.

Противовоспалительные лекарственные средства

«У человека три главных врага – лихорадка, голод и война»

Ослер

Классификация противовоспалительных ЛС

- НПВС
- Стероидные противовоспалительные ЛС-глюкокортикостероиды
- Базисные, медленно действующие противовоспалительные ЛС

Историческая справка

Многим народам издавна были известны лечебные свойства ивовой коры

В середине XVIII века преп. Эдмунд Стоун представил президенту Лондонского королевского общества отчёт «об исцелении горячки ивовой корой», действующим веществом которой оказался гликозид салицин (Salix-ива), обладающий жаропонижающим действием

В 1875 г. для лечения ревматизма был применен салицилат натрия, вскоре обнаружили его урикозурическое действие и препарат стали применять при подагре.

1853г. Гоффман, работавший в компании «Байер», синтезировал ацетилсалициловую кислоту

1899г. Дрезер ввел её в употребление под названием аспирин

Природные салицилаты вскоре были вытеснены с рынка более дешёвыми синтетическими

Механизм действия аспирина

в модификации по J.Vane, 1994 год

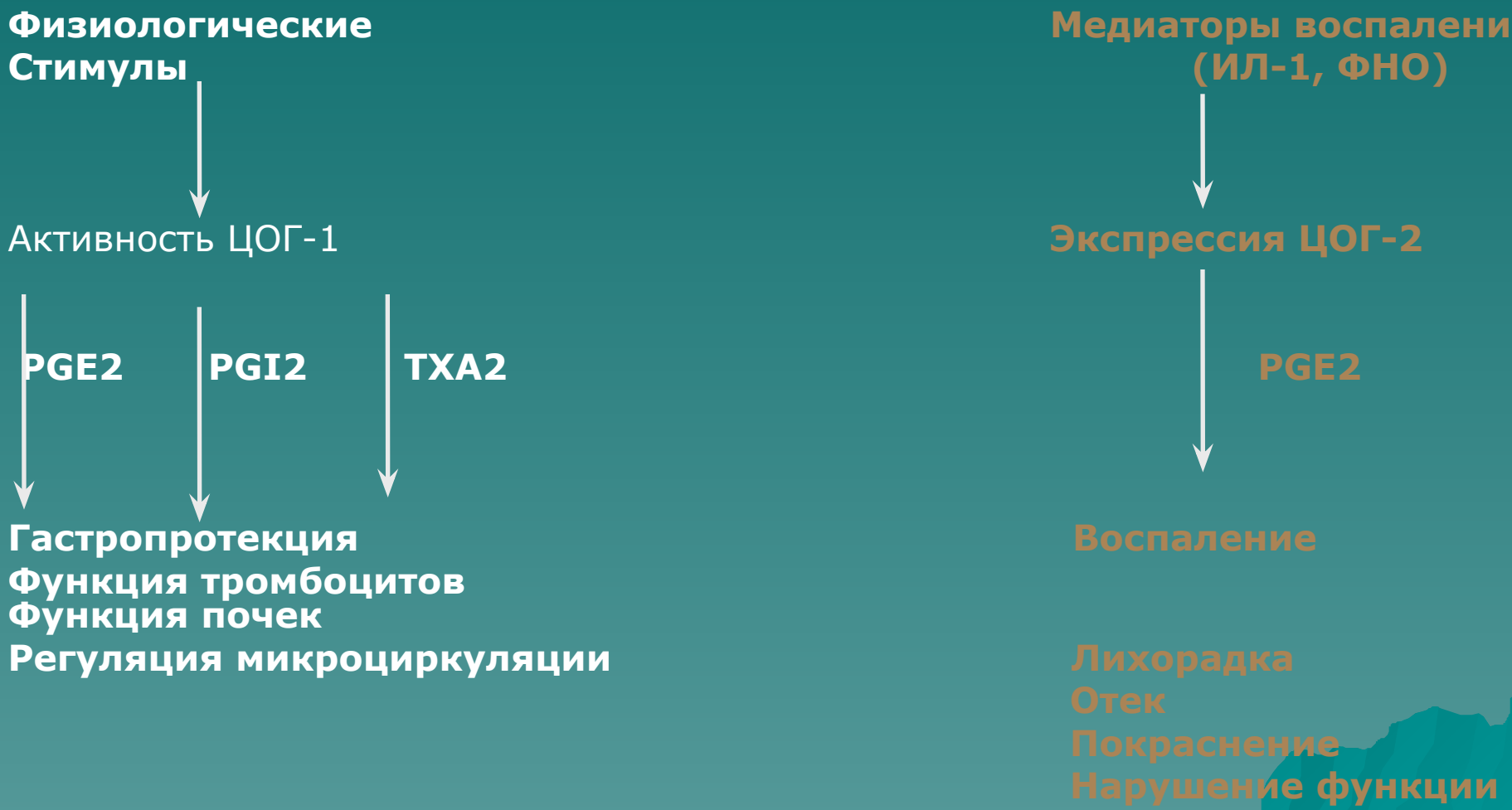
Фармакологические эффекты НПВС

- **Анальгезирующий** (снижение болевой чувствительности нейронов, нарушение проведения импульсов на уровне спинного мозга, активация опиоидных рецепторов)
- **Жаропонижающий** (уменьшение синтеза простагландина Е2 в области преоптических ядер гипоталамуса → ↓цАМФ в ядрах → снижение температуры тела до нормы, вследствие ↓ теплопродукции и ↑ теплоотдачи)
- **Противовоспалительный** (уменьшение синтеза простагландинов → стабилизация мембран лизосом, торможение активации нейтрофилов, нарушение высвобождения из них медиаторов воспаления. Влияют на фазы экссудации и пролиферации и оказывают симптоматическое действие)
- **Антиагрегационный** (↓синтеза проагрегационного агента тромбоксана А2 → ↓агрегации тромбоцитов)

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

1. *Производные салициловой к-ты*
   - Ацетилсалициловая кислота
2. *Производные пиразолона*
   - Метамизол (анальгин)
   - Клофезон
   - Фенилбутазон
3. *Производные уксусной кислоты*
   - Диклофенак
   - Ацеклофенак
   - Индометацин
   - Сулиндак
   - Кеторолак
   - Этодолак
4. *Производные пропионовой к-ты*
   - Ибупрофен
   - Напроксен
   - Кетопрофен
   - Флубрипрофен
5. *Производные никотиновой к-ты*
   - Нифлумовая кислота
6. *Производные оксикамов*
   - Пироксикам
   - Лорноксикам
   - Мелоксикам
7. *Производные антраниловой к-ты*
   - Флуфенамовая кислота
   - Мефенамовая кислота
8. *Коксибы*
   - Целекоксиб
   - Вальдококсиб
   - Эторикоксиб
   - Лумиракоксиб
9. *Производные других химических соединений*
   - Нимесулид
   - Набуметон

Концепция двух изоформ ЦОГ (Vane и соавт.1994)

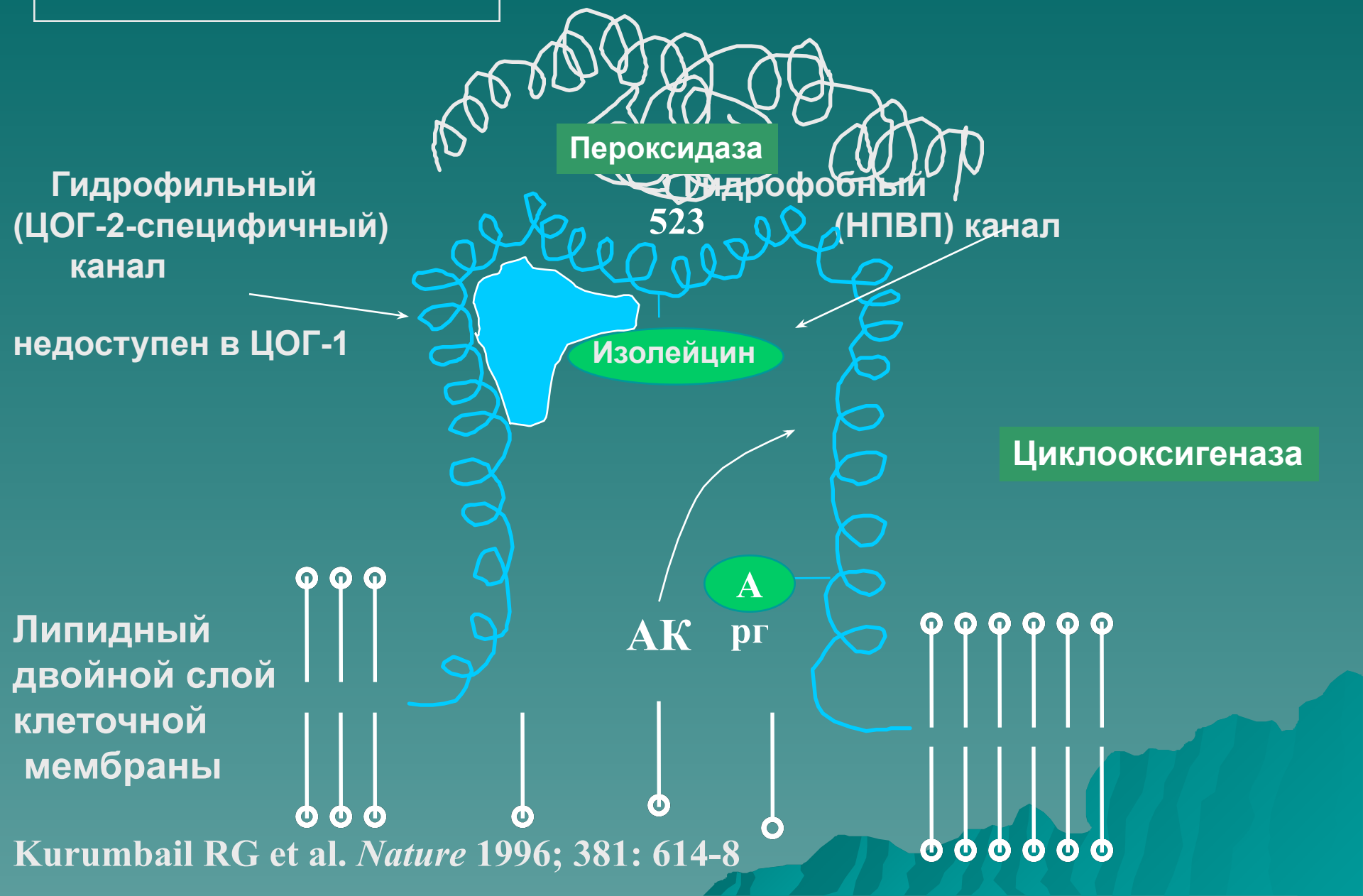


«Новая» классификация НПВС с учетом селективности в отношении ингибиции изоформ ЦОГ

- **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-1** (аспирин в низких дозах)
- **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-3** (парацетамол).
- **НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ** (большинство НПВС)
- **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2** (мелоксикам, набуметон, этодолак, нимесулид)
- **ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2** (целекоксиб, рофекоксиб)

Арг = аргинин
АК = арахидоновая кислота

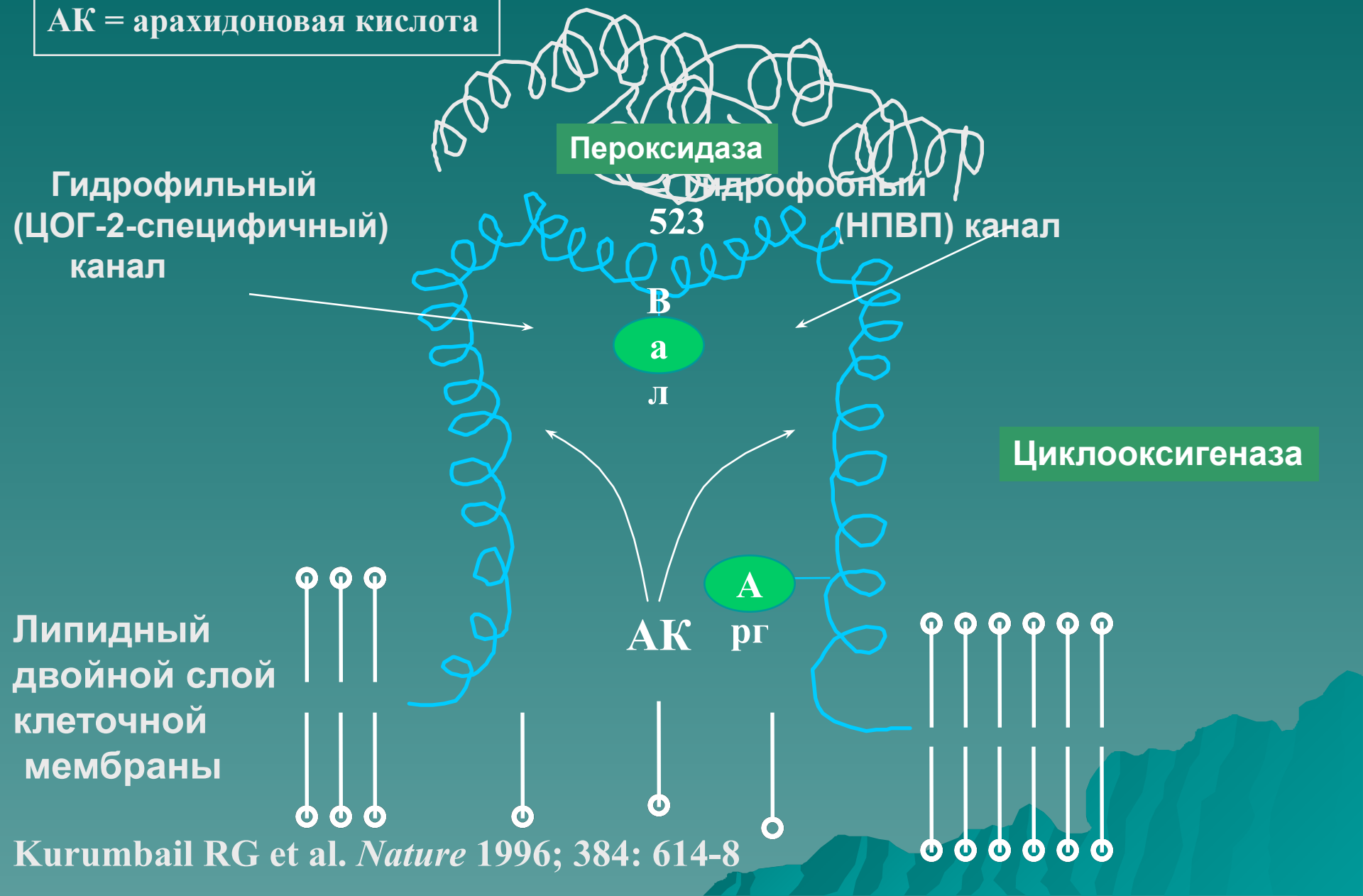
ЦОГ-1



Kurumbail RG et al. *Nature* 1996; 381: 614-8

Вал = валин
Арг = аргинин
АК = арахидоновая кислота

ЦОГ-2

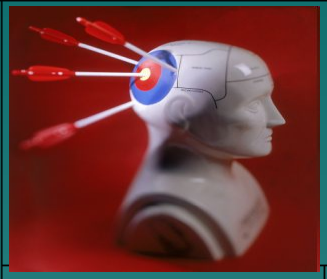
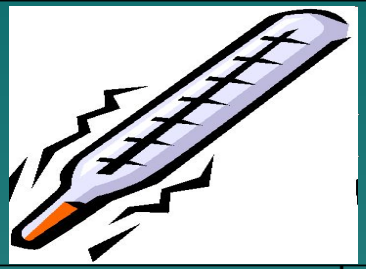


Kurumbail RG et al. *Nature* 1996; 384: 614-8

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС ПО СИЛЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА

Действие	Препараты
Максимальное	Нимесулид Целекоксиб Мелоксикам Ацеклофенак Диклофенак Индометацин
Умеренное	Пироксикам Напроксен Бутадион
Минимальное	Ибупрофен Анальгин Амидопирин

ЭФФЕКТЫ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

ВЕЩЕСТВА			
	анальге-тический	жаропони-жающий	противовос-палительный
Кислота ацетилсалициловая	+ +	+ + +	+ +
Амидопирин	+ + +	+ + +	+ +
Анальгин	+ + +	+ + +	+ +
Бутадион	+	+	+ + +
Парацетамол	+ +	+ +	-

НЛР НПВС, связанные с их фармакодинамическими эффектами

1. Желудочно-кишечные расстройства

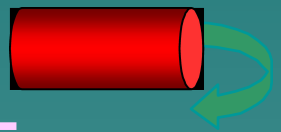
(прямое раздражающее действие и уменьшение синтеза цитопротекторных простагландинов)

⇒ Диспепсия, боли, тошнота (34-46%)

⇒ эндоскопические эрозии и язвы (80%)

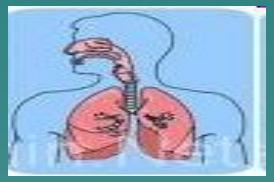
⇒ Язвы - кровотечения/перфорации (15-17%)

2. Геморрагический синдром



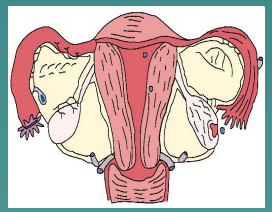
⇒ Кровотечение

3. Бронхоспазм (аспириновая триада (↑ лейкотриенов): полипоз носа , астма, непереносимость аспирина, тартразина)



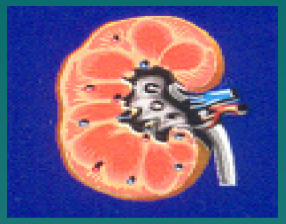
4. Токолитический эффект

(перенашивание или невынашивание беременности, преждевременное закрытие артериального протока)



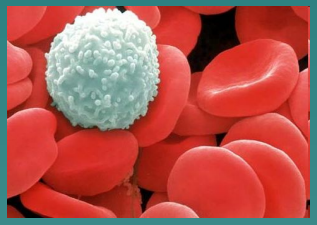
5. Некроспермия

НЛР НПВС, связанные с их токсическими эффектами

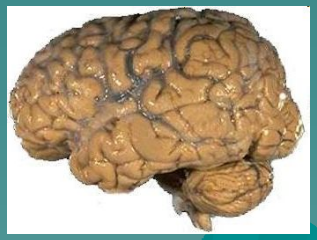


1. **Нефротоксичность** (анальгетическая нефропатия + ↓ синтеза простагландинов → ухудшение почечного кровотока → **отёки,** ↑Na, К, креатинина, АД)

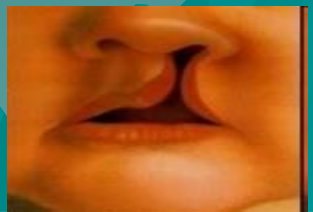
2. **Гепатотоксичность** (↑ трансаминаз, желтуха, лекарственный гепатит- диклофенак)



3. **Гематотоксичность** (апластическая анемия, агранулоцитоз - пиразолоны)



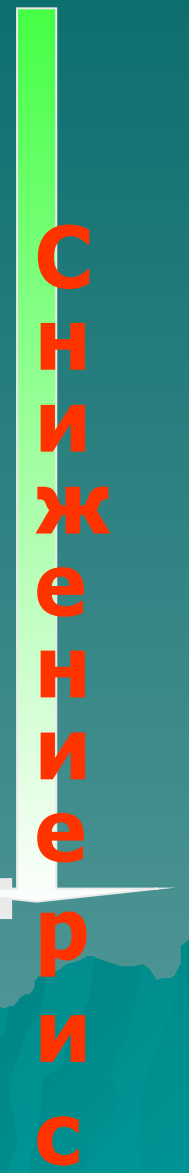
4. **Нейротоксичность** (головная боль, головокружение - индометацин)



5. **Тератогенность** (расщепление верхнего нёба у плода - аспирин)

Риск возникновения НПВС-гастропатий

- **Пироксикам**
- **Кеторолак**
- **Индометацин**
- **Напроксен**
- **Ибупрофен**
- **Нимесулид, мелоксикам, коксибы**



Рекомендации по профилактике НПВС-индуцированных язв желудка и 12-перстной кишки

«У пациентов, имеющих высокий риск кровотечения или перфорации, вследствие НПВС-индуцированных язв, следует рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов протоновой помпы. Антагонисты Н2-гистаминовых рецепторов, как было показано, предотвращают только язву 12-перстной кишки, и поэтому не могут быть рекомендованы в профилактических целях».

Исследование **OMNIUM** показало высокую эффективность омепразола 20-40 мг/сут при НПВС-индуцированных гастропатиях

Другие способы преодоления гастротоксичности НПВС

- **ГАСТРОЦИТОПРОТЕКЦИЯ**

  Заместительная терапия синтетическими аналогами простагландина Е. Мизопростол (800 мкг/сут в 4 приёма) показал высокую эффективность в лечении НПВС-индуцированных гастропатий (исследование MUCOSA). Артротек=мизопростол+диклофенак. Недостатки: неудобная схема, системные НЛР, высокая стоимость

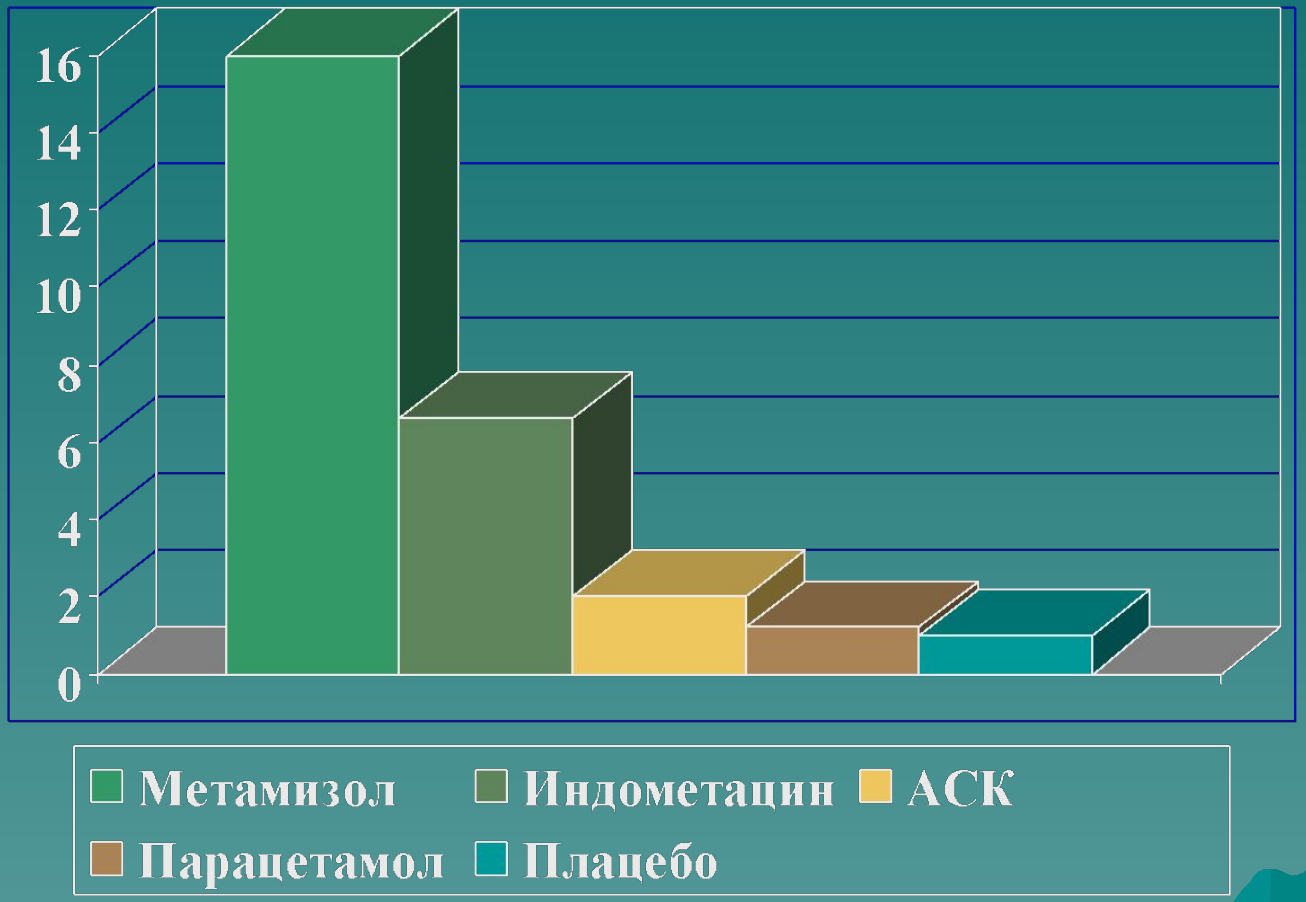
- **МОНОТЕРАПИЯ НЕВСАСЫВАЮЩИМИСЯ АНТАЦИДАМИ (маалокс) И СУКРАЛЬФАТОМ**
  Эффект незначительный и только симптоматический.

- **ИЗМЕНЕНИЕ ТАКТИКИ ПРИЕМА НПВС**

(снижение дозы, изменение пути введения, кишечнорастворимых лек. формы)

- **ПРИМЕНЕНИЕ ЦОГ-2 СЕЛЕКТИВНЫХ ЛС**

Относительный риск агранулоцитоза при применении ненаркотических анальгетиков (Martinez и соавт. 1995)



Побочные эффекты НПВС

НЛР	Неселективные ингибиторы ЦОГ	Ингибиторы ЦОГ-2
Поражение слизистой ЖКТ	+	–
Нарушение агрегации тромбоцитов	+	–
Нарушение родовой деятельности	+	+
Нарушение функции почек	+	+-
Аллергические реакции	+	Не известно

Селективные ингибиторы ЦОГ-2- решение проблемы безопасности НПВС?

- **Длительное применение селективных ингибитров ЦОГ-2 может приводить к значительному риску сердечно-сосудистых осложнений (ХСН, ОИМ - рофекоксиб), вероятно обусловленному дисбалансом между простациклином и тромбоксаном в сторону увеличения синтеза последнего и повышения агрегации.**

- **Эти ЛС не рекомендуют пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, возможна их комбинация с низкими дозами аспирина.**

- **Из 919 больных длительно принимавших Целекоксиб у 9 развилась ОПН (WHO, 2000)**

- **Селективные ингибиторы ЦОГ-2 задерживают заживление язв желудка (Scrip, 2001)**

- **Распространенность обратимого бесплодия среди женщин, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2 в 2 раза выше, чем в общей популяции (Scrip, 2001)**

Специфические ингибиторы ЦОГ-2 лишены нежелательных эффектов в отношении функции почек и взаимодействия с гипотензивными препаратами, характерных для неселективных НПВП

J.Frolich, D.Stichtenoth

Синдром Рея

- Синдром Рея представляет собой острое заболевание, характеризующиеся тяжелой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек.

- Развитие синдрома Рея связано с применением ацетилсалициловой кислоты, как правило, после перенесенных вирусных инфекций (гриппа, ветряной оспы и т.д.).

- Чаще всего синдром Рея развивается у детей с возрастным пиком в 6 лет.

- При синдроме Рея отмечается высокая летальность, которая может достигать 50%.

Протокол №2 Президиума Фармкомитета РФ (26 октября 2000 года)

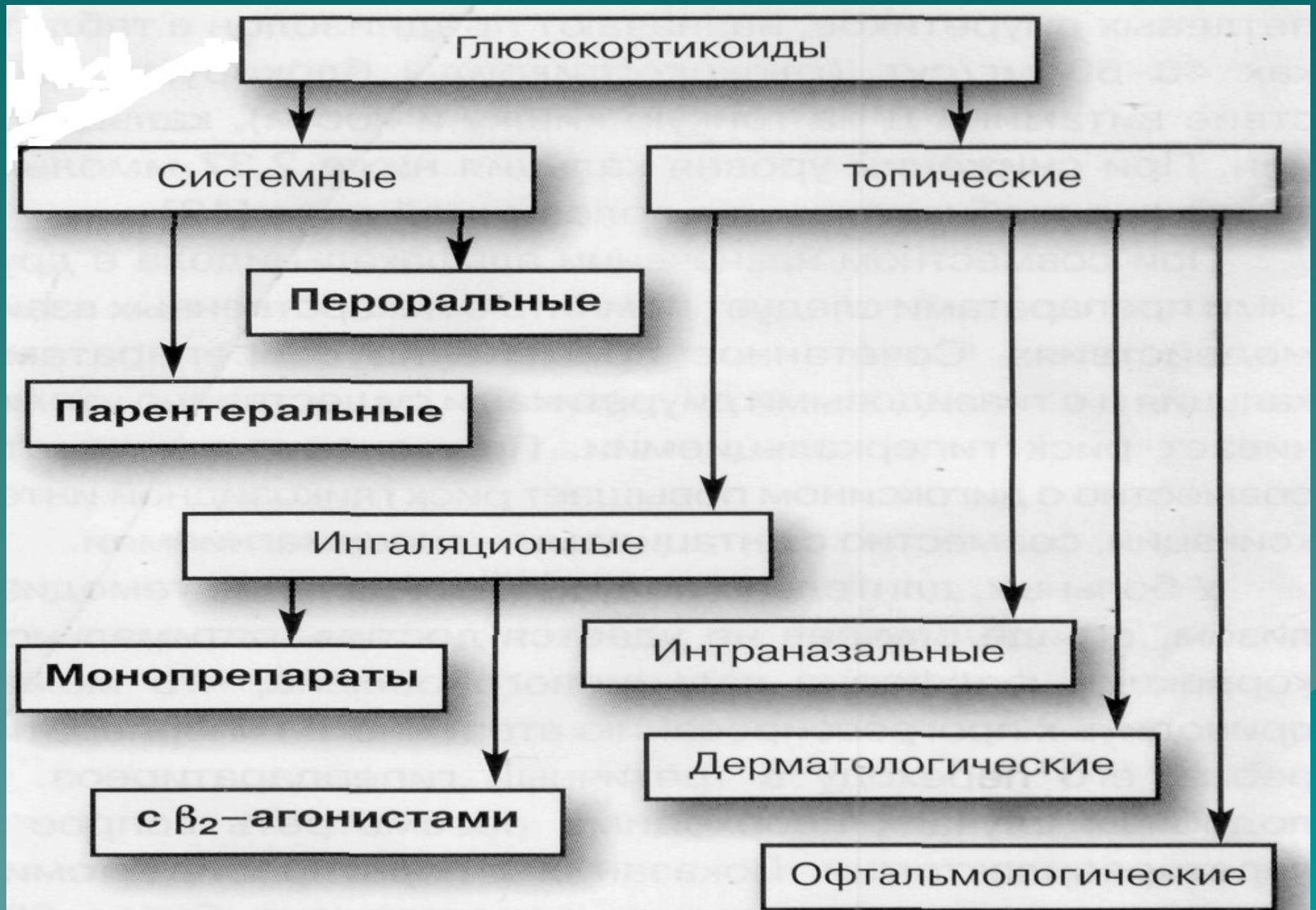
«В инструкции к метамизол-содержащим лекарственным препаратам ввести следующие ограничения:

- *Длительность применение метамизола без контроля врача не должна превышать 3 дней*
- *У детей до 12 лет метамизол может использоваться только по назначению врача»*

Что же можно назначать детям ?

- Парацетамол
(старше 3-х месяцев)
- Ибупрофен
(старше 1 года)
- Индометацин
- Диклофенак
(старше 12 лет)
- Нимесулид
(препарат выбора при лечении ЮРА)

Классификация глюкокортикоидов



Фармакодинамика глюкокортикостероидов

ГКС проникают внутрь клетки, где взаимодействуют со специфическим белковым рецептором

Рецептор содержит 2 домена:

1) **Имеющий два участка связывания цинка (цинковые пальцы) необходим для взаимодействия с ДНК**
2) **Расположенный на С-конце, необходим для связывания ГКС**

После взаимодействия с гормоном рецептор освобождается от других белков, активируется, рецептор-ГКС димер транспортируется в ядро клетки, где взаимодействует с ДНК регуляторных участков генов-мишений и вызывает изменение экспрессии генов → ↑образования иРНК ⟶ изменяется синтез белков.

Механизм противовоспалительного действия ГКС:

↑ синтеза белка ингибитора фермента фосфолипазы А2 – липокортина → ↓образование арахидоновой кислоты ⟶ ↓образование простагландинов и лейкотриенов

Некоторые эффекты ГКС возникают немедленно и связаны со взаимодействием с мембранными рецепторами

Фармакологические эффекты ГКС

- **Углеводный обмен** (↓ гликогенолиза, ↑ глюконеогенеза в печени, ↑ инсулинорезистентности): ↑ глюкозы крови, стероидный СД у предрасположенных лиц
- **Белковый обмен** (↑ протеолиза), но ↑ синтез фибриногена, сурфактанта, эритропоэтина, пермеазы
- **Жировой обмен** (перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу): ↑ липолиза на конечностях, ↑ липогенеза животе, верхнем плечевом поясе, лице)
- **Обмен кальция** (↓ всасывания кальция в кишечнике, ↑ выхода из костной ткани, ↑ экскреции с мочой)
- **Водно-электролитный баланс** (увеличение реабсобции Na и воды → ↓ их выведения из организма, ↑ выведения калия). Минералокортикоидная активность более присуща природным ГКС, менее синтетическим и не характерна фторированным

Фармакологические эффекты ГКС

- **Влияние на сердечнососудистую систему (↑ АД, ↑ чувствительности рецепторов к прессорным агентам (АТ II, КА) и оказывают пермессивное действие)**
- **Влияние на кровь (цитопениии, но ↑ тромбоцитов, нейтрофилов, эритроцитов)**
- **Влияние на скелетные мышцы (стероидная миопатия, вследствие атрофии мышц и гипокалиемии)**
- **Противовоспалительное действие (все фазы воспаления)**
- **Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие (угнетение пролиферации лимфоидной ткани и клеточного иммунитета)**
- **Влияние на эндокринную систему (угнетение ГГНС по принципу отрицательной обратной связи)**

Сравнительная активность КС

Препарат	Эквивалентные дозы(мг)	ГК* активность	МК* активность	Период полужизни	
				В плазме (минуты)	в тканях (сутки)
Короткого действия:					
гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
кортизон	25	0,8	1	30	0,5
Средней продолжительности действия:					
преднизолон	5	4	0,8	200	0,5-1,5
преднизон	5	4	0,8		60
метилпреднизолон	4	5	0,5		200
Длительного действия:					
триамцинолон	4	5	-	>200	1-2
дексаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3
бетаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3

Побочные эффекты ГКС

- **Ятрогенная надпочечниковая недостаточность**

Факторы риска:

-супрафизиологическая доза ГКС (более 5 мг/сут по преднизолону)

-длительность курса лечения (до 10 дней безопасна доза до 40 мг/сут по преднизолону)

-время приёма (циркадный ритм выработки ГКС) в вечерние часы

-вид препарата (чаще синдром отмены вызывают фторированные ГКС продолжительного действия)

- **Инфекционные осложнения**
- **Туберкулёз**
- **Остеопороз** (асептические некрозы кости, переломы)
- **Кровоизлияния, угри, атрофия кожи и клетчатки**

Побочные эффекты ГКС

- Отёки
- Артериальная гипертензия
- Стероидный диабет
- Задержка роста и полового развития у детей
- Неустойчивое настроение, психозы
- Глаукома, возможен экзофтальм
- Синдром Иценко-Кушинга
- Стероидные язвы ЖКТ, кровотечения из ЖКТ, эзофагит, панкреатит

Показания к назначению ГКС

- **Надпочечниковая недостаточность** - заместительная терапия (при ХНН используют физиологические дозы ГКС 2/3 утром, 1/3 вечером или в обед (кортизон, гидрокортизон), другие ГКС вводят 1 р/д утром) При ОНН дексаметазон 4 мг. п/к или в/м или гидрокортизон в/в струйно 100 мг, затем – длительная инфузия со скоростью 100 мг за каждые 8 ч.

- **Адреногенитальный синдром** (супрессивная терапия). Используют супрафизиологические дозы кортизона или гидрокортизона 1/3 дозы утром, 2/3 дозы вечером

- **Ревматические болезни** – патогенетическая терапия (СКВ, узелковый периартериит, ревматоидный артрит) Лечение начинают с более высоких доз, при получении эффекта постепенно снижают дозу до минимальной эффективной

Показания к назначению ГКС

- **Аллергические реакции** (анафилактический шок, отёк Квинке, сезонный ринит, сывороточная болезнь, крапивница, контактный дерматит, реакции на укусы насекомых, ЛС). При аллергическом рините – интраназальное введение ГКС
- **Бронхиальная астма, ХОБЛ**
- **Глазные болезни** (местно в виде капель или мази дексаметазона или системно. Противопоказаны при инфекционных процессах)
- **Кожные болезни** (псориаз, экзема, пузырчатка)
- **Заболевания ЖКТ** (НЯК, болезнь Крона, хронический активный гепатит)
- **Злокачественные новообразования** (химиотерапия острого лимфолейкоза, лимфом)
- **Отёк головного мозга**
- **Саркоидоз**
- **Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения**
- **Трансплантация органов**

Локальная терапия ГКС

(инъекции в мягкие ткани полость сустава)

- Имеет вспомогательное значение, оказывает влияние только на местное воспаление, причём временное
- В опорные суставы не следует делать более 3 инъекций в год, в один и тот же сустав – 1 раз в 3 мес.
- Используют триамцинолон, метилпреднизолон, бетаметазон (быстрое и пролонгированное действие, не вызывает местных микрокристаллических реакций и дистрофического действия на ткани)
- В крупные суставы и кисту Бейкера вводят по 1 мл препарата, в средние – по 0,5 мл., в мелкие – 0,25 мл.
- Для уменьшения травматизации суставного хряща используют иглы с минимальным диаметром
- Для введения в мягкие ткани, плечевой сустав, подакромиальную и вертельную сумки ГКС с местными анестетиками или физ. раствором в равных количествах (в плечевую и вертельную области 1:2-1:5).
- После инъекции – частичная иммобилизация сустава на 1 сут., исключают физическую активность на 1 нед.
- Противопоказания: инфекционный артрит, любые изменения кожи рядом с местом пункции, нестабильность опорного сустава

Продолжительность лечебного эффекта при интраартикулярном введении КС

Препарат	Длительность эффекта
Гидрокортизона ацетат	2-3 недели
Преднизолона ацетат (преднигексал)	1 месяц
Метилпреднизолона ацетат (метипред, депомедрол)	1-2 месяца
Бетамезона фосфат / дипропионат (дипроспан, флостерон)	
Бетамезона ацетат (целестон хронодозе)	1-4 месяца
Триамцинолона ацетонид (кеналог 40, трикорт)	
Триамцинолона гексацетонид (ледерспан)	1-4 месяца

Классификация базисных противовоспалительных ЛС

- «Малые» иммунодепрессанты

-производные 4-аминохинолина (хлорохин, гидроксихлорохин)

-препараты золота (миокризин, кризанол, ауронофин)

-D-пеницилламин

- «Большие» иммунодепрессанты

-антиметаболиты пуриновых оснований и фолиевой кислоты (метотрексат, азатиоприн, меркаптопурин)

-алкилирующие соединения (циклофосфамид, хлорамбуцил)

-противоопухолевые антибиотики (циклоспорин А)

-растительные алкалоиды (винкристин)

-моноклональные антитела (инфликсимаб)

Общая характеристика БПВП

Препараты	Эффект, мес.	Доза при РА
Метотрексат	1–2	7,5–25 мг/нед *внутрь* дробно (максимально 25 мг/нед); фолиевая кислота 1–5 мг/сут
Гидроксихлорохин	2–6	400 мг/сут. (6 мг/кг/сут.) *внутрь* в 2 приема после еды
Сульфасалазин	1–2	0,5 г/сут *внутрь* с постепенным увеличением до 2–3 г/сут в 2 приема после еды
Соли золота (водорастворимые)	3–6	Вначале пробная доза 10 мг *в/м*, затем 25 мг ежедневно; поддерживающая доза 50 мг/нед до суммарной дозы 1000 мг; затем 50 мг в 2–4 нед

Лефлуномид	1 - 3	100 мг/сут первые 3 дня, затем по 20 мг/сут
Циклоспорин	1 – 2	<5,0 мг/кг/сут
Инфликсимаб	Иногда после первого введения	Разовая доза 3 мг/кг, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 нед., затем каждые 8 нед.

Другие БПВП: пероральные препараты золота, азатиоприн, циклофосфамид, пеницилламин в настоящее время применяются редко из-за высокой токсичности и плохой переносимости

Побочные эффекты метотрексата

Инфекция
-опортунистические инфекции

Желудочно-кишечные:
-тошнота/рвота
-язвы слизистых
-анорексия
-диспепсия

Алопеция

Гематологические
-лейкопения
-нейтропения
-тромбоцитопения
-анемия

Кожная сыпь

Поражение печени (фиброз)

Пневмонит

НЛР сульфасалазина.

Ранние

- Сыпь/язвы слизистых
- Тошнота/рвота/диспепсия
- Боли в животе/диарея
- Головокружение/головные боли/слабость/раздражительность
- Нарушение функции печени
- Лейкопения

-Умеренная (>3.0x10^9 Л)

-Выраженная (>3.0x10^9 л)

Пневмонит

В любое время

- Обратимая азооспермия
- Гипогаммаглобулинемия
- Лимфаденопатия
- Лекарственная волчанка

Побочные эффекты лефлюномида.

Желудочно-кишечные

- Тошнота
- Диарея
- Боли в животе

Нарушение функции печени

Алопеция

Кожная сыпь

Дестабилизация артериальной гипертензии

Гематологические

- Лейкопения
- Нейтропения
- Анемия
- Тромбоцитопения

Снижение веса

Желтуха/печеночная недостаточность

Тяжелое поражение слизистых оболочек; высокая лихорадка; распространенная кожная сыпь; ангионевротический отек; выраженная алопеция

Побочные эффекты парентеральных препаратов золота

Поражение кожи и слизистых оболочек:
- дерматит/стоматит
- зуд
- крапивница
- фотосенсибилизация

Нарушение костномозгового кроветворения
- эозинофилия
- тромбоцитопения
- нейтропения
- лимфопения
- панцитопения

Нарушение функции почек
- транзиторная протеинурия
- стойкая протеинурия
- нефротический синдром
- гематурия

НЛР на препараты парентеральные золота (продолжение)

Поражение ЖКТ – энтероколит

Поражение печени – холестатическая желтуха

Поражение нервной системы – энцефалопатия

Поражение глаз – хризиалис роговицы и хрусталика

Постинъекционные реакции
-вазомоторного типа
-миалгии/артралгии

Побочные эффекты циклоспорина А.

Сердечно-сосудистые

- Артериальная гипертензия

ЦНС

- Головные боли
- Головокружение, бессонница, депрессия, мигрень, тревога, нарушение способности к концентрации внимания и др.

Дерматологические

- Гирсутизм, гипертрихоз, пурпура, нарушение пигментации, ангионевротический отек, целлюлит, дерматит, сухость кожи, экзема, фолликулит, кожный зуд, крапивница, разрушение ногтей

Эндокринные/метаболические

- Гипертриглицеридемия
- Нарушение менструального цикла, боли в молочных железах, тиреотоксикоз, приливы, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипогликемия, усиление/снижение либидо

Побочные эффекты циклоспорина А (продолжение)

ЖКТ

- Тошнота, диарея, гиперплазия десен, боли в животе, диспепсия
- Запоры, сухость во рту, дисфагия, эзофагит, язва желудка, гастрит, гастроэнтерит.

Нервно-мышечные

-Тремор

Почечные

- Дисфункция/нефропатия, увеличение креатинина> 50%

Легочные

- Инфекция ВДП

Мочеполовые

- Лейкорея, никтурия, полиурия,

Побочные эффекты циклоспорина А (продолжение)

ЖКТ

- Тошнота, диарея, гиперплазия десен, боли в животе, диспепсия
- Запоры, сухость во рту, дисфагия, эзофагит, язва желудка, гастрит, гастроэнтерит.

Нервно-мышечные

-Тремор

Почечные

- Дисфункция/нефропатия, увеличение креатинина> 50%

Легочные

- Инфекция ВДП

Мочеполовые

- Лейкорея, никтурия, полиурия,

Побочные эффекты циклоспорина А (продолжение)

Гематологические
- Анемия, лейкопения

Нейромышечные
- Парестезия, тремор, судороги нижних конечностей, артральгии, переломы костей, миалгия, невропатия, скованность, слабость

Глазные
- Нарушение зрения, катаракта, конъюнктивит, боли в глазах

Легочные
- Кашель, одышка, синусит, бронхоспазм, кровохарканье

Инфекции

Побочные действия Инфликсимаба

Инфекционные	ОРВИ (40%), синусит (20%), фарингит (17%), мочевая инфекция (14%)
	Бронхит (6%)
	Абсцессы, целлюлит, кандидоз, сепсис, плохое заживление ран, бактериальные инфекции, грибковые инфекции
Неврологические	Головная боль (29%), недомогание (13%)
	Депрессия (8%), бессонница (6%)
Гастроэнтерологические	Тошнота (24%), диарея (19%), боли в животе (17%), диспепсия (10%),
	Запор, гастро-эзофагальный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, холецистит, нарушение функции печени

Локальные	Инфузионные реакции (20%)
Ревматологические	Артралгии (13:%), боли в спине (13%), АНФ (52%), анти-ДНК (17%)
	Волчаночноподобный синдром
Кожные	Кожный зуд (9%)
	Грибковый дерматит/онихомикоз, экзема/себорея, ячмень, буллезная сыпь, фурункулез, периорбитальный отек, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации/окрашивания кожи, алопеция
Общие	Субфебрильная температура (13%)
	Отеки, приливы, трансфузионный синдром, боли, озноб/дрожь
Другие	Экхимозы/гематомы, гипертензия, гипотензия, обморок, петехии, тромбофлебит, брадикардия, учащенное сердцебиение, вазоспазм, цианоз, периферическая ишемия, аритмия, демиелинизирующие заболевания, декомпенсация

Хондропротекторы
(формуляр РФ)

глюкозамин сульфат

Дона

хондроитин сульфат

Структум

Хондроксид

хондроитин сульфат/глюкозамин

Механизм действия хондроитин сульфата

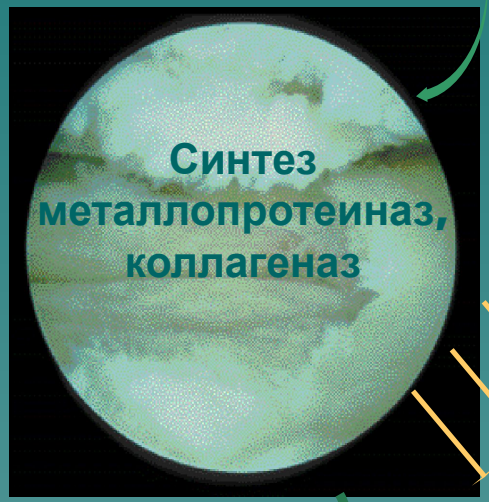
Синовиоциты

Моноциты

Лимфокины

ИЛ1, ФНОα,

Хондроциты



Воспаление

Острая фаза, обострение

Синтез протиенгликанов и коллагена

Особености использования хондропротекторов

- Раннее начало лечения, когда не утрачен субстрат для лечения (суставной хрящ)
- Медленное наступление действия- только спустя 3-4 месяца от начала их применения
- Всасываются в ЖКТ и накапливаются в полости сустава
- Обладают анальгезирующим эффектом, их использование позволяет уменьшить дозу НПВС
- Подавляют разрушение хряща
- Улучшают качество суставного хряща

Оценка эффективности противовоспалительных ЛС

- **Оценка обезболивающей активности**

-визуально-аналоговые шкалы

(оценка выраженности болевого синдрома 0-100)

-шкала облегчения боли (0-4 балла)

- **Продолжительность утренней скованности**

(в часах с момента пробуждения)

- **Суставной индекс** (суммарная выраженность боли при надавливании или активных движениях в суставе: 0-3 балла)
- **Суставной счёт** (количество суставов, болезненных при пальпации)
- **Функциональный индекс ЛИ** (опросник из 17 вопросов по возможности выполнения бытовых действий)
- **Индекс припухлости** (0-3 балла)

Что нового в терапии ревматических заболеваний?

Инфликсимаб

(Ремикейд) Моноклональные АТ, ингибирующие эффекты TNF-α

Главный цитокин в патогенезе РА-TNF-α

Исследование ATTRACT

- Инфликсимаб в комбинации с метотрексатом существенно улучшает течение активного РА, по сравнению с монотерапией метотрексатом
- Снижает активность РА и замедляет деструктивные процессы

Влияние инфликсимаба на сердечно-сосудистую систему

- Атеросклеротические поражения- причина преждевременной летальности (частота ИМ и инсульта при РА в 2 раза выше, чем в общей популяции)
- Атеросклероз- системное проявление РА
- Маркер атеросклероза - дисфункция эндотелия.
- Медиатор дисфункции эндотелия-TNF-α и СРБ

(институт ревматологии РАМН, Эрдес Ш. Ф.)

Толперизон (Мидокалм)

Центральный миорелаксант используется в лечении ревматических заболеваний, т.к. один из механизмов болевого синдрома является мышечный спазм.

Показания:

- Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева)
- ОА и РА

Не имеет ПЭ

Бисфосфонаты (Памидронат)

Ингибиторы остеокласт-опосредованной резорбции кости
+противовоспалительный механизм

При болезни Бехтерева наблюдается выраженный остит в области прикрепления к кости сухожилий, связок, суставной капсулы- точка приложения Памидроната

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ