой противовоспалительной активностью

Производные антраниловой кислоты

[Мефенамовая кислота](#)
[Этофенамат](#)

Пиразолонь

[Метамизол](#)
[Аминофеназон](#)
[Пропифеназон](#)

Производные парааминофенола

[Фенацетин](#)
[Парацетамол](#)

Производные гетероарилуксусной кислоты

[Кеторолак](#)



Нимесулид

Обладая антигистаминным и антибрадикининовым действием, является препаратом выбора для пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями и бронхиальной астмой. У пациентов с высокой активностью заболевания возможно постепенное в течение 2-3 недель накопление противовоспалительного потенциала селективных ЦОГ2-ингибиторов, т.е. выраженный противовоспалительный эффект препаратов может развиваться не так быстро, как при применении индометацина или высоких доз диклофенака натрия.

Однако, после достижения терапевтического эффекта противовоспалительное действие препарата практически идентично эффективности диклофенака натрия. Следует подчеркнуть, что у некоторых пациентов с высокоактивным ЮАС, так же как и у взрослых с АС, наблюдается избирательная эффективность индометацина при недостаточном ответе на любые другие НПВП. Эта немногочисленная группа пациентов вынуждена принимать индометацин несмотря на самую высокую из всех НПВП частоту развития неблагоприятных побочных реакций им вызываемых

Нимесулид

Фармакологическое действие -

- *противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее.*
- Селективно ингибирует циклооксигеназу-2, подавляет синтез ПГ в очаге воспаления. Угнетает перекисное окисление липидов, не влияет на гемостаз и фагоцитоз.

Фармакокинетика

- После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} достигается через 1,5–2,5 ч. В крови циркулирует в связанном с белками виде (до 99%). $T_{1/2}$ из плазмы — 2–3 ч. Подвергается биотрансформации в печени. Основным метаболитом является фармакологически активный гидроксинимесулид (25%). Экскретируется преимущественно почками (98% в течение 24 ч). При длительном применении не кумулирует.

- **Противопоказания**

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС), острое кровотечение в ЖКТ, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, выраженные нарушения функции печени и почек (при С1 креатинина менее 30 мл/мин), беременность, кормление грудью.

Побочные действия вещества Нимесулид

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* редко — головная боль, головокружение, сонливость.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* очень редко — тромбоцитопения.
- *Со стороны органов ЖКТ:* редко — тошнота, изжога, боль в желудке, дегтеобразный стул, мелена.
- *Со стороны кожных покровов:* редко — петехии, пурпура.
- *Со стороны мочеполовой системы:* редко — олигурия.
- *Аллергические реакции:* экзантема, эритема, крапивница



Индометацин

Индометацин назначается детям из расчета 2,5-3 мг/кг массы в сутки. В аналогичной весовой дозировке назначается и диклофенак натрия. С успехом может применяться напроксен (напросин) в дозе 10-15 мг/кг (на короткий срок для подавления активности - 20 мг/кг) или пироксикам (10-20 мг/сут у детей старше 12 лет), не забывая, однако, о высокой гастроэнтерологической токсичности последнего. Иные НПВП при ЮСА, как правило, малоэффективны

Индометацин

Фармакодинамика

- *противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее.* Ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), снижает синтез ПГ, обуславливающих в очаге воспаления развитие боли, повышение температуры и увеличение тканевой проницаемости. Оказывает антиагрегантное действие.
- Вызывает ослабление или исчезновение болевого синдрома ревматического и неревматического характера (в т.ч. при болях в суставах в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений; при воспалительных процессах, возникающих после операций и травм, быстро облегчает как спонтанную боль, так и боль при движении, уменьшает воспалительный отек на месте раны)

Фармакокинетика

- Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь обычных и через 2-4 часа после приема пролонгированных ("ретард") лекарственных форм. Прием пищи замедляет всасывание. При ректальном введении всасывается несколько хуже и максимальная концентрация в крови развивается медленнее. Период полувыведения составляет 4-5 часов.

Нежелательные реакции

Главный недостаток индометацина – частое развитие нежелательных реакций (у 35-50% больных), причем их частота и выраженность зависят от суточной дозы. В 20% случаев из-за нежелательных реакций препарат отменяют.

Наиболее характерны *нейротоксические реакции*: головная боль (вызванная отеком мозга), головокружение, оглушенность, торможение рефлекторной деятельности; *гастротоксичность* (выше, чем у аспирина); *нефротоксичность* (не следует использовать при почечной и сердечной недостаточности); *реакции гиперчувствительности* (возможна перекрестная аллергия с [аспирином](#)).

.

Противопоказания

Гиперчувствительность

Для системного применения: «аспириновая» триада (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, а также непереносимости ацетилсалициловой кислоты и ЛС пиразолонового ряда), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, кровотечение (в т. ч. внутричерепное или из ЖКТ), врожденные пороки сердца, при которых открыт артериальный проток необходим для поддержания легочного или системного кровообращения, в т.ч. тяжелая коарктация аорты, атрезия легочной артерии, тетрада Фалло; нарушение цветового зрения, заболевания зрительного нерва, бронхиальная астма, цирроз печени с портальной гипертензией, хроническая сердечная недостаточность, отеки, артериальная гипертензия, нарушение свертываемости крови (в т.ч. гемофилия, удлинение времени кровотечения, склонность к кровотечениям), печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, снижение слуха, патология вестибулярного аппарата, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; нарушения кроветворения (лейкопения и анемия), беременность, период лактации, детский возраст (до 14 лет); *для ректального применения*(дополнительно): ректальное кровотечение, проктит, геморрой; *для кожного применения:* беременность (III триместр — для нанесения на большие поверхности), нарушение целостности кожных покровов, детский возраст до 1 года.

Показаниями для назначения болезнь-модифицирующих (базисных) средств

является стойкое сохранение активности заболевания с наличием периферических артритов, энтезитов, увеита. Целесообразным и патогенетически оправданным следует считать применение в качестве базисного препарата *сульфасалазина* из расчета 30-50 мг/кг/сут (суммарно не более 2 г в сутки). В целях предупреждения серьезных побочных реакций, возможных у небольшой части пациентов с индивидуальными особенностями метаболизма (медленный тип ацетилирования), полная суточная терапевтическая доза достигается постепенно в течение 1,5-3 недель, начиная с 0,25 г/сут под контролем общего самочувствия и анализа периферической крови.



Напроксен

Характеристика

- Одно из наиболее часто применяемых НПВС. По противовоспалительной активности превосходит [ибупрофен](#). Противовоспалительный эффект развивается медленно, с максимумом через 2-4 недели. Обладает сильным анальгезирующим и жаропонижающим действием. Антиагрегационный эффект проявляется только при назначении высоких доз препарата. Не обладает урикозурическим действием.

Фармакодинамика

- заключается в торможении миграции лейкоцитов, снижении активности лизосом и медиаторов воспаления. Напроксен является сильным ингибитором липооксигеназы, блокирует синтез арахидоновой кислоты. Кроме того, тормозит активность циклооксигеназы арахидоновой кислоты, что приводит к угнетению синтеза промежуточных продуктов простагландинов. Тормозит агрегацию

Фармакокинетика

- Быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Практически полностью (99%) связывается с белками. Объем распределения составляет 0,09 л/кг. В полость сустава проникает медленно: через 3–4 ч после приема внутрь концентрация в синовиальной жидкости составляет 50% уровня в плазме, а через 15 ч — около 74%. Значимый терапевтический эффект развивается через 10 ч. Более половины введенного количества подвергается биотрансформации — образует глюкурониды. Выводится с мочой, около 10% в неизмененном виде, 60% — в глюкуронированном. $T_{1/2}$ — 12–15 ч. При печеночной и почечной недостаточности экскреция может значительно снижаться.

Нежелательные реакции

- Гастротоксичность меньше, чем у индометацина, аспирина и пироксикама.
Нефротоксичность отмечается, как правило, только у больных с почечной патологией и при сердечной недостаточности. Возможны аллергические реакции, описаны случаи перекрестной аллергии с аспирином.

Сульфасалазин

ФАРМАКОДИНАМИКА

антибактериальное, бактериостатическое, противовоспалительное. В соединительной ткани стенки кишки диссоциирует на 5-аминосалициловую кислоту, обуславливающую противовоспалительные свойства сульфасалазина, и сульфапиридин — конкурентный антагонист парааминобензойной кислоты, прекращающий синтез фолатов в клетках микроорганизмов и обуславливающий антибактериальную активность. Действует в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки.



Фармакокинетика

Плохо всасывается из ЖКТ (не более 10%).
Подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием 60–80% сульфапиридина и 25% 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Связывание с белками плазмы сульфасалазина — 99%, сульфапиридина — 50%, 5-АСК — 43%. Сульфапиридин подвергается биотрансформации в печени путем гидроксирования с образованием неактивных метаболитов, 5-АСК — ацетилируется. $T_{1/2}$: сульфасалазин — 5–10 ч, сульфапиридин — 6–14 ч, 5-АСК — 0,6–1,4 ч. С фекалиями выводится 5% сульфапиридина и 67% 5-АСК, почками — 75–91% сульфасалазина (в течение 3 дней).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к сульфаниламидам и производным салициловой кислоты, выраженные нарушения функции печени и/или почек, анемия, порфирия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, кормление грудью, детский возраст — до 5 лет (нет сведений о безопасности использования у пациентов этой возрастной группы).

Побочные действия

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, слабость, утомляемость, нарушение сна, галлюцинации, периферическая невропатия, атаксия, судороги, шум в ушах.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.
- *Со стороны органов ЖКТ:* диспептические явления: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, метеоризм, анорексия, примесь крови в фекалиях, лекарственный гепатит, панкреатит.
- *Со стороны мочеполовой системы:* нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, преходящие олигоспермия и бесплодие.
- *Аллергические реакции:* кожная сыпь, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок.
- *Прочие:* фотосенсибилизация, лихорадка, интерстициальный пневмонит.

- Следует избегать назначения сульфасалазина у пациентов с IgA-нефропатией, поскольку это может усугубить выраженность мочевого синдрома. В последние годы начато использование при ЮСА в качестве базисного препарата метотрексата в дозе 7,5-10 мг/ м² в неделю, а у некоторых больных обосновано применение комбинации сульфасалазина и метотрексата. Назначение метотрексата показано в случаях упорной клинико-лабораторной активности, резистентной к проводимой терапии, особенно в сочетании с эрозивным артритом мелких суставов стоп, рецидивирующим увеитом, а также у пациентов с IgA-нефропатией.

Пироксикам

Способствует ослаблению болевого синдрома, симптомов воспаления при любом способе применения. При суставном синдроме ослабляет или купирует воспаление и боль в суставах в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов.

Увеличивает вероятность патологических родов и задержку родового акта у животных, подобно другим ЛС, ингибирующим синтез и высвобождение ПГ

Токсическое действие на ЖКТ особенно выражено у женщин в III триместре беременности, по сравнению с действием в I и II триместрах и у небеременных женщин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо всасывается из ЖКТ, C_{max} достигается через 3–5 ч. Равновесная концентрация в крови устанавливается в течение 7–12 дней. Связывание с белками плазмы составляет 97–99%.

Выводится почками и ЖКТ (в моче определяется в 2 раза большее количество, чем в фекалиях), преимущественно в виде глюкуронидов (5% экскретируется в неизменном виде).

Метаболизируется в печени (окисляется и конъюгирует), основные метаболиты — 5-гидроксипироксикам, N-метил-бензосульфонамид и др. — фармакологически неактивны. $T_{1/2}$ около 50 ч, может увеличиваться при заболеваниях печени.



ные

Противопоказания

- Гиперчувствительность, в т.ч. к другим НПВС, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения), «аспириновая» астма, выраженные нарушения функции печени и/или почек, геморрагический диатез, изменение картины крови неясного генеза (в т.ч. в анамнезе), воспалительные изменения или кровотечения в области прямой кишки и анального отверстия, в т.ч. проктит (при применении суппозиторий); беременность, кормление грудью, детский и юношеский возраст (раствор для инъекций — до 18 лет; гель, мазь, суппозитории — до 14 лет).

реакции

- Пироксикам является одним из наиболее гастротоксичных НПВС, особенно при длительном назначении в дозе 30 мг в сутки и выше. По некоторым данным, его гастротоксичность выше, чем у [индометацина](#). Возможны и другие нежелательные реакции: гематотоксичность (тромбоцитопения, апластическая анемия, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, не связанные с желудочно-кишечным кровотечением), нефротоксичность, кожные реакции (сыпи, фотодерматит).

Использованная литература

- «Кардиология и ревматология детского возраста» Самсыгина, Щербакова ,621 стр,2004г
- <http://www.antibiotic.ru>
- Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of pediatric rheumatology. New York, Edinburg, Melbourne, Tokyo,2001

Контрольные вопросы

- Определение анкилозирующего спондилоартрита?
- Диагностические критерии АС?
- Групповая принадлежность Индометацин?
- Фармакодинамика Напроксена?
- Фармакологические эффекты Нимесулида?
- Фармакокинетика Сульфасалазина?