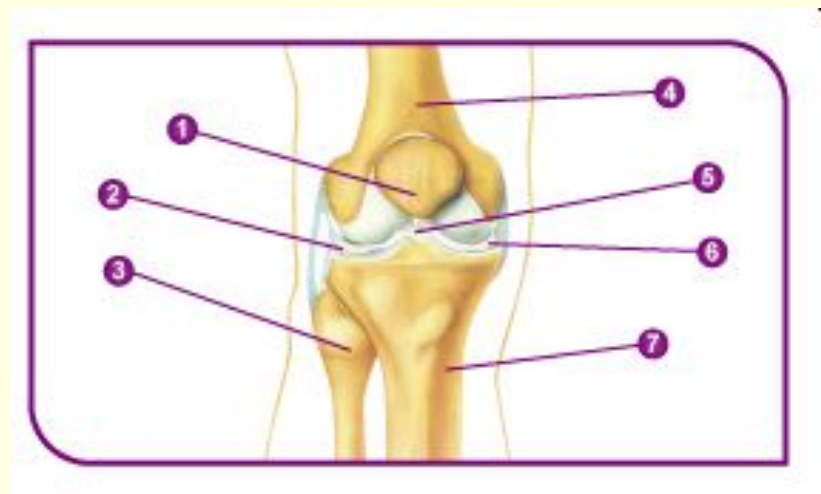


Клінічна фармація в ревматології (I)

Зав. кафедри клінічної фармації
д.мед.н., професор Самогальська О.Є.

Ревматологія - розділ медицини, який вивчає захворювання кістково-м'язової системи, сполучної тканини.

Понад 150 різних захворювань, які вражають суглоби, кістки, м'язи і м'які тканини.



Основні симптоми при ревматичних захворюваннях



■ **Біль**

в суглобах, м'язах

- м'язова **слабість**,
- **припухлість суглобів**,
- **обмеження рухів** у суглобах
- підвищення температури тіла
- **скутість рухів** в суглобах
- **хрускіт** в суглобах, який виникає при рухах
- **зміна ділянок шкіри навколо суглобів (підвищена температура, набряк, висипання).**

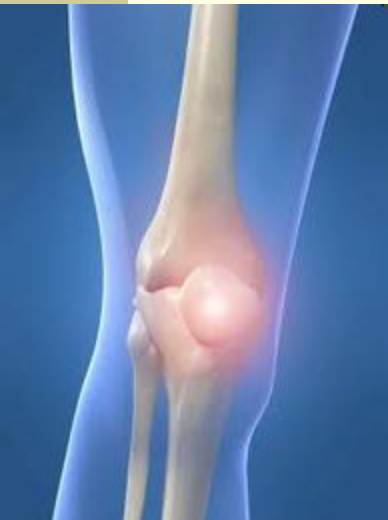




Основні клінічні синдроми

- **Артралгічний синдром** характеризується наявністю болю в суглобах поряд з іншими змінами
-

- До уражень суглобів призводять:
 - 1) дифузні захворювання сполучної тканини (колагенози);
 - 2) дистрофічно-дегенеративні ушкодження хрящів суглобів (деформуючий остеоартроз);
 - 3) гострий реактивний поліартрит;
 - 4) специфічний інфекційний артрит (туберкульоз, сифіліс, гонорея та ін.);
 - 5) запально-дегенеративні ушкодження структур суглоба, спричинені відкладанням у них продуктів патологічного обміну (обмінні мікрокристалічні артропатії).



■ Суглобовий синдром –

Порушення функції суглобів, обмеження рухів, деформація суглобів, зміни навколо суглобової ділянки



- **Синдром набрякlostі периартикулярних тканин –**

- відмічається припухання і збільшення об'єму суглоба за рахунок внутрішньосуглобового випоту і набряку периартикулярних тканин



- **Синдром шкірних проявів захворювань кістково-суглобової системи.** Часто визначаються ревматичні вузлики - це підшкірні утворення круглої форми від 0,5 до 2-3 см в діаметрі
- Кількість їх різна - від одного до кількох десятків у одного хворого. Найчастіше вони локалізуються на розгинальній поверхні передпліччя поблизу від ліктьових суглобів (верхня третина передпліччя).



Синдром ураження хребта.

Відмічається при хворобі Бехтєрева, характеризується тупим зтяжним болем в попереково-крижовій ділянці, що виникає на початку хвороби у вигляді кризів і триває кілька днів чи місяців. Він посилюється в другій половині ночі "запальний ритм болі" (між третьою і п'ятою годинами ранку хворий прокидається від болю).



■ Міопатичний синдром.

- М'язовий синдром займає центральне місце в клінічній картині дерматомиозиту. Характерною та ранньою ознакою його є біль у м'язах та м'язова слабкість, особливо в м'язах шиї, плечового пояса та проксимальних відділів кінцівок. Об'єктивно відзначають збільшення ушкоджених м'язів в об'ємі, що зумовлено набряком, а також ущільнення та болючість їх при пальпації.
- При вузликовому периартеріїті є різкий біль у м'язах кінцівок, атрофія м'язів, болючість за ходом нервових стовбурів, рухові і чутливі розлади, трофічні порушення



■ Синдром Рейно.

- Це симптомокомплекс, для якого характерними є раптові похолодання та побіління пальців рук, внаслідок спазму відповідних артерій. Частіше виникає у молодих жінок. Одна із причин його розвитку - це порушення функцій судинорухових центрів, які розташовані в різних відділах вегетативної нервової системи, друга - це хвороби алергічної природи з групи колагенозів.



- **Синдром неінфекційної лихоманки.**

Лихоманка є частим синдромом, що супроводжує перебіг дифузних уражень сполучної тканини. Її можна спостерігати майже у всіх хворих на системний червоний вовчак.

Лихоманка у хворих на системну склеродермію звичайно мало виражена і до деякої міри відтворює гостроту патологічного процесу

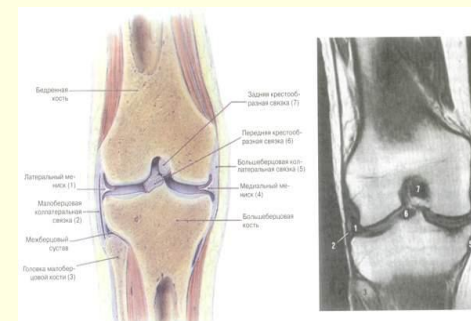
- **Інтоксикаційний синдром**

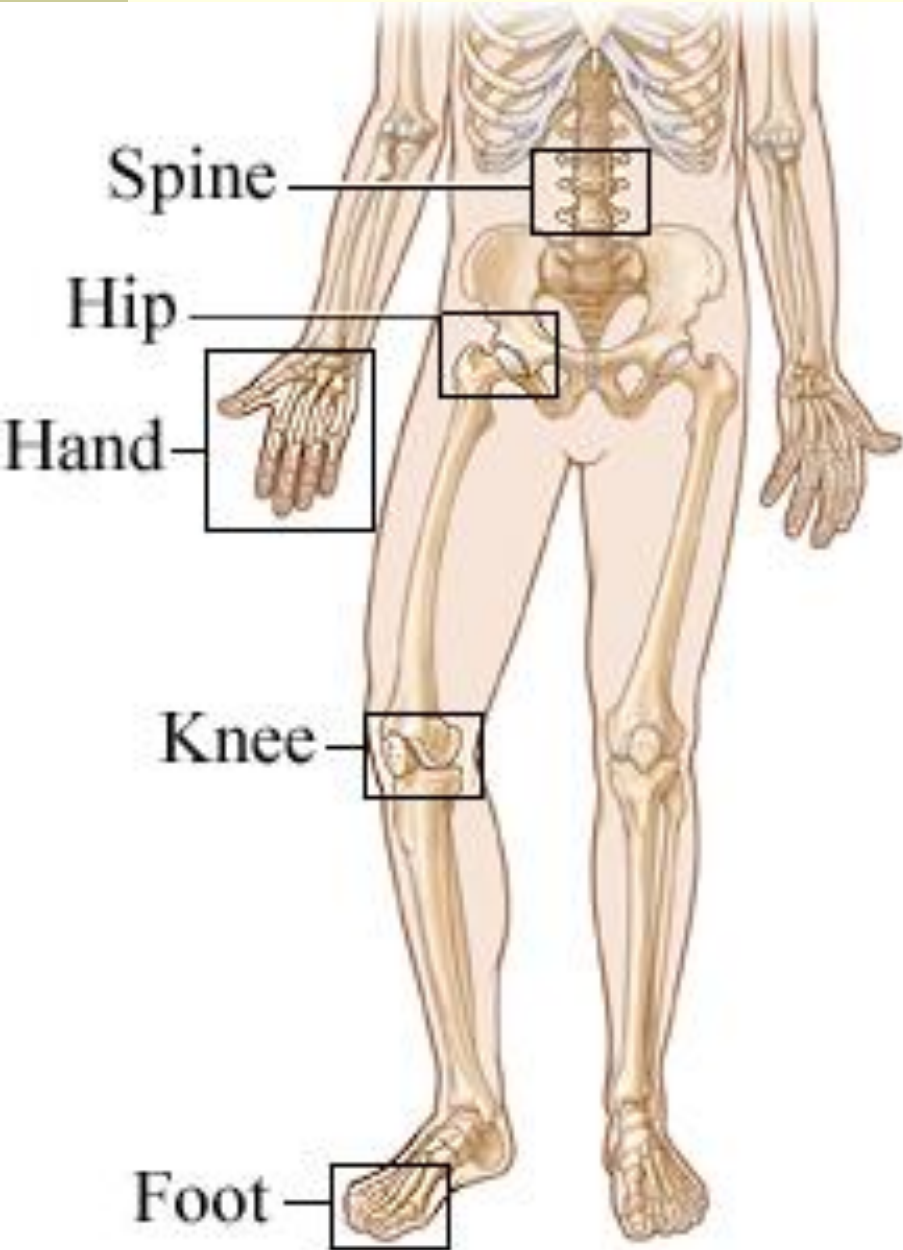


Основні нозологічні форми в ревматології

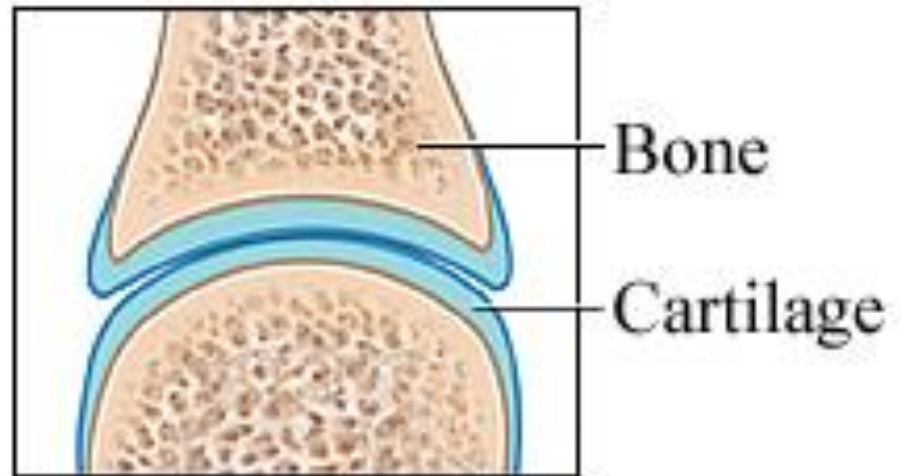
Остеоартроз

- **Остеоартроз** - дистрофічне захворювання суглобів кінцівок і хребта, в основі якого лежить ураження всіх компонентів суглоба, в першу чергу хряща, а також субхондральної ділянки кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, периартикулярних м'язів.
- При остеоартрозі частіше за все вражаються кульшові і колінні суглоби, біль, як правило, посилюється при фізичному навантаженні і слабшає у спокої.
- Розвитку остеоартрозу сприяють:
 - похилий вік;
 - ожиріння;
 - постійне навантаження на суглоб;
 - спадковість (генетичні чинники);
 - травми суглобів в анамнезі;
 - куріння

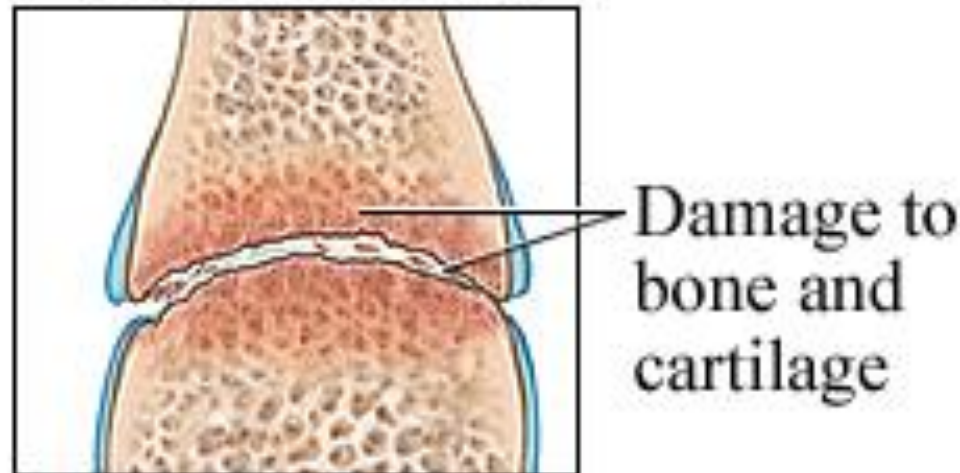




Healthy joint



Osteoarthritis



© Healthwise, Incorporated

Ураження суглобів при ОА

Клінічні

*Клінічні
прояви*

Біль

Деформаці
я
суглоба

Обмеження
рухомості



Подагра

- Хронічне захворювання, пов'язане з порушенням обміну сечової кислоти - підвищення вмісту в крові сечової кислоти і відкладення в тканинах кристалів натрієвої солі сечової кислоти (уратів), що клінічно проявляється рецидивуючим гострим артритом і утворенням подагричних вузлів (**тофусів**).
- Поширеність подагри в найбільш розвинених країнах пов'язана зі значним вживанням продуктів, багатих пуринами (м'ясо, риба), алкогольних напоїв. Подагрою хворіють, головним чином, чоловіки.
- Перший приступ подагри може бути в будь-якому віці, але в більшості випадків після 40 років



- **Клініка.** Першим клінічним проявом подагри є приступ гострого артриту, який розвивається раптово, ніби серед повного здоров'я, хоч за 1-2 дні можуть спостерігатися деякі продромальні явища : неприємні відчуття в суглобі, нервозність, диспепсія, лихоманка, озноб
- Класична клінічна картина гострого подагричного приступу характерна. Вона полягає у раптовій появі різкого болю, частіше всього в першому плесно-фаланговому суглобі, з його припухлістю, гіперемією шкіри і наступним її лущенням.





Ревматоїдний артрит

- Ревматоїдний артрит (РА) - хронічне системне захворювання сполучної тканини, яке характеризується прогресуючим ерозивно-деструктивним поліартритом та запально-дистрофічними процесами в різних органах.
- Частіше хворіють жінки молоді та середнього віку.
- Частота його виникнення серед дорослого населення досягає 0,8-5%.

Клініка РА

Клініка:

- Ураження дрібних суглобів
- Симетричність ураження
- Ранкова скованість
- припухлість, болючість, а потім деформація і обмеження рухів в плюсно-фалангових, проксимальних міжфалангових суглобах
- Атрофія м'язів, суглобові вузлики

Лабораторні зміни: збільшення ШОЕ (до 50-60 мм/год), нормохромну анемію, а також позитивні результати неспецифічних біохімічних тестів, що відбивають активність запального процесу : диспротеїнемію (гіпергамаглобулінемію, підвищення вмісту в сироватці крові альфаглобулінів, фібриногену), підвищення в крові серомукоїду, С-реактивного білка, наявність в сироватці крові і в синовіальній рідині ревматоїдного фактору



Деформація пальців рук у вигляді «шиї лебедя»

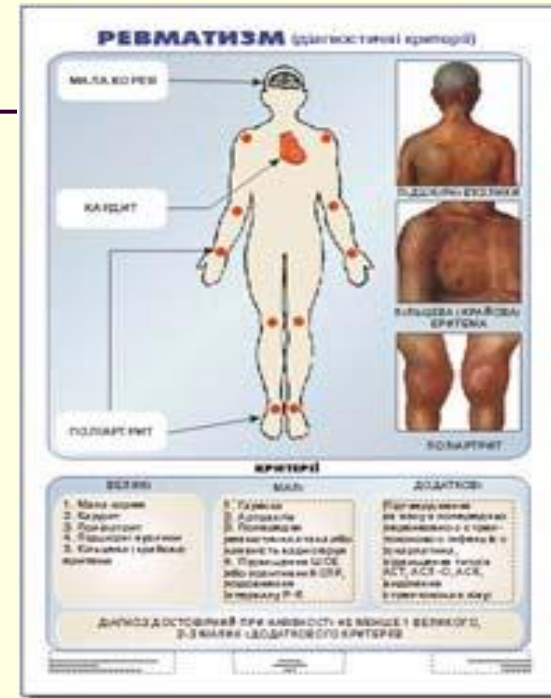


Ревматизм

- **Ревматизм** (хвороба Сокольського-Буйо) - системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, яке розвивається у зв'язку з гострою фарінгеальною інфекцією (β -гемолітичним стрептококом групи А у схильних осіб, головним чином дітей і підлітків).
- **Етіологія.** β -гемолітичний стрептокок групи А найбільш часта причина ураження верхніх дихальних шляхів і послідуєчого розвитку ревматизму

Клінічні прояви ревматизму

- **Поліартрит:** припухлість, гіперемія, порушення функції і виражений біль переважно у великих суглобах, типова леткість (мігруючий характер) болю. Симетричність ураження, відсутність незворотних змін
- **Кардит:** збільшення розмірів серця або окремих його відділів, поява шумів, ознак недостатності кровообігу, порушень ритму, характерні зміни ЕКГ. Найчастіше вражається мітральний клапан.
- **Хорея:** раптова поява гіперкінезів, дизартрія, порушення координації рухів, м'язова слабкість, емоційна нестабільність
- **Підшкірні вузлики:** маленька безболісна припухлість в ділянці кісткових утворень, на розгинальних поверхнях ліктьових, колінних, п'ястково-фалангових суглобів, в ділянці кісточки, уздовж остистих відростків хребців.
- **Кільцеподібна (крайова) еритема:** рожеві еритематозні висипання на тулубі, плечах і проксимальних відділах кінцівок з чітко окресленими краями і блідим центром; зникає або зменшується при натисканні



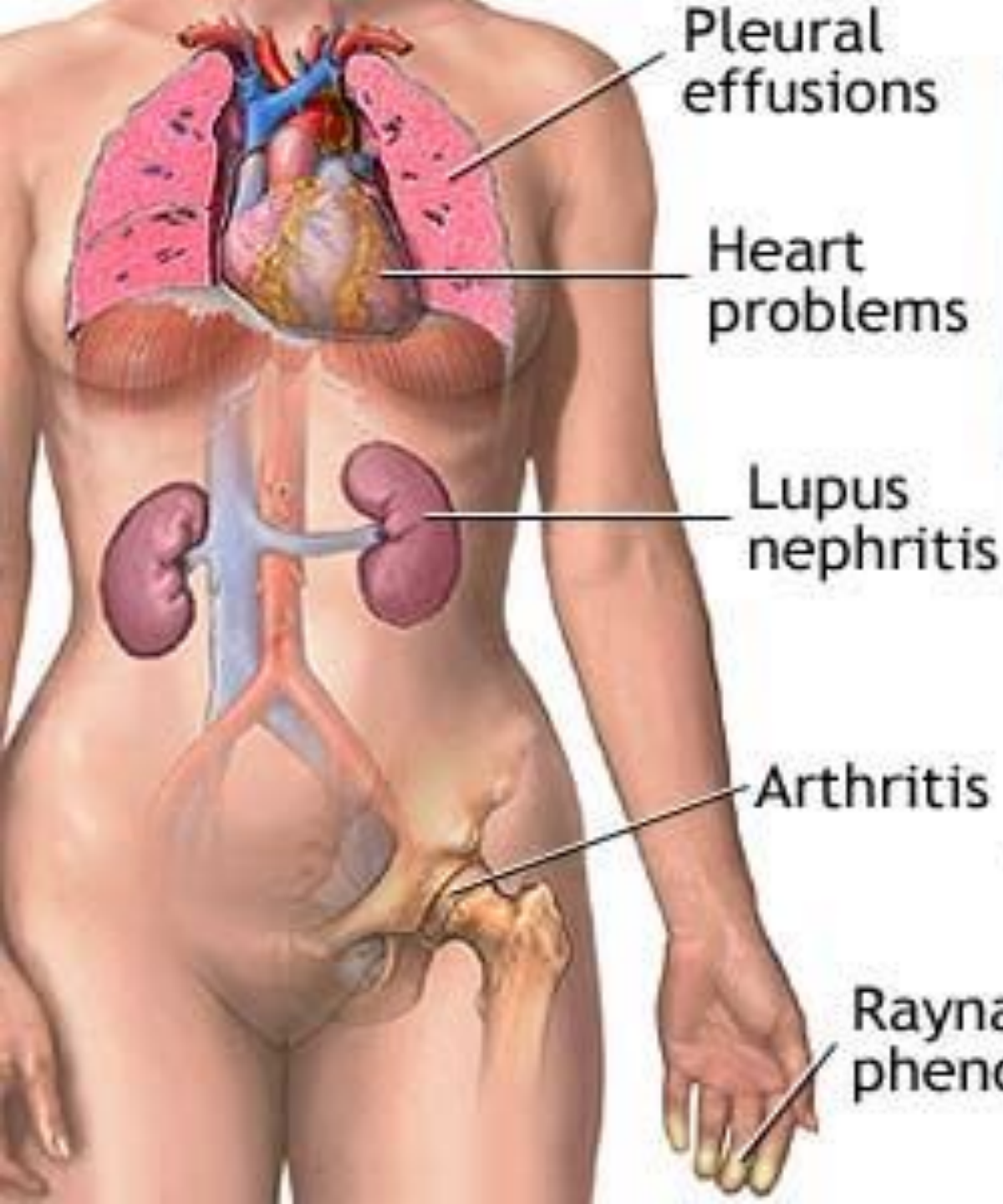
Системний червоний вівчак

■ **СЧВ** - системне автоімунне ревматичне захворювання, яке розвивається на ґрунті генетично обумовленого дефекту імунорегуляторних механізмів, що призводить до гіперпродукції широкого спектру органоспецифічних автоантитіл до різних компонентів ядра, а також імунних комплексів, що викликає імунозапальне пошкодження тканин і порушення функцій внутрішніх органів.



Клінічні прояви

- Конституціональні симптоми (слабкість, схуднення, лихоманка, анорексія)
- Ураження шкіри (еритема, фотосенсибілізація, дискоїдні вогнища з гіперпігментованими краями, алопеція, шкірний васкуліт)
- Ураження слизових оболонок (хейліт)
- Ураження суглобів (симетричний поліартрит)
- Ураження м'язів (міалгія)
- Ураження легень (плеврит, пневмоніт)
- Ураження серця (перикардит, міокардит, ендокардит)
- Ураження нирок (нефропатія)
- Ураження нервової системи (головний біль, неврити)
- Ураження РЕС (лімфаденопатія).



Butterfly rash



Symptoms of systemic lupus erythematosus may vary widely with the individual

Системна склеродермія

прогресуюче полісиндромне сполучкотканинно-судинне захворювання, в основі якого лежать фіброзно-склеротичні процеси.

Клініка:

Ураження шкіри (поширений набряк, в подальшому ущільнення й атрофія – муміфікація)

Ураження слизових оболонок (сухий кон'юнктивіт, кератит, риніт, стоматит)

Ураження м'язів (фіброзуючий інтерстиціальний міозит)

Кальциноз (відкладення солей кальцію в підшкірній клітковині)

Ураження серця і судин (міокардит, ендокардит, рідше перикардит)

Ураження легень і плеври (дифузний чи вогнищевий пневмосклероз).

Ураження нирок (вогнищевий нефрит)

Ураження РЕС (поліаденія).





Напрямки медикаментозного лікування ревматоїдних захворювань

1) НПЗП з метою пригнічення запального процесу, зменшення болю, ригідності м'язів та суглобів

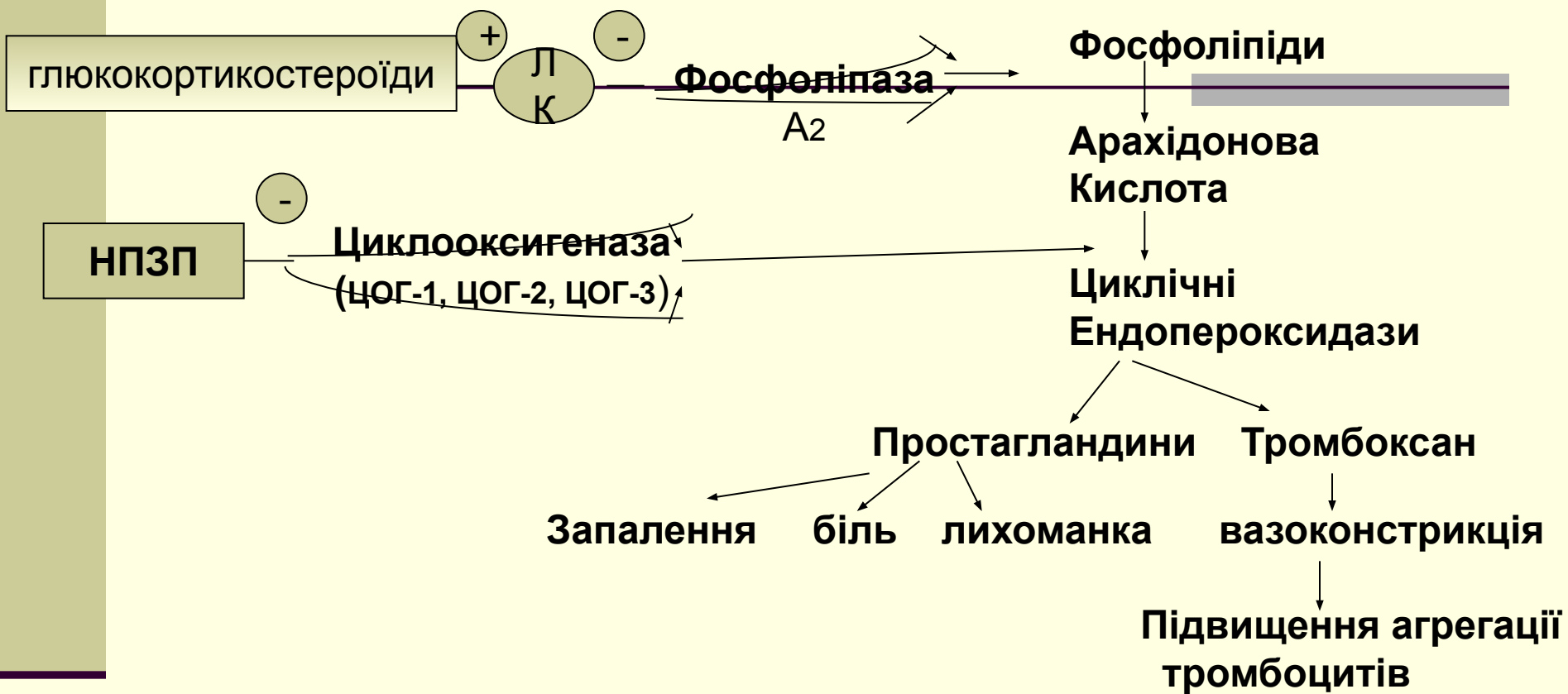
2) Базисні засоби (хворобомодифікуючі)

- метотрексат, гідроксихлорохін, сульфасалазин, препарати золота, пеніциламін;
- похідні пурину (азатиоприн і меркаптопурин);
- алкілюючі засоби (хлорбутин і циклофосфамід);
- циклоспорин

3) ГКС призначають при неефективності НПЗП і базисних препаратів у випадку дуже тяжкого перебігу запального процесу

Групи протизапальних агентів і механізм дії:

- 1) нестероїдні протизапальні засоби – НП
- 2) 2) глюкокортикостероїди (ГКС)



⊖ - пригнічуючий ефект

⊕ - стимулюючий ефект

Нестороїдні протизапальні засоби

- I. Селективні інгібітори ЦОГ-1 (кислота ацетилсаліцилова у малих дозах).
- II. Неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (більшість НПЗ).
- III. Препарати з переважаючим впливом на ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід).
- IV. Високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб).

Дози, в яких НПЗ використовують як протизапальні агенти

Препарат	Добова доза (г)	Кількість прийомів на добу
Кислота ацетилсаліцилова	3,0-5,0	3-4
Ібупрофен	1,2-3,2	3-4
Індометацин	0,075-0,15	3-4
Диклофенак	0,075-0,15	2-3
Напроксен	0,5-1,0	2
Піроксикам	0,02	1

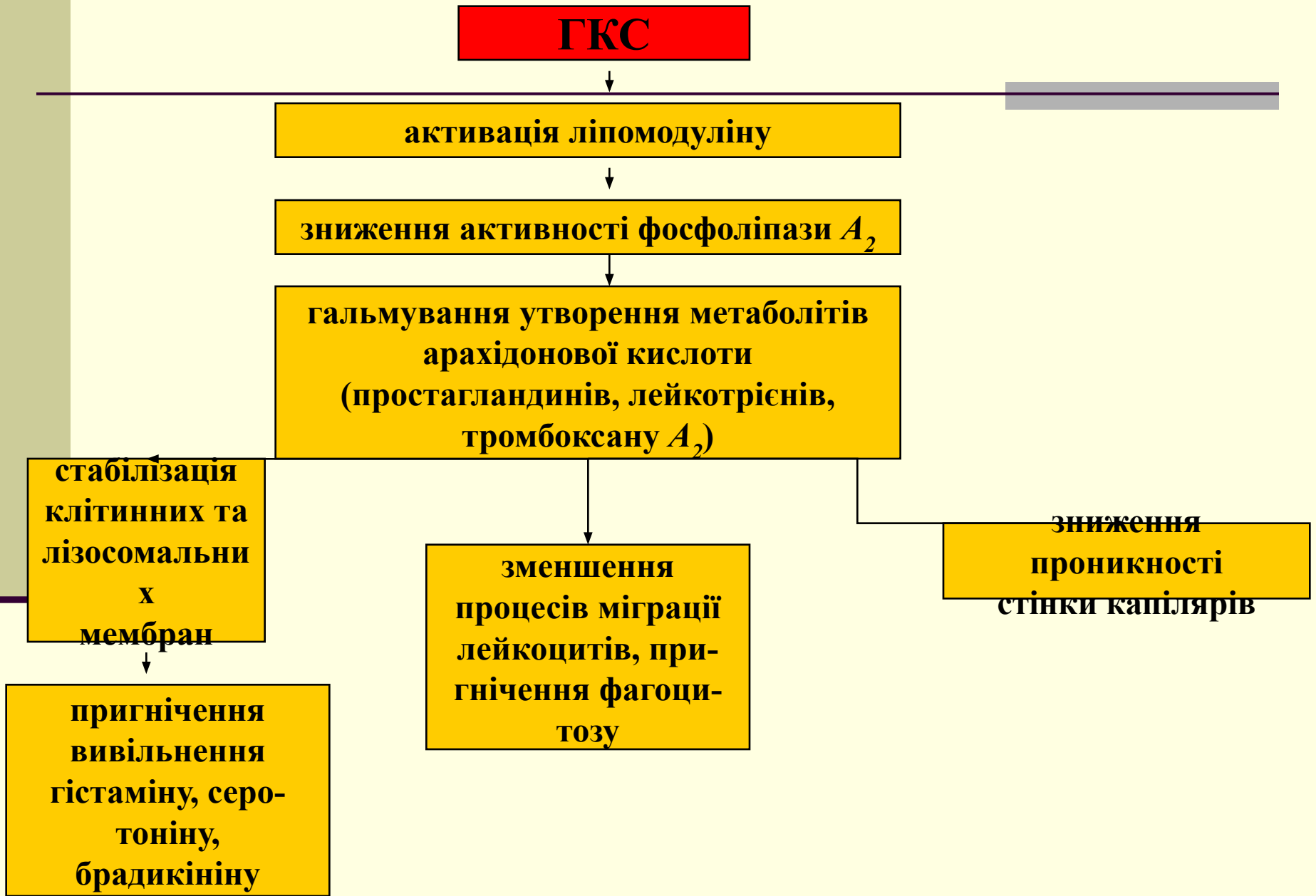
Взаємодія НПЗЗ

Препарат	Результати взаємодії
Антигіпертензивні	Антагонізм з антигіпертензивною дією
Антикоагулянти	Підсилення антикоагулянтної дії, небезпека кровотечі
Глюкокортикоїди	Підвищення ульцерогенезу і ризику шлунково-кишкових кровотеч
Діуретики	Підвищення ризику нефротоксичності
Інші НПЗЗ	Підсилення побічної дії
Протидіабетичні	Можливе підсилення дії сулфонілсечовини
Протиепілептичні	Посилення дії фенітоїну
Противірусні	Підвищення плазменних концентрації НПЗЗ
Серцеві глікозиди	Посилення токсичності
Імунодепресанти	Зростання ризику нефротоксичності циклоспорину

Побічні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів

Шлунково-кишковий тракт	нудота, блювання, диспепсія, діарея, запори, печія, болі в животі Пептичні виразки і множинні мікроерозії - кровотечі Езофагіт і стриктури Ерозивні ураження тонкої і товстої кишки
Нирки	Зворотна гостра ниркова недостатність Водно-електролітні розлади Хронічна ниркова недостатність і інтерстиціальний фіброз Інтерстиціальний нефрит Нефротичний синдром
Серцево-судинна система	Посилення артеріальної гіпертензії Посилення застійної серцевої недостатності Посилення стенокардії
Печінка	Підвищення рівня трансаміназ Фульмінантна печінкова недостатність (рідко)
Центральна нервова система	Головний біль Сонливість Сплутаність свідомості і порушення поведінки Асептичний менінгіт
Система крові	Тромбоцитопенія Гемолітична анемія Агранулоцитоз і апластична анемія
Інші ефекти	Посилення астми і поліпозу носа Висипка на шкірі

Механізм протизапальної дії ГКС



Взаємодія ГКС

Препарат	Результати взаємодії
β-адреноміметики	Підвищення ризику гіпокаліємії при призначенні високих доз
Антигіпертензивні	Антагонізм з гіпотензивною дією
Діуретики	Антагонізм з діуретичною дією, підвищення ризику гіпокаліємії
НПЗЗ	Підвищення ризику побічної дії на ШКТ
Протидіабетичні	Антагонізм з гіпоглікемічною дією
Противірусні	Підвищення плазменної концентрації
Протипухлинні, протитуберкульозні, протиепілептичні, барбітурати	Прискорення метаболізму глюкокортикоїдів (послаблення їхньої дії)
Серцеві глікозиди	Підвищення токсичності і виникнення гіпокаліємії

ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВІ ВВЕДЕННЯ ЛІКІВ



- імуносупресори й імуностимулятори безпосередньо й ефективно впливають на імунну систему, відносно швидко пригнічуючи чи підсилюючи функціонування її окремих клітинних утворень;
- хінолінові похідні, препарати золота впливають на лімфоїдну тканину більш м'яко, при цьому мають значення й інші механізми пригнічення запального процесу;
- далагіл, плаквеніл побічно впливають на імунні порушення, руйнуючи імунні комплекси. Терапевтичний ефект цих препаратів розвивається лише через декілька тижнів і місяців прийому їх хворими.

Побічна дія препаратів базисної терапії

Препарат	Побічна дія
Гідоксихлорохін	Ретинопатія
Препарати золота	Нефрит, апластична анемія
Метотрексат	Ураження печінки і легень
Сульфасалазин	Анемія, алергічні реакції
Пеніциламін	Нейроімунологічні розлади
Азатіоприн	Ураження печінки і крові
Циклоспорин	Нефротоксичність
Циклофосфамід	Фіброз та аплазія жовчного міхура

Хондропротектори

Глюкозамін	Хондроїтину сульфат
Недостатньо інформації про вплив на кісткову тканину	Нормалізує кістковий обмін
Посилює анаболічні ефекти в хрящовій тканині	
Знижує катаболічні ефекти в хрящовій тканині	
Знеболююча дія	
Протизапальна дія	

Хондропротектори на основі глюкозаміну та хондроїтину сульфату

Торгова назва	Міжнародна непатентована назва	Фірма виробник	Форма випуску
Дона	глюкозамін	Rottapharm	Порошки/гранули
Дона	глюкозамін	Rottapharm	Розчин для ін'єкцій
Артрон флекс	глюкозамін	Unipharm (США)	Табл. 750 мг, флак
Флекс-а-мін комплекс	глюкозамін	NBTY (США)	Табл. № 30
Флекс-а-мін	глюкозамін	NBTY (США)	Капс. 1000 мг
Остеоартризі актив Остеоартризі макс	глюкозамін	N. Kapharma pharmaceuticals export	Табл.

Хондропротектори на основі глюкозаміну та хондроїтину сульфату

Торгова назва	Міжнародна непатентована назва	Фірма виробник	Форма випуску
терафлекс	Глюкозамін+ібупрофен+ хондроїтин сульфат	Bayer Consumer Care (ІШвейцарія)	Капс. № 60, № 120
терафлекс	Глюкозамін+ камфора+мята перцева+хондроїтин сульфат	Bayer Consumer Care (ІШвейцарія)	Крем-туба
Артрон триактив фортес	Глюкозамін+ хондроїтин сульфат	Unipharm (США)	Табл. № 30
Артрон комплекс	Глюкозамін+ хондроїтин сульфат	Unipharm (США)	Табл., флак.
Хонроїтин комплекс	Глюкозамін+ хондроїтин сульфат	Фітофарм АОА (Україна)	Капс. № 30

Хондропротектори на основі глюкозаміну та хондроїтину сульфату

Торгова назва	Міжнародна непатентована назва	Фірма виробник	Форма випуску
протекон	Глюкозамін+ хондроїтин сульфат	Synmedic (Індія)	Табл. № 60
остеаль	Глюкозамін+ хондроїтин сульфат	N.Kapharma pharmaceuticals export	Табл., флак
хондразамін	Глюкозамін+ хондроїтин сульфат	Минскинтер	Капс. № 60
Артрон триактив	Глюкозамін+ метилсульфонілметан+хондроїтин сульфат	Unipharm (США)	Табл. № 30
Хондрасил	деметилсульфоксид+ хондроїтин сульфат	Фармак (Україна)	Мазь

Хондропротектори на основі глюкозаміну та хондроїтину сульфату

Торгова назва	Міжнародна непатентована назва	Фірма виробник	Форма випуску
хондроксид	хондроїтин сульфат	Стада-Ніжфарм	Мазь гель
хондроїтин	хондроїтин сульфат	Фітофарм ОАО (Україна)	емульгель
струкнотин	хондроїтин сульфат	Технолог ЗАО (Україна)	Капс. 340 мг

АРТРИТОЗАМІН

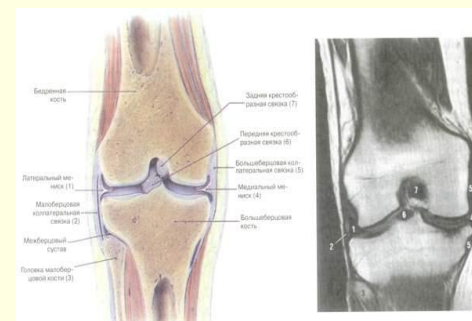
- **Склад 1 пігулки:**

- Глюкозаміну сульфат (з 656,2 міліграма) - 500 мг
- Хондроїтину сульфат (з 235,3 міліграма) - 200 мг
- Метилсульфонілметан (МСМ) - 500 мг
- Вітамін Е - 10 МЕ
- Босвеллії екстракт - 20 мг
- Турмерика екстракт - 100 мг
- Виноградних кісточок екстракт - 10 мг
- Рекомендован в якості джерела глюкозаміну і хондроїтину для відновлення хрящової тканини при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях та при підвищеному функціональному навантаженні. Сприяє нормалізації опорно-рухливого апарату, укріпленню суглобів, зв'язок та хрящів.



Засоби для лікування остеоартрозу

- НПЗЗ
- +
- хондропротектор



Клінічна фармакологія протиподагричних засобів



Протиподагричні засоби

- Терапія включає:
 - використання лікарських засобів, які сприяють виведенню уратів із організму (урикозуричні препарати)
 - пригнічують біосинтез пуринів *de novo* із амінокислот, формільного залишку і двоокису вуглецю (алопуринол),
 - застосування протизапальних засобів

Урикозуричні засоби

- Антуран (сульфінпіразон)
- Етамід
- Уродан
- Пробенецид
- Урикозуричні засоби, понижуючи вміст сечової кислоти в організмі, зменшують подагричні відкладання з наступним полегшенням перебігу захворювання і зменшенням появи приступів подагри. Однак з підвищенням екскреції сечової кислоти схильність до утворення каменів в нирках може зростати. Тому з профілактичною метою слід підтримувати діурез на високому рівні. Крім того, доцільно з допомогою лужних рідин підтримувати рН сечі вище 6,0, особливо на початку лікування

Засоби, що пригнічують синтез сечової кислоти

- **Алопуринол** (мілурит) пригнічує синтез сечової кислоти, бо має властивість інгібувати ксантиноксидазу - фермент, який забезпечує перетворення гіпоксантину в ксантин, а потім в сечову кислоту.
- У результаті цього надлишок сечової кислоти в організмі зменшується, як і відповідні клінічні прояви подагри. Завдяки цьому зменшується також екскреція цієї кислоти з сечею, але зростає концентрація гіпоксантину і ксантину в крові і сечі.