

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.

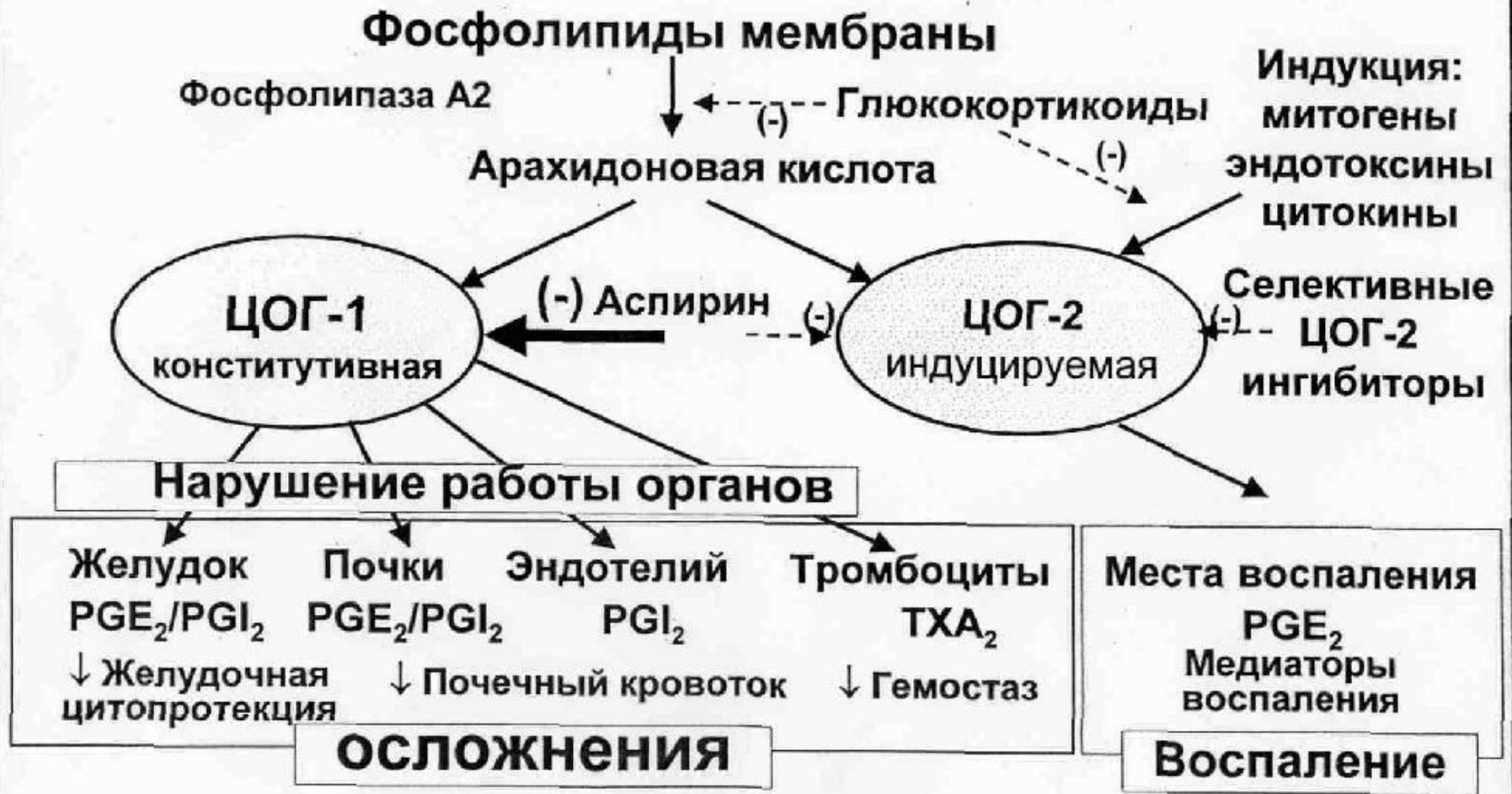
1853г. Гоффман, работавший в компании «Байер», синтезировал ацетилсалициловую кислоту

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 E2 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 A2 → ↓ 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 антрациловой 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)

**Физиологические
Стимулы**



Активность ЦОГ-1

PGE2

PGI2

TXA2



**Гастропротекция
Функция тромбоцитов
Функция почек
Регуляция микроциркуляции**

**Медиаторы воспаления
(ИЛ-1, ФНО)**



Экспрессия ЦОГ-2

PGE2



Воспаление

**Лихорадка
Отек
Покраснение
Нарушение функции**

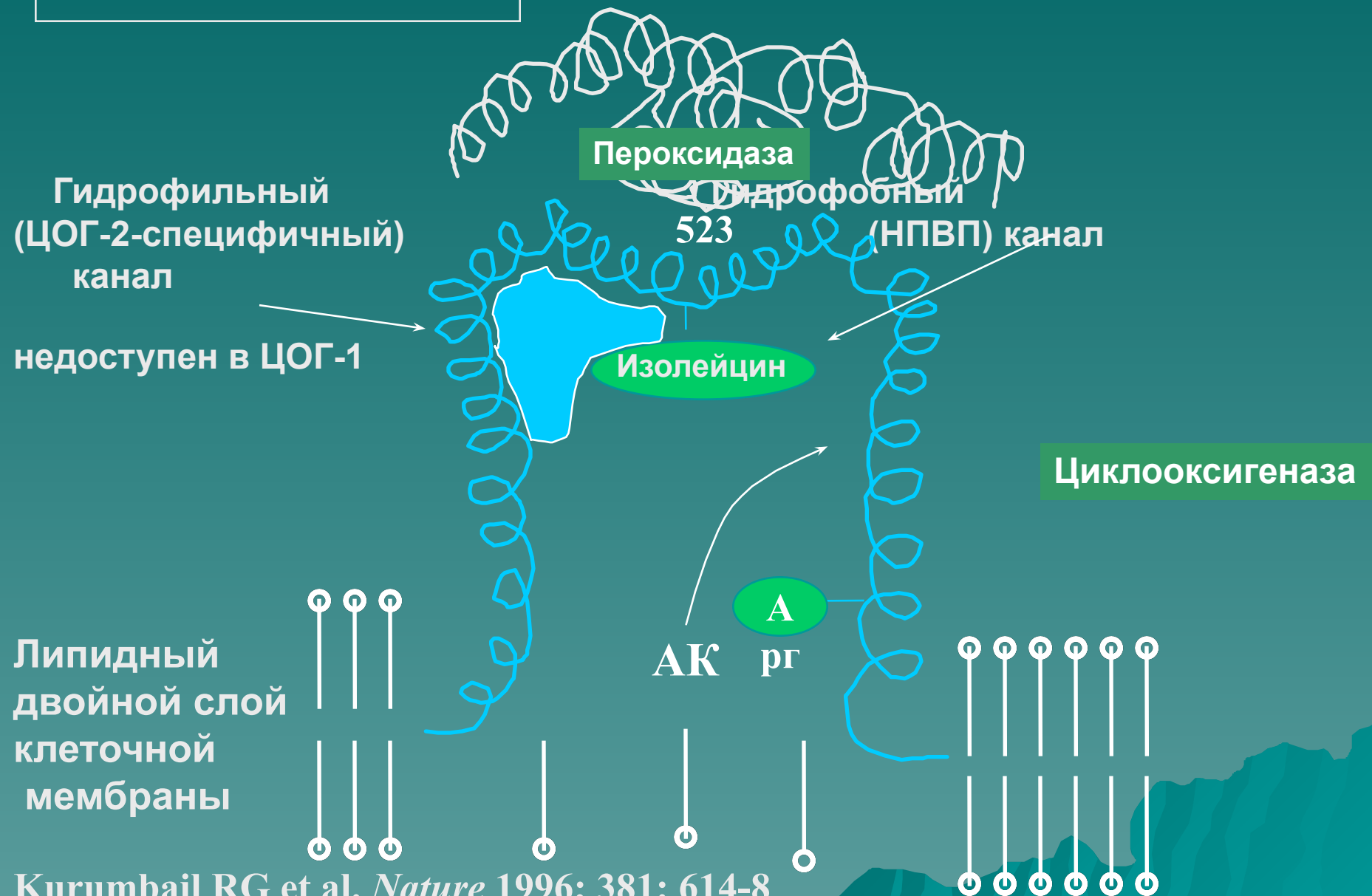
«Новая» классификация НПВС с учетом селективности в отношении ингибции изоформ ЦОГ

- ◆ **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



Вал = валин

Арг = аргинин

АК = арахидоновая кислота

ЦОГ-2

Пероксидаза

523

В
а
л

АК

А
рг

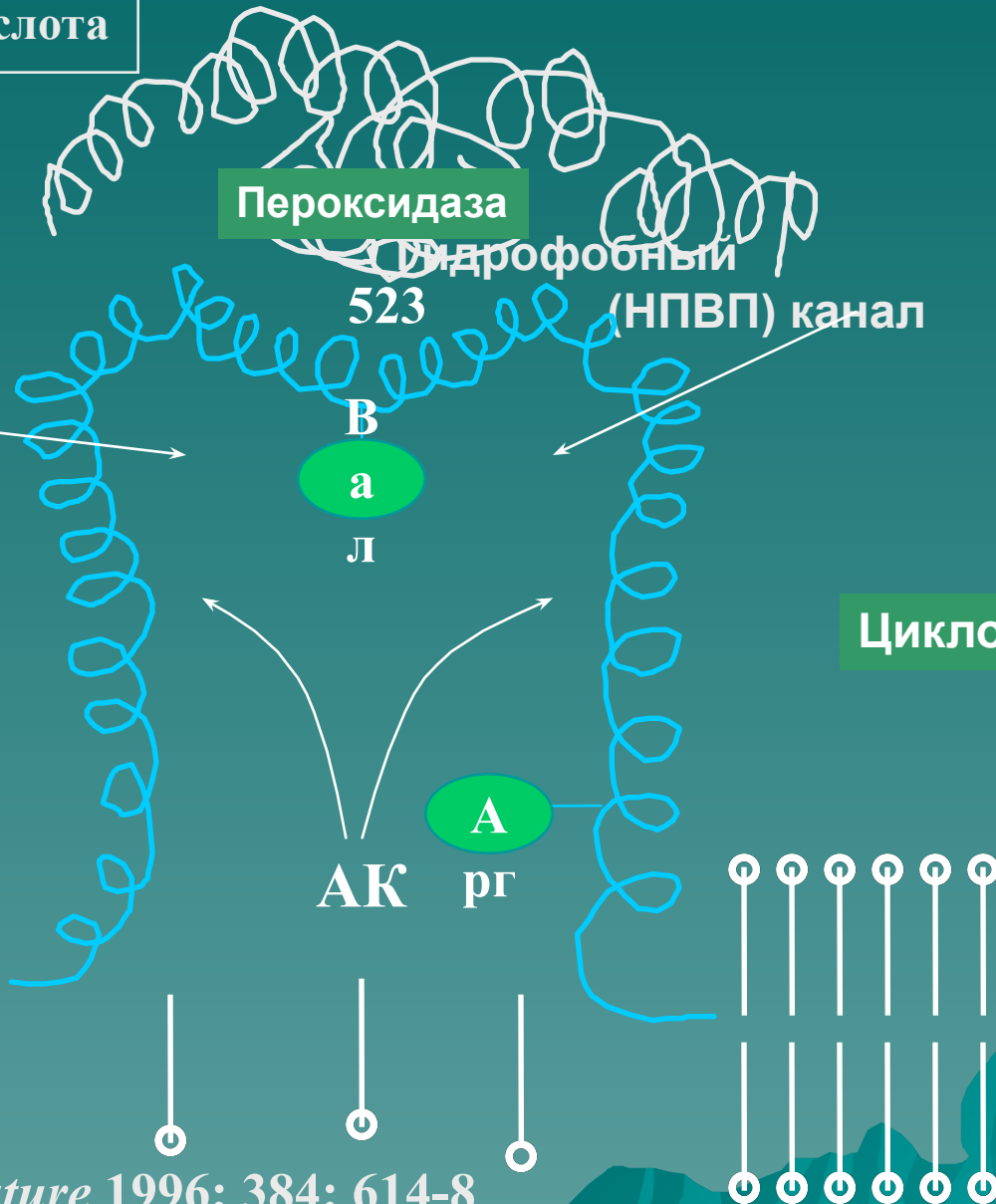
Циклооксигеназа

Гидрофильный
(ЦОГ-2-специфичный)
канал

Гидрофобный
(НПВП) канал

Липидный
двойной слой
клеточной
мембраны

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 |  анальгетический |  жаропонижающий |  противовоспалительный |
|---------------------------|--|---|--|
| Кислота ацетилсалициловая | + + | + + + | + + |
| Амидопирин | + + + | + + + | + + |
| Анальгин | + + + | + + + | + + |
| Бутадион | + | + | + + + |
| Парацетамол | + + | + + | - |

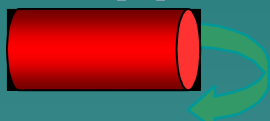
НЛР НПВС, связанные с их фармакодинамическими эффектами

1. Желудочно-кишечные расстройства (прямое раздражающее действие и уменьшение синтеза цитопротекторных простагландинов)



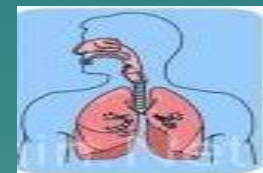
- ⇒ Диспепсия, боли, тошнота (34-46%)
- ⇒ эндоскопические эрозии и язвы (80%)
- ⇒ Язвы - кровотечения/перфорации (15-17%)

2. Геморрагический синдром

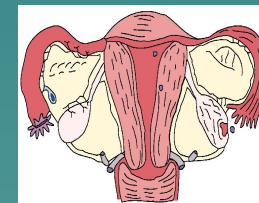


- ⇒ Кровотечение

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



4. Токолитический эффект (перенашивание или невынашивание беременности, преждевременное закрытие артериального протока)

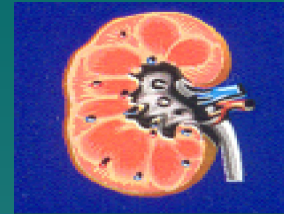


5. Некроспермия

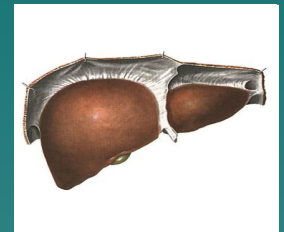


НЛР НПВС, связанные с их токсическими эффектами

1. **Нефротоксичность** (анальгетическая нефропатия + ↓ синтеза простагландинов → ухудшение почечного кровотока → отёки, ↑Na, K, 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

С
н
и
ж
е
н
и
е
р
и
с

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 протонной помпы. Антагонисты H₂-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 E. **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

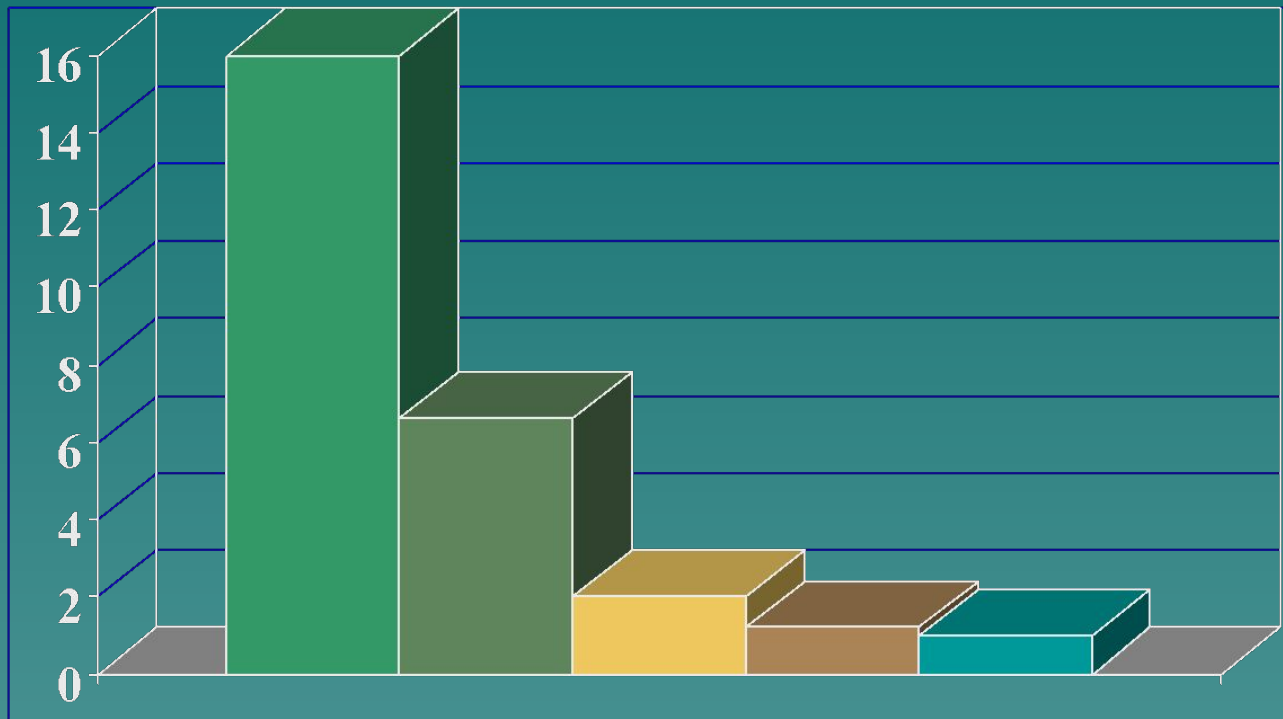
Эффект незначительный и только симптоматический.

▣ 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 ингибиторов ЦОГ-2 может приводить к значительному риску сердечно-сосудистых осложнений (ХСН, ОИМ - рофекоксиб), вероятно обусловленному дисбалансом между простаглицлином 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:*

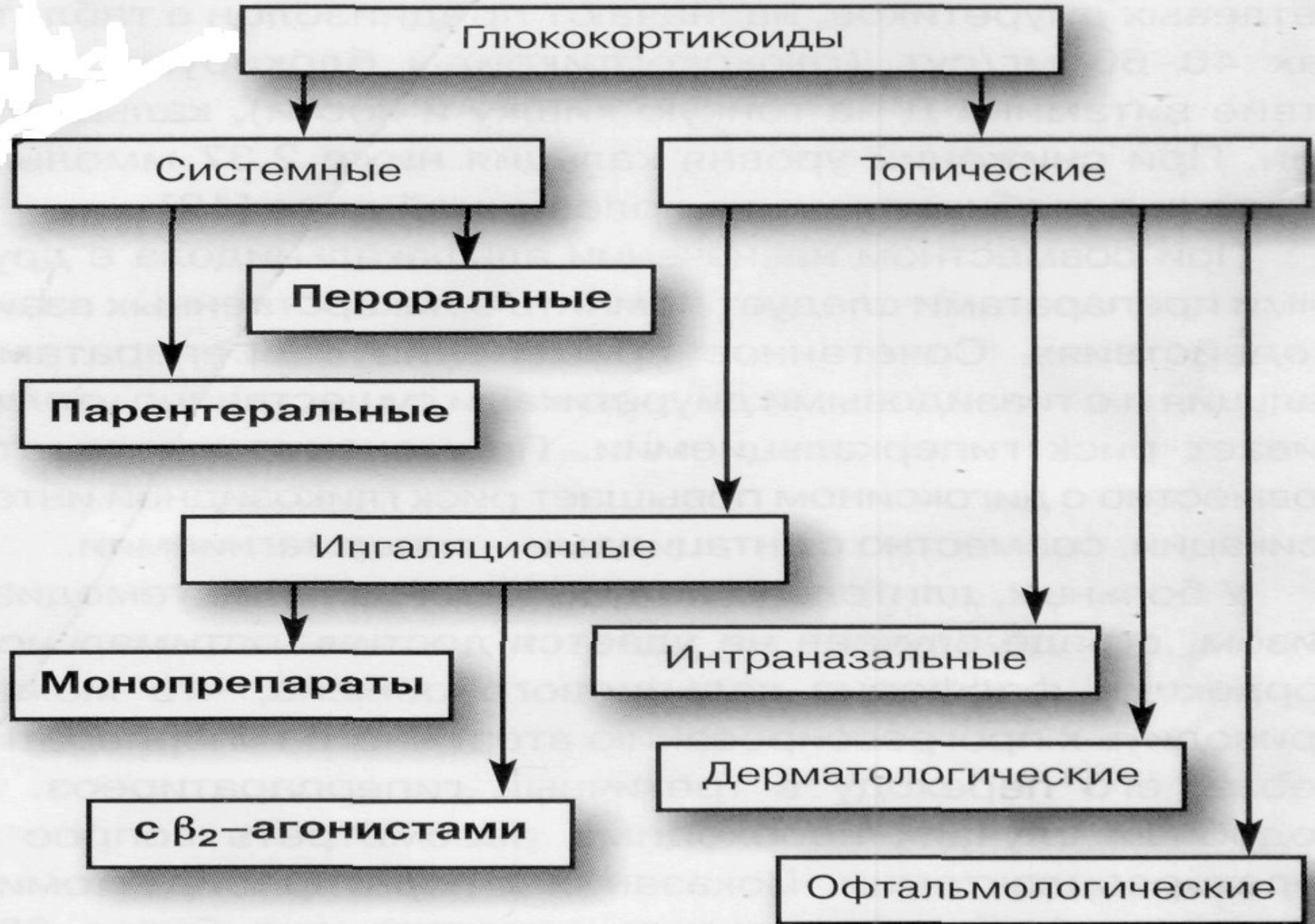
- ◆ *Длительность применение метамизола без контроля врача не должна превышать 3 дней*
- ◆ *У детей до 12 лет метамизол может использоваться только по назначению врача»*

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-мишеней 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 реабсорбции 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** (цитопении, 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) |
| <i>Короткого действия:</i> | | | | | |
| гидрокортизон | 20 | 1 | 1 | 90 | 0,5 |
| кортизон | 25 | 0,8 | 1 | 30 | 0,5 |
| <i>Средней продолжительности действия:</i> | | | | | |
| преднизолон | 5 | 4 | 0,8 | 200 | 0,5-1,5 |
| преднизон | 5 | 4 | 0,8 | | 60 |
| метилпреднизолон | 4 | 5 | 0,5 | | 200 |
| <i>Длительного действия:</i> | | | | | |
| 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, пузырьчатка)
- ◆ **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, ауринофин)
- 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 <i>внутри</i> дробно (максимально 25 мг/нед); фолиевая кислота 1–5 мг/сут |
| Гидроксихлорохин | 2–6 | 400 мг/сут. (6 мг/кг/сут.) <i>внутри</i> в 2 приема после еды |
| Сульфасалазин | 1–2 | 0,5 г/сут <i>внутри</i> с постепенным увеличением до 2–3 г/сут в 2 приема после еды |
| Соли золота (водорастворимые) | 3–6 | Вначале пробная доза 10 мг <i>в/м</i> , 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

(фиброз)

печени

Пневмонит

НЛР сульфасалазина.

Ранние

- Сыпь/язвы слизистых
- Тошнота/рвота/диспепсия
- Боли в животе/диарея
- Головокружение/головные боли/слабость/раздражительность
- Нарушение функции печени
- Лейкопения
 - Умеренная ($>3.0 \times 10^9$ Л)
 - Выраженная ($>3.0 \times 10^9$ л)
- Пневмонит

В любое время

- Обратимая азооспермия
- Гипогаμμαглобулинемия
- 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

- Лейкоррея, 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

- Лейкоррея, никтурия, полиурия,

Побочные эффекты циклоспорина А (продолжение)

Гематологические

- Анемия, лейкопения

Нейромышечные

- Парестезия, тремор, судороги нижних конечностей, артралгии, 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%), мочева я 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



Особенности 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 CRP

(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**

