

Клінічна фармація в ревматології

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

Клінічні

*Клінічні
прояви*

Біль

Деформаці
я
суглоба

Обмеження
рухомості

Напрямки медикаментозного лікування ревматоїдних захворювань

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

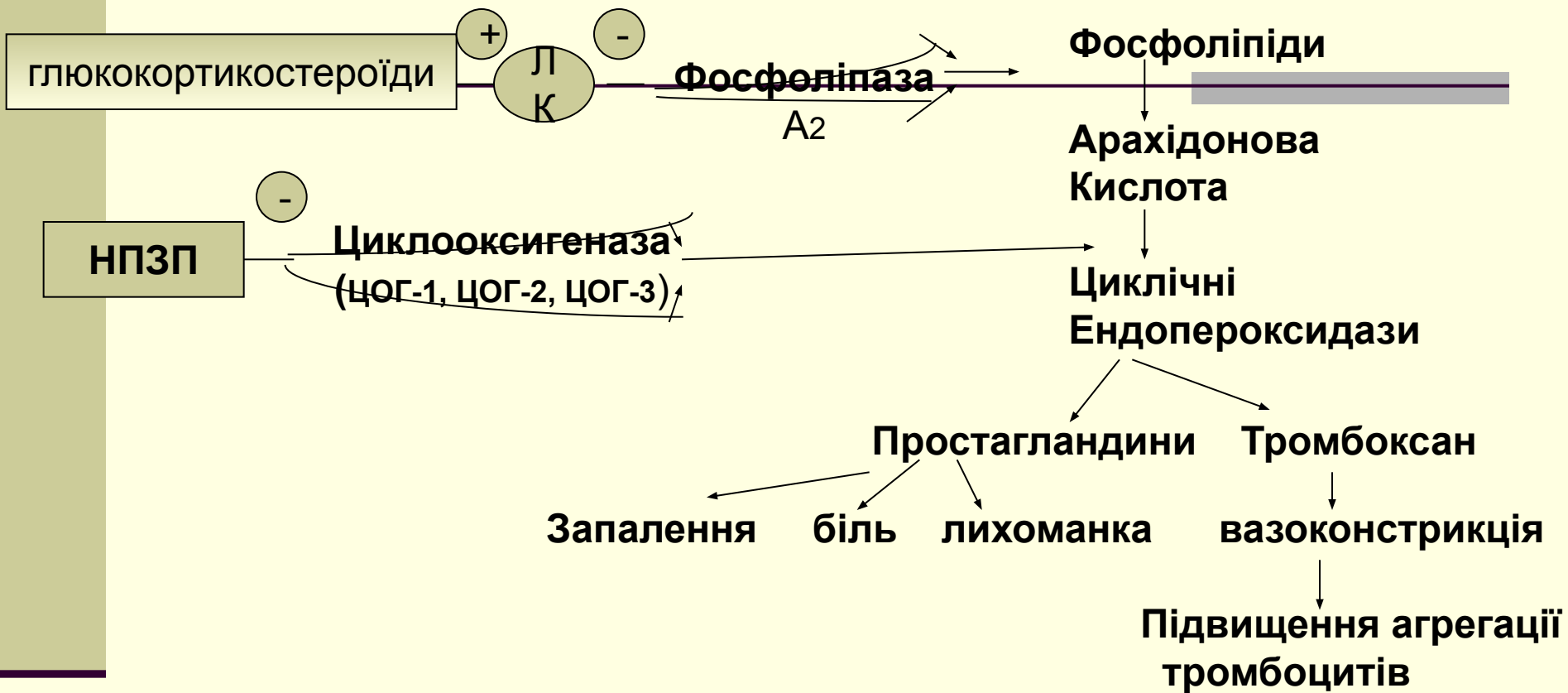
2) Базисні засоби (хворобомодифікуючі)

- 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 важкого перебігу запального процесу

Групи протизапальних агентів і механізм дії:

- 1) нестероїдні протизапальні препарати– НПЗП
- 2) 2) глюкокортикостероїди (ГКС)

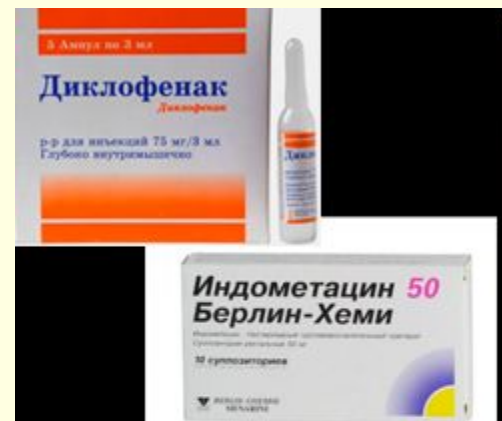


⊖ - пригнічуючий ефект

⊕ - стимулюючий ефект

Нестероїдні протизапальні засоби

- I. Селективні інгібітори ЦОГ-1 (кислота ацетилсаліцилова у малих дозах).
- II. Неселективні інгібітори ЦОГ-1 I ЦОГ-2 (більшість НПЗП).
- 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

Форми застосування НПЗП



Взаємодія НПЗП

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 НПЗП	Підсилення побічної дії
Протидіабетичні	Можливе підсилення дії сулфонілсечовини
Протиепілептичні	Посилення дії фенітоїну
Противірусні	Підвищення плазменних концентрації НПЗП
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

Фармацевтична опіка при вживанні НПЗП

- Всі препарати обережно вживати хворим на БА, виразкову хворобу, зі схильністю до кровотеч, з захворюваннями печінки і нирок.
- Для всіх НПЗП (особливо аспірин і індометацин) характерна ульцерогенна дія. Їх не призначають при пептичних виразках шлунка, геморагічних діатезах, аспіриновій бронхіальній астмі. Більшість з них зменшує агрегацію тромбоцитів і може викликати геморагічний синдром.
- виведення НПЗП суттєво збільшується при лужній реакції сечі (тоді знижується ефективність препаратів і тривалість ефекту).
- Водіям і особам інших професій не рекомендують кетопрофен, напроксен, сургам й індометацин, бо в результаті накопичення серотоніноподібних метаболітів можливі головокружіння, безсоння, галюцинації.
- При вживанні фенілбутазона (бутадіона) обмежувати вживання солі, раз в тиждень досліджувати сечу і кров.
- Мазі і гелі з НПЗП наносити на інакту шкіру!!!, не на слизову.
- Можливі контактні дерматити – свербіж, набряк, лусочки. При наявності – припинити. можливі явища фотосенсибілізації, побічні ефекти, як при внутрішньому вживанні.

Фармакобезпека при лікуванні НПЗП

- НПЗП зменшують фармакологічну дію діуретиків та підвищують дію антикоагулянтів непрямої дії і похідних сульфанілсечовини та інсуліну.
- При використанні **целекоксибу** у пацієнтів похилого віку, хворих з легкою або помірною нирковою або серцевою недостатністю лікування треба починати з малих доз.
- **Бутадіон** несумісний з глюкокортикоїдами.
- **Індометацин** знижує ефекти β -адреноблокаторів.
- **Мелоксикам** не поєднують з циклоспорином, метотрексатом.
- Після їди призначають ацетилсаліцилову кислоту, кетопрофен, диклофенак натрію, тіапрофенову кислоту, ніфлумову кислоту, мефенамову кислоту, фенілбутазон, артротек, етодолак, під час їди - мелоксикам, німесулід (месулід).
- Селективні інгібітори ЦОГ-2 (**целекоксиб (целібрекс)**, **мелоксикам**) пригнічують синтез ПГ переважно у місці запалення, тому значно менше, ніж інші НПЗП, ушкоджують ШКТ, впливають на нирки та агрегацію тромбоцитів.

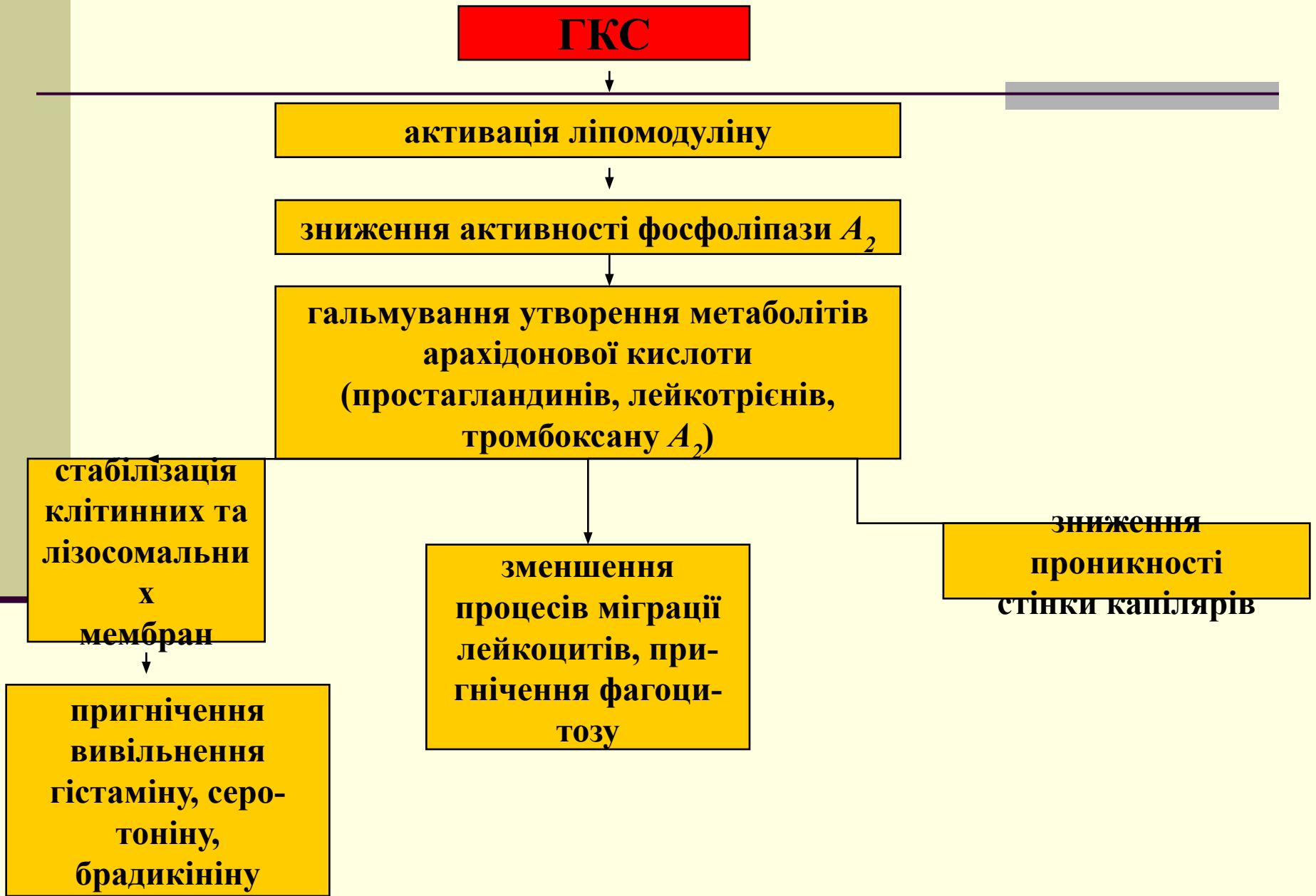
Глюкокортикостероїди

Дія:

- протизапальна
- імунодепресивна
- протиалергічна
- протишокова
- антитоксична



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



Фармакобезпека

- **Триамцинолон** не можна застосовувати внутрішньо разом з барбітуратами, ріфампіцином.
- Одночасне застосування **триамцинолону** і ізопреналіну може викликати фібриляцію шлуночків серця.
- **Гідрокортизон** несумісний з вітаміном D .
- **Глюкокортикоїди** потенціюють бронхорозширюючий ефект β 2 - адреностимуляторів і теофіліну.
- Під час застосування глюкокортикоїдної терапії слід регулярно проводити загальний аналіз крові, визначати концентрацію глюкози в крові і сечі, вміст електролітів у плазмі крові.
- Лікування ГК доцільно поєднувати з введенням натрію хлориду, натрію гідрокарбонату, призначенням дієти, багатой на вуглеводи.
- Антагоністом ГК, який вибірково усуває їх вплив на ниркові канальці, є спіронолактон, який використовується як діуретик.
- Слід пам'ятати, що при тривалому призначенні глюкокортикоїдів повне відновлення функцій кори надниркових залоз відбувається через 8-12 місяців після відміни препарату.

Базисні засоби (хворобомодифікуючі)

■ До них належать:

- препарати 4-амінохінолінового ряду чи похідні хіноліну: хлорохін (делагіл, резохін, хінгамін) і гідроксихлорохін (плаквеніл);
- імунодепресанти - цитостатики: алкілюючі речовини - хлорбутин (хлорамбуцил, лейкеран), циклофосфамід (циклофосфан, ендоксан);
- антиметаболіти — азатіоприн (імуран), метотрексат, 6-меркаптопурин; антилімфоцитарна сироватка й антилімфоцитарний глобулін;
- імуностимулятори: левамізол (декаріс), Т-активін;
- препарати золота: кризано́л, міокризин;
- пеніциламін (купреніл, троловол, дистамін і т.д.).
- Препарати глюкозаміну та хондроїтину сульфату

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 -

- Це лікарські засоби, які покращують метаболізм хряща та мають протизапальну дію.
- Ефект через 2-8 тижнів від початку лікування, зберігається 2-3 місяці по закінченню курсу лікування



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

Симптоматичні засоби швидкої дії (дія на клінічну симптоматику)

- НПЗП
- Анальгетики
- Глюкокортикоїди

Симптоматичні препарати уповільненої дії (сповільнюють прогресування ОА, стабілізують зміни у хрящі)

- Глюкозаміни
- Хондроїтину сульфат
- Рослинні екстракти

Клінічні

*Клінічні
прояви*

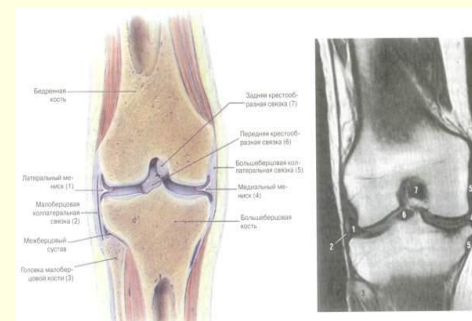
Біль

Деформаці
я
суглоба

Обмеження
рухомості

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.

