



**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

проф. Хайтович М.В.

10 лютого 2020 року

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 1

58-річна жінка з ожирінням скаржиться на пекучий біль у грудній клітці із ірадіацією у ліву руку. Проведено лікування інфаркту міокарду. При виписці із стаціонару їй призначено ацетилсаліцилова кислота у невеликій дозі для інгібування агрегації тромбоцитів. Який з ферментів є мішенню для даного препарату?

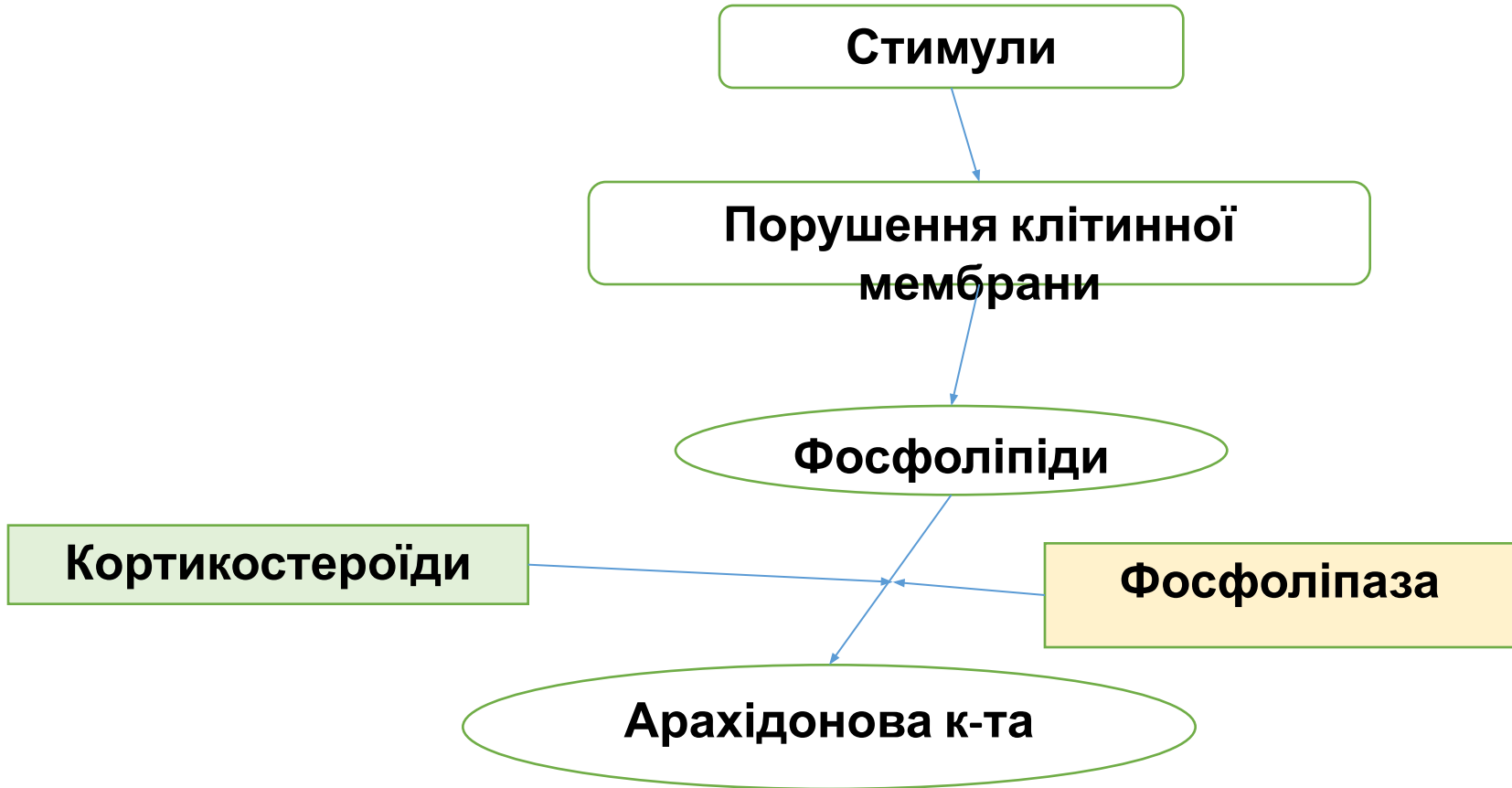
- (A) циклооксигеназа
- (B) ліпооксигеназа
- (C) фосфоліпаза A2
- (D) простацикліну синтаза
- (E) тромбоксанінтазу

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 2

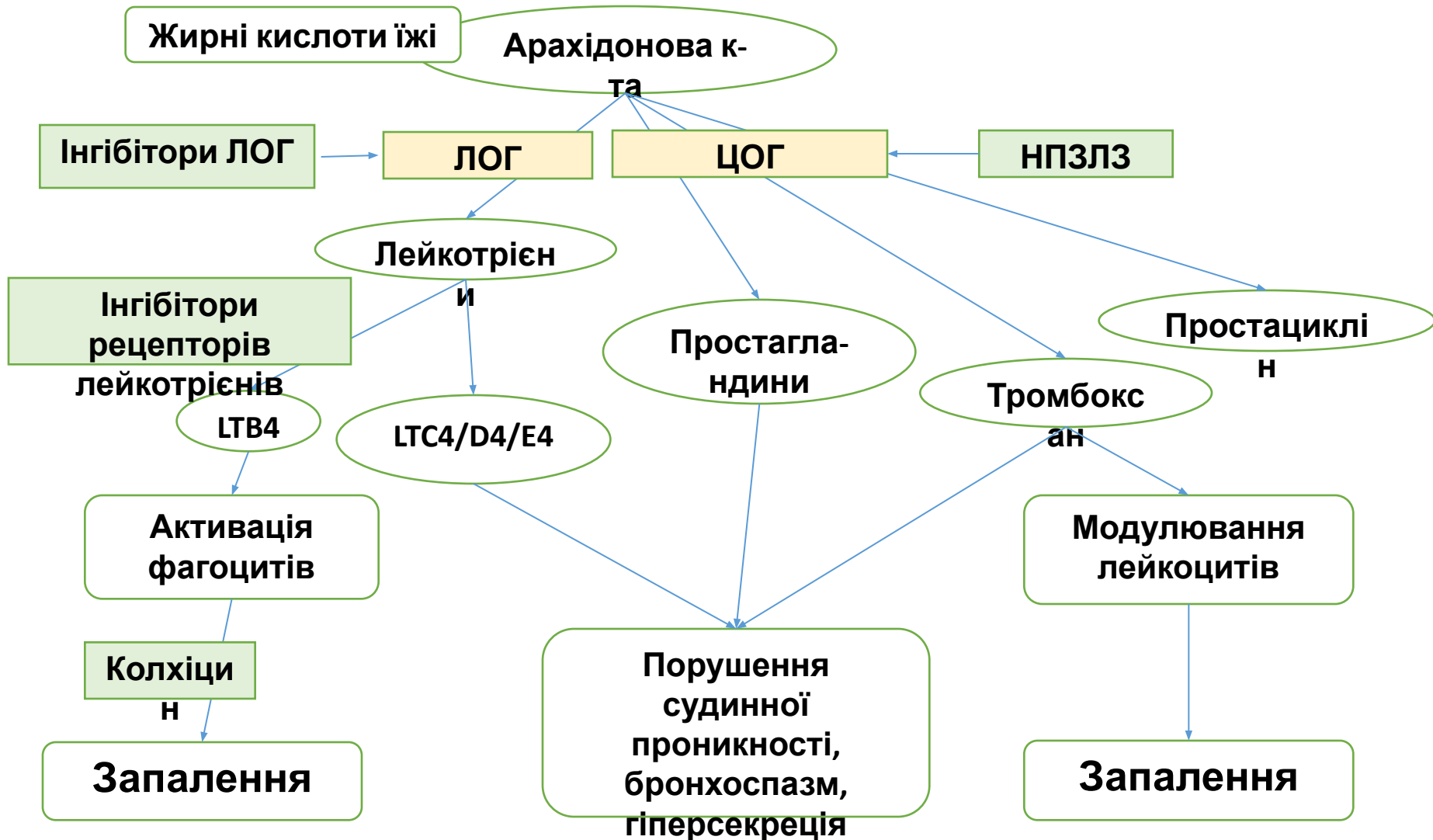
6-річний хлопчик у відділенні невідкладної допомоги. Відмічається глибоке шумне дихання, порушення орієнтації, висип на руках і висока температура тіла. Хворіє на вітряну віспу. Останні 2 дні приймав жарознижуючий засіб, але стан погіршився. Лабораторно – підвищений рівень в крові АЛТ і АСТ. Який лікарський засіб викликав дане ускладнення

- (A) целекоксиб
- (B) ацетилсаліцилова кислота
- (C) диклофенак натрію
- (D) німесулід
- (E) ібупрофен

СТИМУЛЯЦІЯ ФОСФОЛІПАЗИ ТА ВИВІЛЬНЕННЯ АРАХІДОНОВОЇ КИСЛОТИ



УТВОРЕННЯ ЕЙКОЗАНОЇДІВ ТА ЗАПАЛЕННЯ



ЕЙКОЗАНОЇДИ

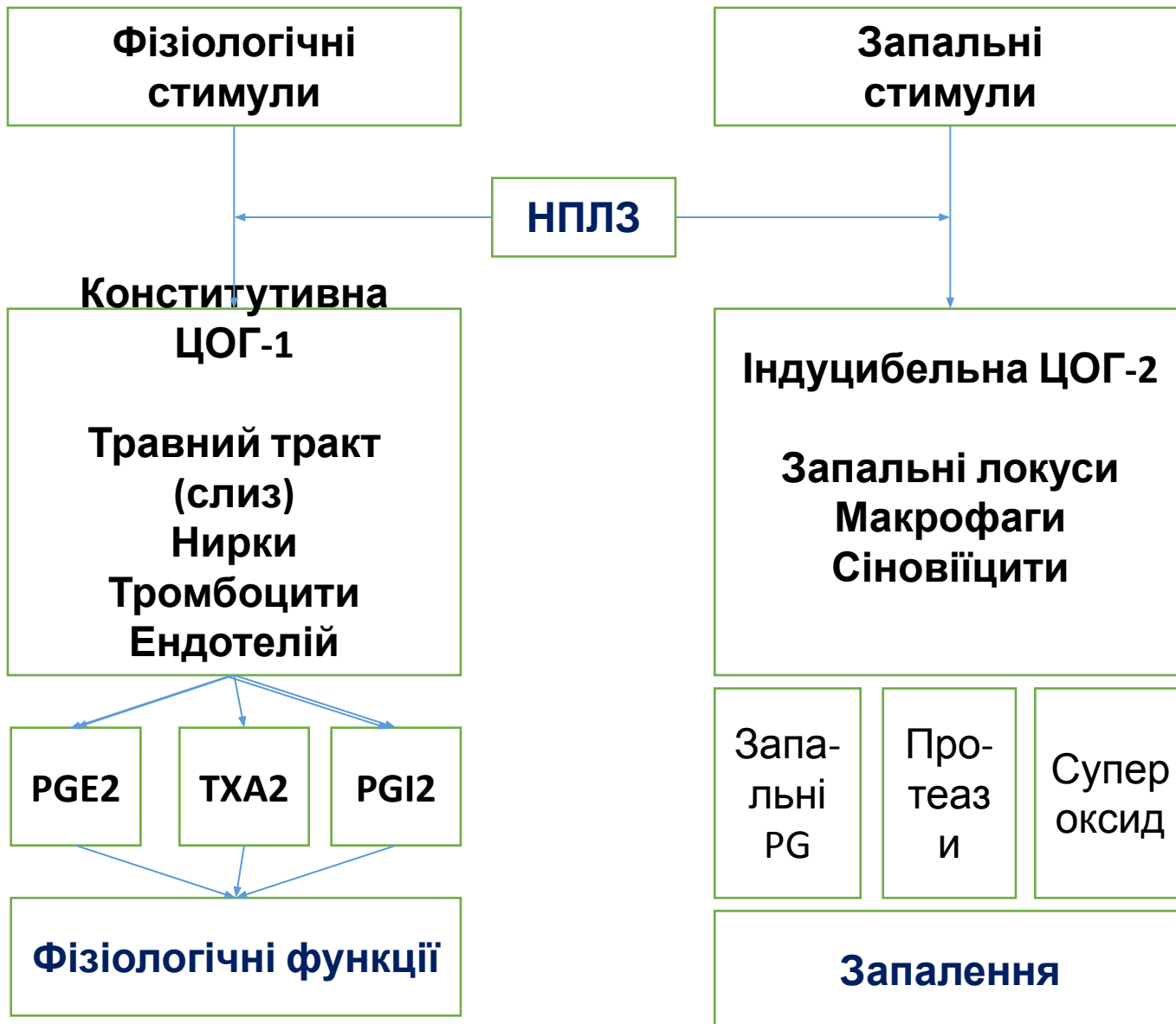
- Простагландини – медіатори фізіологічних ефектів
 - PGE2:
 - вазодилатація,
 - залежно від рецепторів
 - бронхоконстрикція або бронходилатація
 - скорочення або розслаблення гладкої мускулатури ШКТ,
 - зниження секреції кислоти і підвищення секреції шлунком слизу
 - пірогенний ефект
 - скорочення матки
 - пригнічення ліполізу
 - PGF2 α
 - бронхоконстрикція
 - скорочення матки.

ЕЙКОЗАНОЇДИ

- Простациклін:
 - бронходилатація,
 - вазодилатація
 - інгібування агрегації тромбоцитів.
- Тромбоксан А2 (секретується тромбоцитами)
 - Артеріальна вазоконстрикція
 - Агрегація тромбоцитів
 - Артеріальної гіпертензії, коагуляційні порушення
- Тромбоксан В2 (неактивний продукт метаболізму тромбоксану А2)

Система	Ейкозаноїди	Ефекти
Серцево-судинна	TXA2, PGI2 TXA2 PGE2, PGI2 TXA2, PGF2α PGE2, PGI2	Тромбоз, агрегація тромбоцитів Збільшення судинної проникності Артеріальна вазодилатація Венозна вазоконтстрикція Відкритий стан Баталової протоки
Дихальна	PGE2 PGF2α, TXA2	Бронходилатація Бронхоконстрикція
Нирки	PGE2, PGI2 PGE2, PGI2 PGE2	Регуляція ниркового кровотоку і фільтрації Вивільнення реніну Пригнічення АДГ
ШКТ	PGE2, PGI2	Цитопротекція
ЦНС	PGE2 PGE2, PGI2 PGD2	Лихоманка Біль Сон
Імунна	PGE2, PGI2	Пригнічення активації та проліферації Т і В-лімфоцитів
Репродуктивна	PGE2, PGF2	Скорочення матки у жінок

ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ



ОСОБЛИВОСТІ ЦОГ-1

Синтезується в організмі **непрерывно**

Індукції для синтеза не **требується**

Може **производиться** практично всіма клітками

Концентрація ЦОГ-1 в організмі **стабільна**

Продуцирует простагландини для підтримання нормальних функцій організма.

Наприклад: збільшення продукції слизи стінкою шлунка, регуляція кислотності шлункового соку, екскреції води нирками, гемостаз

ОСОБЛИВОСТІ ЦОГ-2

В нормі клітками не продуцирується

Продукція стимулюється провоспалительними цитокинами і факторами росту

Вирабатывається тільки спеціальними клітками

Начинає продуцироваться після стимуляції; концентрація нарастає разом з активністю **воспаления**

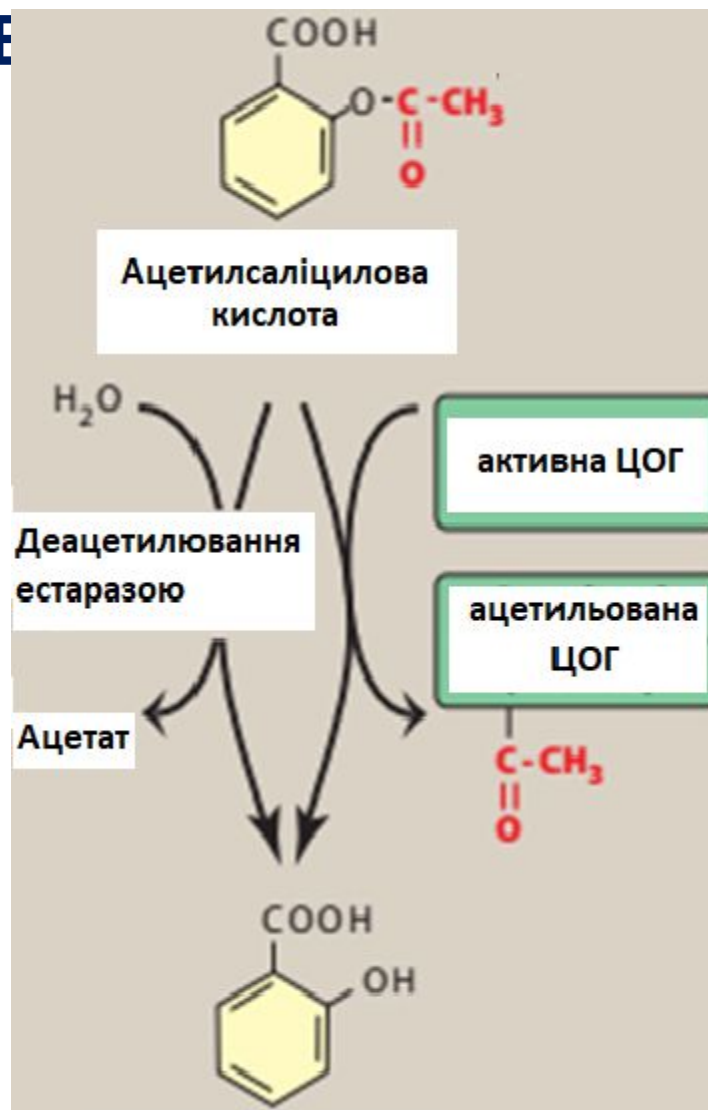
Продуцирует простагландини, участвующие в реализации воспалительного ответа.

Например: обуславливает появление боли, лихорадки, повышение сосудистой проницаемости с образованием отеков

ПРОСТАГЛАНДИНИ: МЕХАНІЗМИ БОЛЮ

- стимуляція периферичних нервових закінчень
 - імпульси переносяться в ЦНС (переважно G2 і H2)
- посилення місцевого запалення (E2)
- локальний набряк (E2)
- спазм судин - локальна ішемія (G2, H2)

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА: ДЕАКТИВ



Саліцилова кислота

КЛАСИФІКАЦІЯ НПЛЗ ЗА ТРИВАЛІСТЮ ДІЇ

1. Короткої дії ($T_{1/2} = 2-8$ год.):

-ібупрофен;

-кетопрофен;

- індометацин;

- диклофенак;

2. Середньої ($T_{1/2} = 10-20$ год.):

- напроксен;

;

3. Тривалої ($T_{1/2} = 24$ і більше год.):

- оксиками;

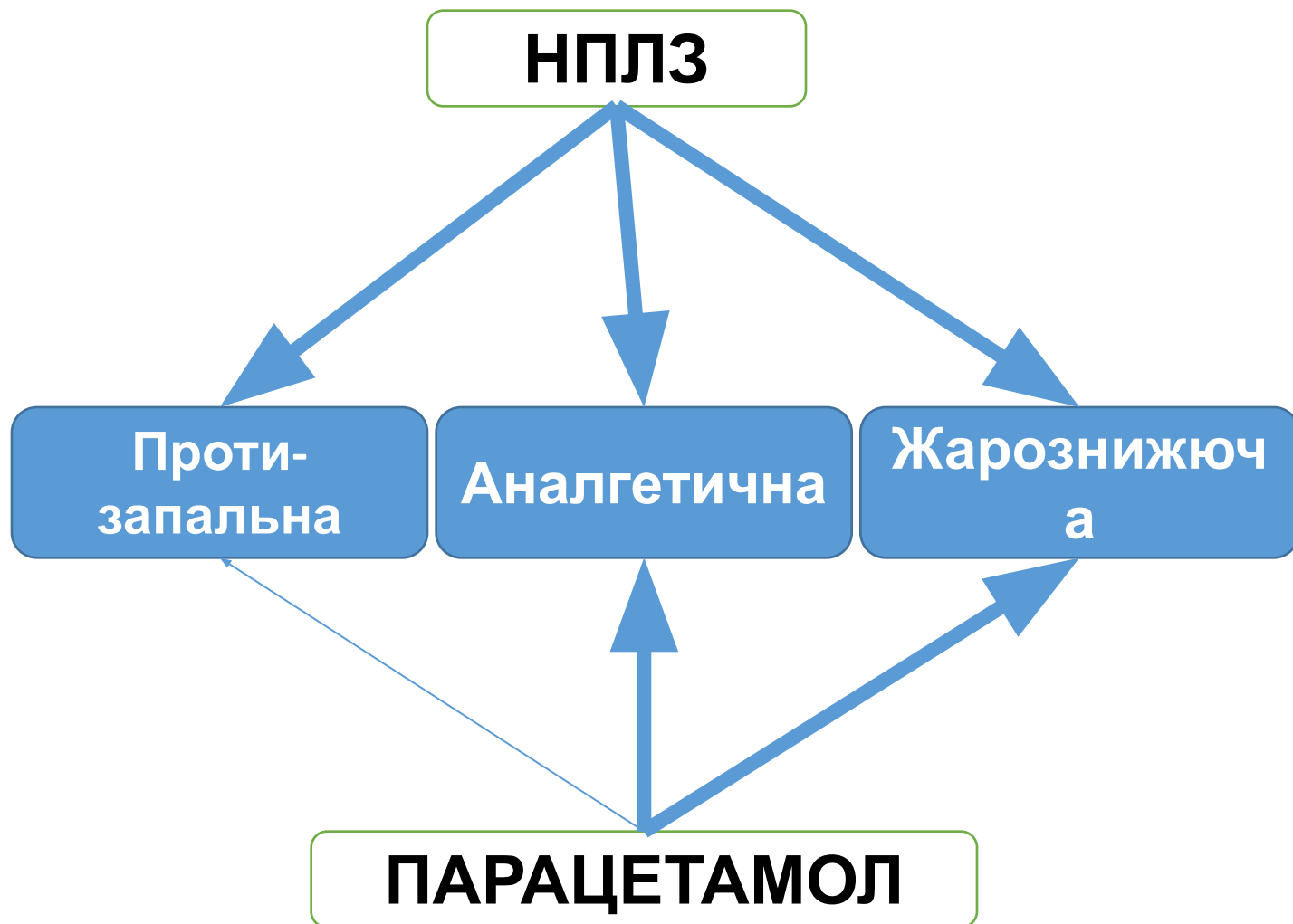
ВПЛИВ НПЗЛЗ НА РІЗНІ ІЗОФОРМИ ЦОГ



ОСНОВНІ ЕФЕКТИ НПЛЗ

- Анальгетичний (без погіршення свідомості)
 - ЦНС
 - периферичний ефект
- Жарознижуючий
 - ЦНС
- Протизапальний
 - переважно через гальмування простагландинів
- Гальмування активації, агрегації, адгезії нейтрофілів і вивільнення лізосомальних ферментів

НПЛЗ ТА ПАРАЦЕТАМОЛ: ОСНОВНІ ЕФЕКТИ



ФАРМАКОКІНЕТИКА НПЛЗ

Абсорбція – швидко

- **Слабкі кислоти - рН 3-5**
 - **слід приймати з їжею або молоком (склянка води)**
- **Розподіл**
 - **проходять через ГЕБ, плацентарний бар'єр, в грудне молоко**
 - **тісно зв'язуються з білками плазми (Ібупрофен, фенопрофен, напроксен на 99%)**
- **Метаболізм**
 - **в печінці (переважно CYP2C9)**
- **Виділення: з сечею, частково з ШКТ**

ФАРМАКОКІНЕТИКА НПЛЗ

Параметри ФК	АСК	Ібупрофен	Диклофенак
Біодоступність, %	80-100	80-100	50-60
T _{макс} ,	10-20 хв	45 хв -2 год (їжа)	2 год
Зв'язок із білками, %	Практично 100%	>99	99,7
V _d , л/кг		0,1	0,12-0,17
Метаболізм	Печінка, переважно CYP 2C9, NAT2, UGT1A6	Печінка, переважно CYP 2C9, також CYP 2C19, також глюкуронізація	глюкуронізація
Виведення	нирками	Нирками 90%	Нирками (60%), жовчю
T _{1/2} , год	2 (низькі дози) -15 (високі дози)	2	1-2



Aspirin
(low dose)



Aspirin
(high dose)



$t_{1/2} = 3$ hours



$t_{1/2} = 15$ hours

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ НПЛЗ

- Ревматоїдний артрит
- Остеоартрит
- Інші артрити
 - інфекційний,
 - псоріатичний,
 - синдром Рейтера тощо
- Подагра
- Біль в м'язах, кістках різного генезу
- Дизменорея
- Головний біль, в т.ч. мігрень
- Післяопераційний біль
- Лихоманка (гіпертермія)
- Ниркова колька

ОКРЕМІ ПОКАЗАННЯ ДЛЯ АСПІРИНУ

- Профілактика інсульту та інфаркту
 - антитромботична дія

ДОЗУВАННЯ ТА ІНТОКСИКАЦІЯ

Протизапальні дози часто більші, ніж аналгетичні

Симптоми інтоксикації:

- Нудота
- Блювання
- Шум у вухах
- Гіпертермія
- Дезорієнтація
- Пітливість

ЗАГАЛЬНІ НПР

- Дисфункція тромбоцитів
- Гастрит та пептична виразка з кровотечею (інгібування простагландинів + інші ефекти)
- Гостра ниркова недостатність
- Затримка натрію та води (набряки)
- Подовжується тривалість вагітності, раннє закриття Баталової протоки.
- Гіперчутливість немунна (інгібіцію ПГ)

НПР з боку травного тракту

- **Механізми пошкодження ШКТ**

- подразнення
- блокада ЦОГ-1

Частіше ацетилсаліцилова кислота

**Диспепсія, темні випорожнення, біль, нудота,
блювання**

Профілактика

- **З інгібіторами протонної помпи**

НПЛ
3

Зменшення PGI₂ пов'язаної інгібіції LTB₄ викликаной ендотеліальної адгезії і активації нейтрофілів

Зменшення PGE₂ і PGI₂ пов'язаної інгібіції секреції ендотеліального кілофіта цитопротекції

↑ взаємодії лейкоцитів і ендотелію судин

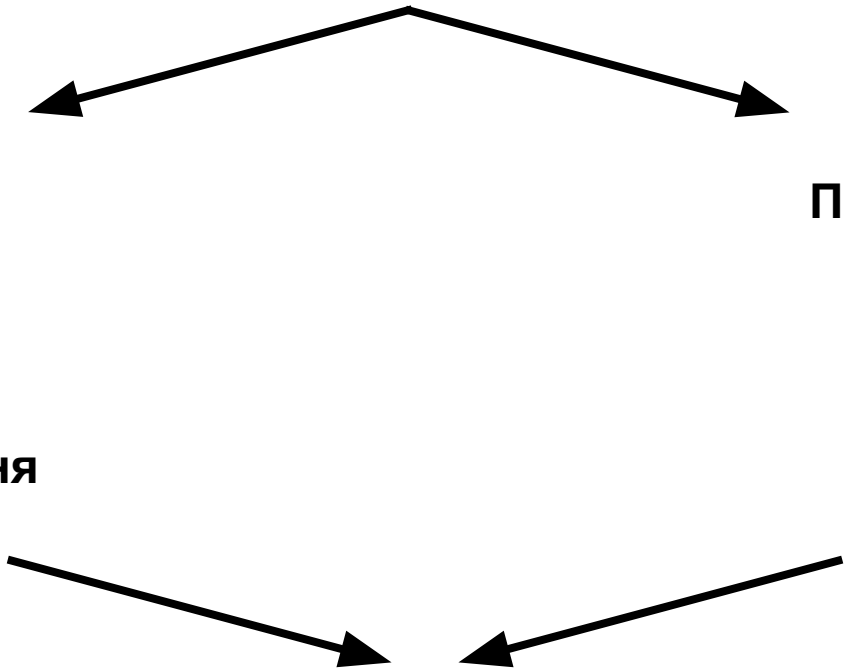
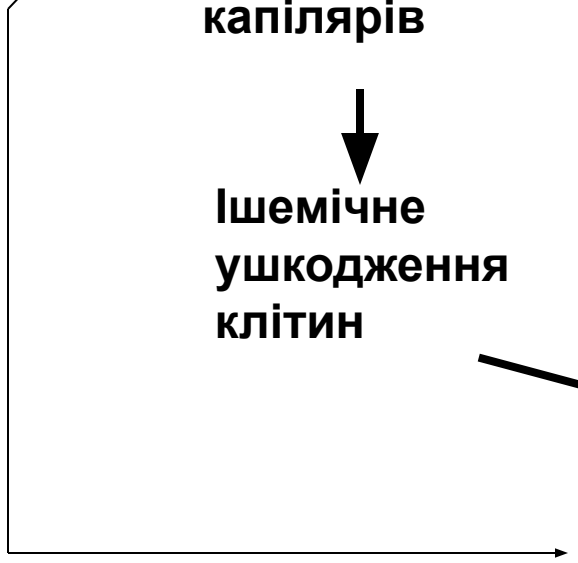
Обструкція капілярів

Ішемічне ушкодження клітин

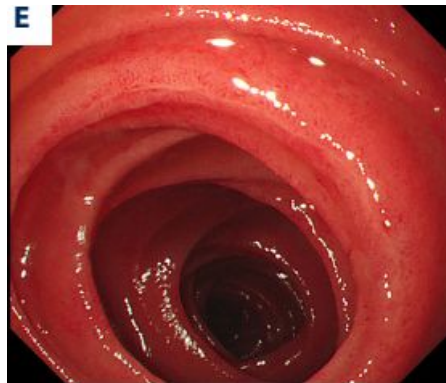
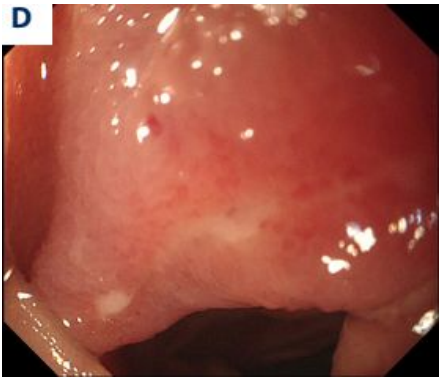
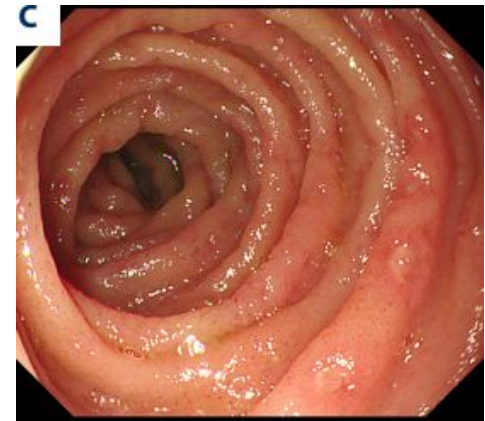
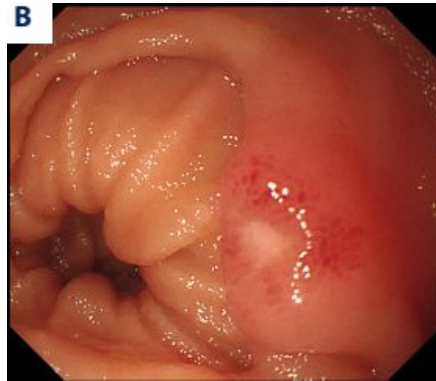
Протеази + АФК

Ендо/Епітеліальне ушкодження клітин

Ураження слизової



**(A) RED SPOT; (B) EROSION; (C) HEMORRHAGIC SPOT AND EROSION;
(D) LINEAR SCAR; (E) ANNULAR SCAR; (F) ROUND ULCER**



Ning Xu et al. 2017

Characteristics of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)-Induced Small Bowel Injury Identified by Single-Balloon Endoscopy or Capsule Endoscopy

РІЗНИЦЯ МІЖ НПЛЗ

Кеторолак

- ліквідація інтенсивного болю
- частіше виразкові порушення ШКТ
 - не більше 5 діб

ПОЛІП НОСУ (АСПІРИНОВА ТРІАДА)



**Гіперчутливість до
НПЛЗ**

Поліпоз носу

Бронхіальна астма

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-015-0552-y>

КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ КОКСБІВ

Простациклін:

**бронходилатація,
вазодилатація
інгібування агрегації
тромбоцитів.**

• блокування ЦОГ-2-залежного синтезу простациклінів (порушення співвідношення тромбоксан/простациклін):

- тромбогенез**
- гіпертензія**
- атерогенез**

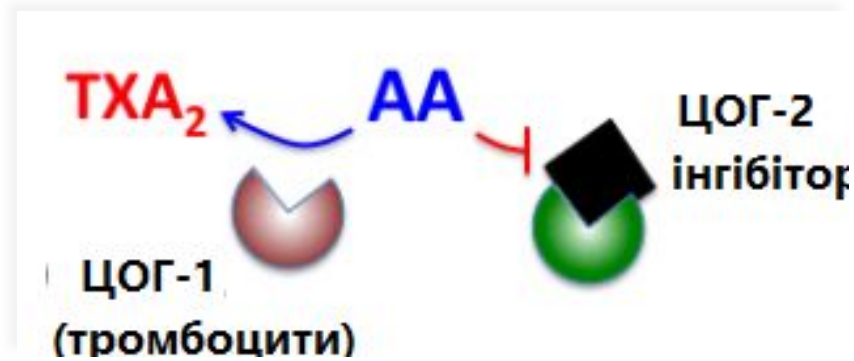
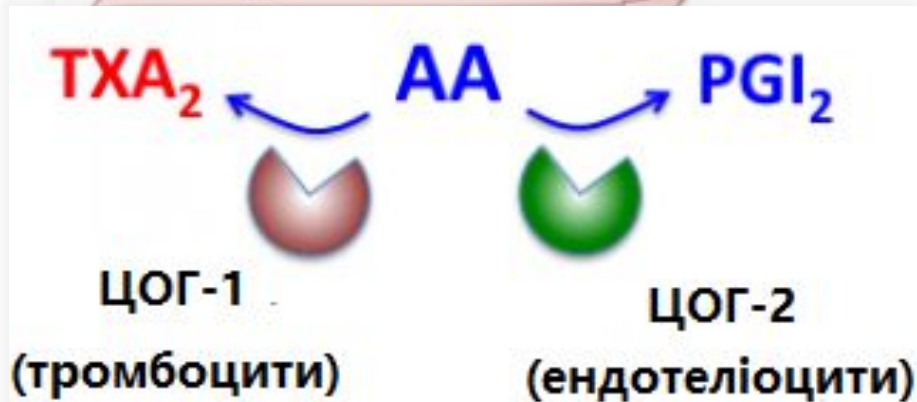
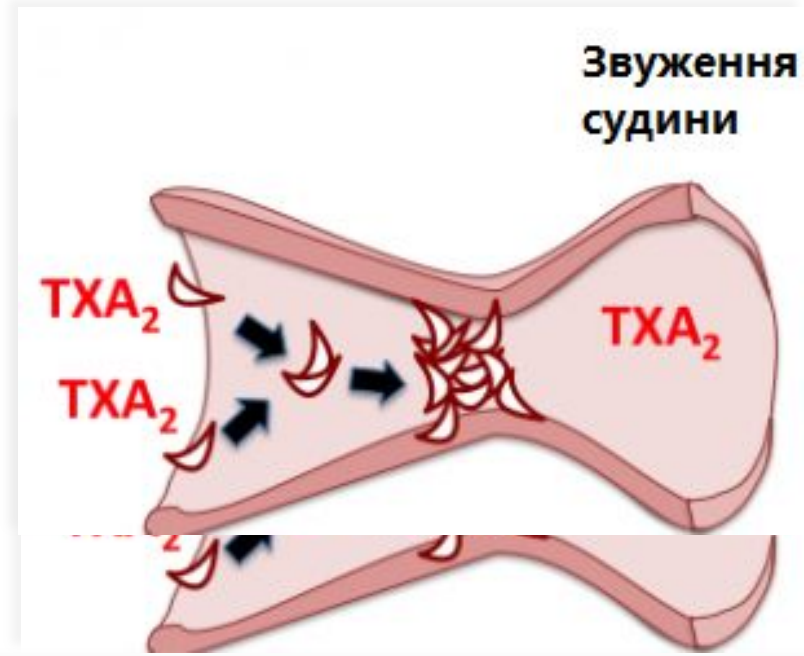
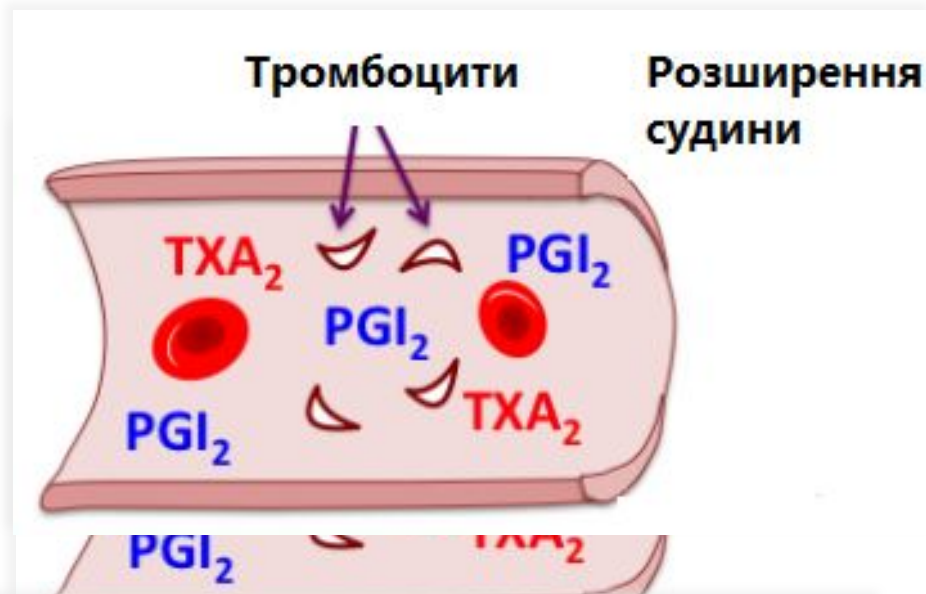
СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ НПЛЗ

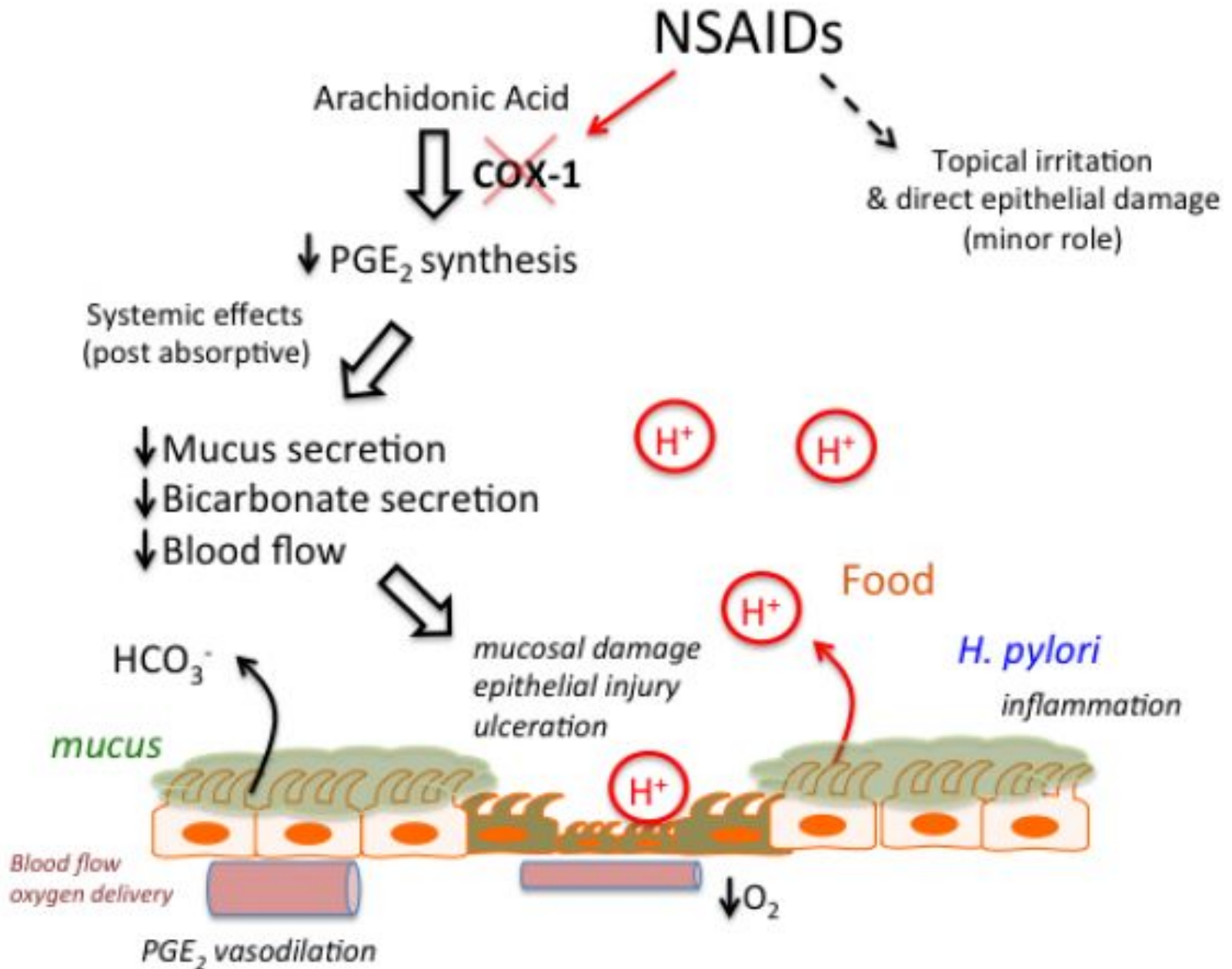
Зростає ризик у пацієнтів:

- гострого коронарного синдрому на 80%**
 - целекоксиб і інші коксиби**
 - високі дози традиційних НПЛЗ**

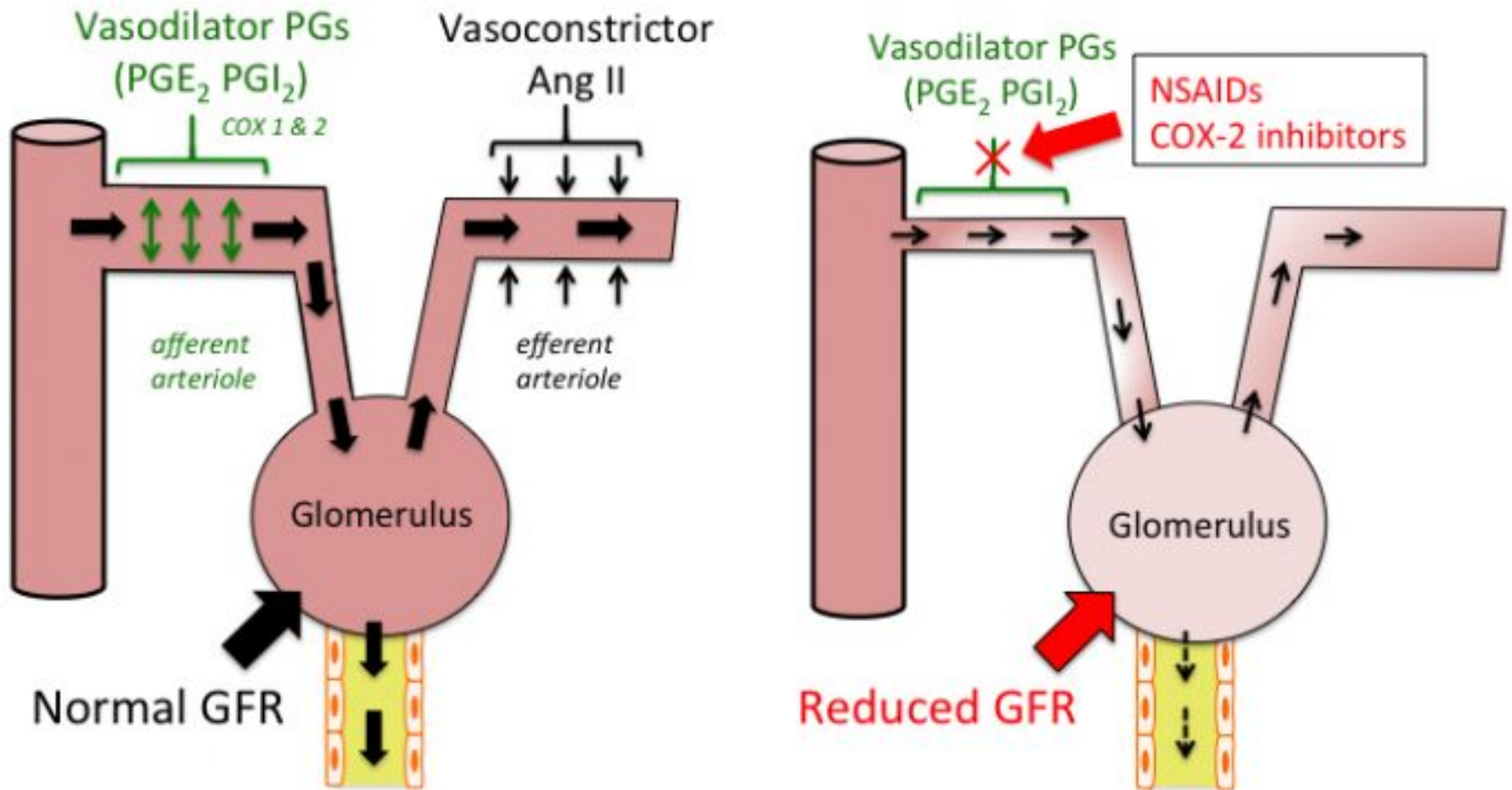
- серцевої недостатності**
 - у 2 рази**
 - у 10 разів (анамнез ХСН)**

ПОРУШЕННЯ СПІВВІДНОШЕННЯ ТРОМБОКСАН/ПРОСТАЦИКЛІН





http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/nsaid_side_effects



Гіперчутливість до НПЛЗ

- Риніт
- Бронхоспазм
- Нефротоксичність
- Гепатотоксичність

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- Витісняють від зв'язку із білками пероральні антикоагулянти, (варфарин), гіпоглікемічні ЛЗ, вальпроати
- Підвищений ризик гепатотоксичності при вживанні парацетамолу з алкоголем, барбітуратами, протисудомними препаратами, рифампіцином
- Фторхінолони порушують метаболізм НПЛЗ (вплив на CYP2C9)
- Зменшують елімінацію літію
- Зниження ефективності антигіпертензивних лікарських засобів (діуретиків, іАПФ, ББ)
- СИЗЗС (циталопрам, флуоксетин) зменшують антиагрегатну дію ацетилсаліцилової кислоти
- Глюкокортикоїди зменшують концентрацію ацетилсаліцилової кислоти в крові

НЕБЕЗПЕЧНІ ВЗАЄМОДІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТА ІНШИХ ССС ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Антигіпертензивний ЛЗ	Інший ЛЗ	Ефект взаємодії
Еналаприл	АСК	Порушення ниркових функцій, зменшення ефективності антигіпертензивного ЛЗ
Спіронолактон	АСК	Гіперкаліємія
Фуросемід	АСК	Зменшення ефективності фуросеміду/гіпокаліємія
Бета-блокатор	АСК	Зменшення ефективності антигіпертензивного ЛЗ/гіперкаліємія

НЕБЕЗПЕЧНІ ВЗАЄМОДІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТА НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Еналаприл	Диклофенак	Порушення ниркових функцій
Фуросемід	Диклофенак	Зменшення ефективності фуросеміду
Спіронолактон	Диклофенак	Гіперкаліємія
Телмісартан або атенолол	Диклофенак або ібупрофен	Зменшення ефективності антигіпертензивного ЛЗ/гіперкаліємія

Subramanian A., Adhimoolum M., Kannan S. Study of drug–Drug interactions among the hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital // *Perspect Clin Res.* 2018; 9(1): 9–14.

ВЗАЄМОДІЯ САЛІЦИЛАТІВ ТА ВАРФАРИНУ: підвищується ризик кровотечі

- **саліцилати:**
 - **пригнічують агрегацію тромбоцитів**
 - **подразнюють ШКТ**
 - **мають більшу афінність до зв'язування із білком плазми**
 - **витісняють варфарин, підвищуючи його вільну фракцію**

ВИТІСНЕННЯ ВІД ЗВ'ЯЗКУ ІЗ БІЛКОМ ПЛАЗМИ КРОВІ

- Напроксен на 9-24%
- Ібупрофен на 5-9%

ВЗАЄМОДІЯ САЛІЦИЛАТІВ ІЗ ПРЕПАРАТАМИ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ

- АСК збільшує гіпоглікемічний ефект глібенкламіду (1)
 - Внаслідок конкуренції за зв'язок із білками плазми крові (2)

(1) <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01016>

(2) [Fujii T.](#) et al. Drug interactions of gliclazide and other sulfonylureas in protein binding in vitro and in hypoglycemic effect in rats. [Arzneimittelforschung.](#) 1983;33(11):1535-7.

ПРОТИПОКАЗИ:

Вагітність (III триместр)

Гемофілія

Рекція гіперчутливості

Вірусна інфекція у дітей (АСК)

Пептичні виразки

БЕЗПЕЧНІСТЬ ДЛЯ ВАГІТНИХ

Лікарський засіб	Категорія FDA
Целекоксиб	C
Диклофенак	C
Кеторолак	C
Піроксикам	C
Інші	B
Всі НПЛЗ в III триместрі	D

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 1

58-річна жінка з ожирінням скаржиться на пекучий біль у грудній клітці із ірадіацією у ліву руку. Проведено лікування інфаркту міокарду. При виписці із стаціонару їй призначено ацетилсаліцилова кислота у невеликій дозі для інгібування агрегації тромбоцитів. Який з ферментів є мішенню для даного препарату?

- (A) циклооксигеназа
- (B) ліпооксигеназа
- (C) фосфоліпаза A2
- (D) простацикліну синтаза
- (E) тромбоксанінтазу

- **ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ ПРИ
ЛІКУВАННІ РА І ОА**

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 2

42-річна жінка оглядається з приводу ревматоїдного артриту. Призначено метотрексат. Який механізм дії:

- A. Алкілювання ДНК
- B. Інгібує дигідрофолатредуктазу
- C. Інгібує ДНК-полімеразу
- D. Інгібує тимідилат синтазу
- E. Інгібує топоізомеразу II

Кейс 1

- 48-річний чоловік скаржиться на біль та ранкову скутість в зап'ястях та колінах.
- При обстеженні суглоби набряклі. Лабораторно - легка анемія, підвищення ШОЕ, РФ+.
- Призначено напроксен, 220 мг 2/добу.
- Через 1 тиждень, дозу збільшили у 2 рази. Стан суглобів покращився, але з'явилась печія, антициди не викликали покращення стану.
- Призначено целекоксиб, по 200 мг 2 рази/добу.
- Стан нормалізувався.
- Через 2 роки загострення суглобового синдрому
- Яка тактика?

Rheumatoid Arthritis Guidelines

Updated: Jan 28, 2018 | Author: Howard R Smith, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond, MD [more...](#)

Share    [Feedback](#)

Overview

Guidelines Summary

Disease Classification

American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Pharmacologic and Non-Pharmacologic Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee

Project Plan – September 2017

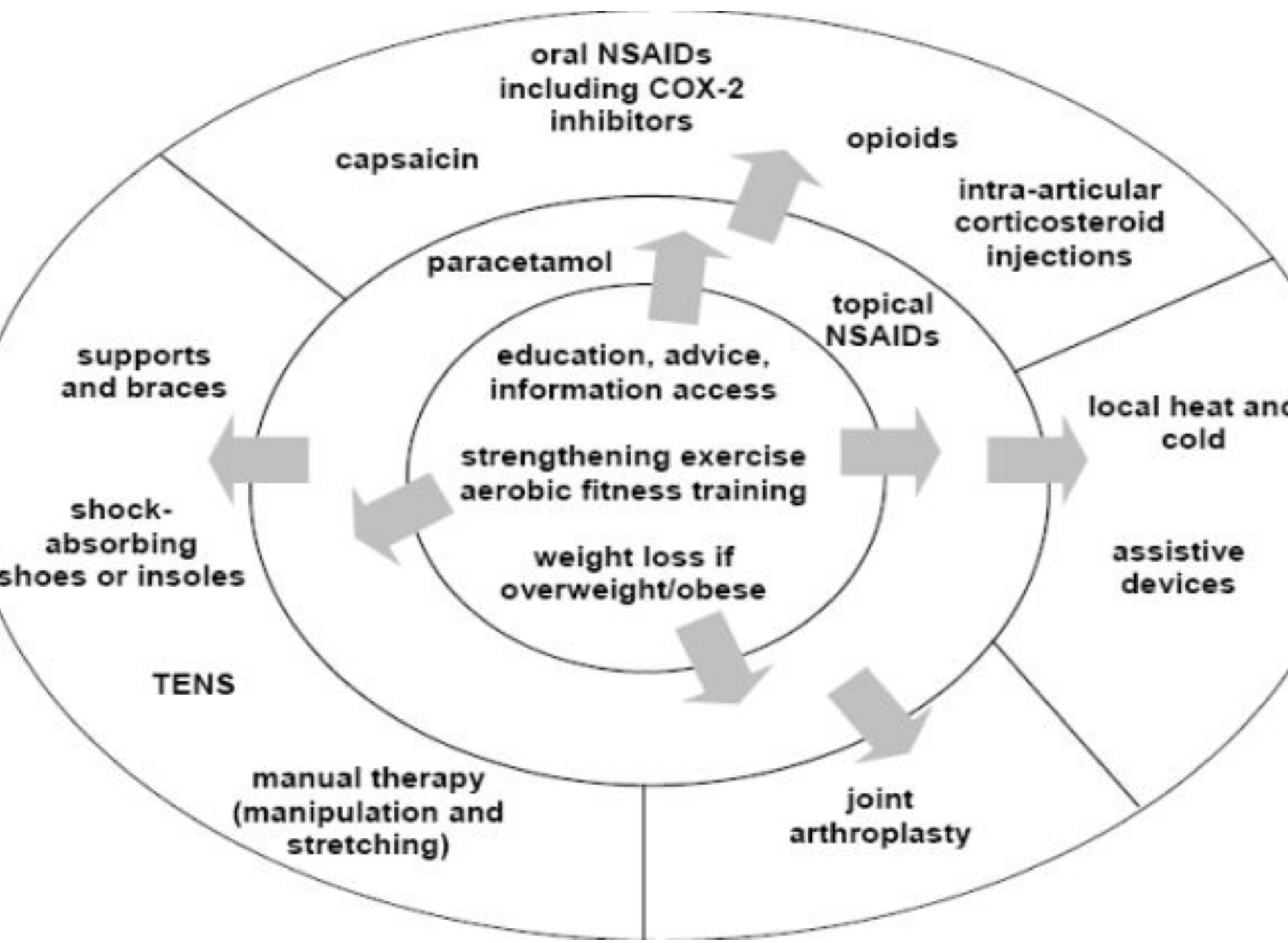
NICE National Institute for
Health and Care Excellence

Osteoarthritis: care and management

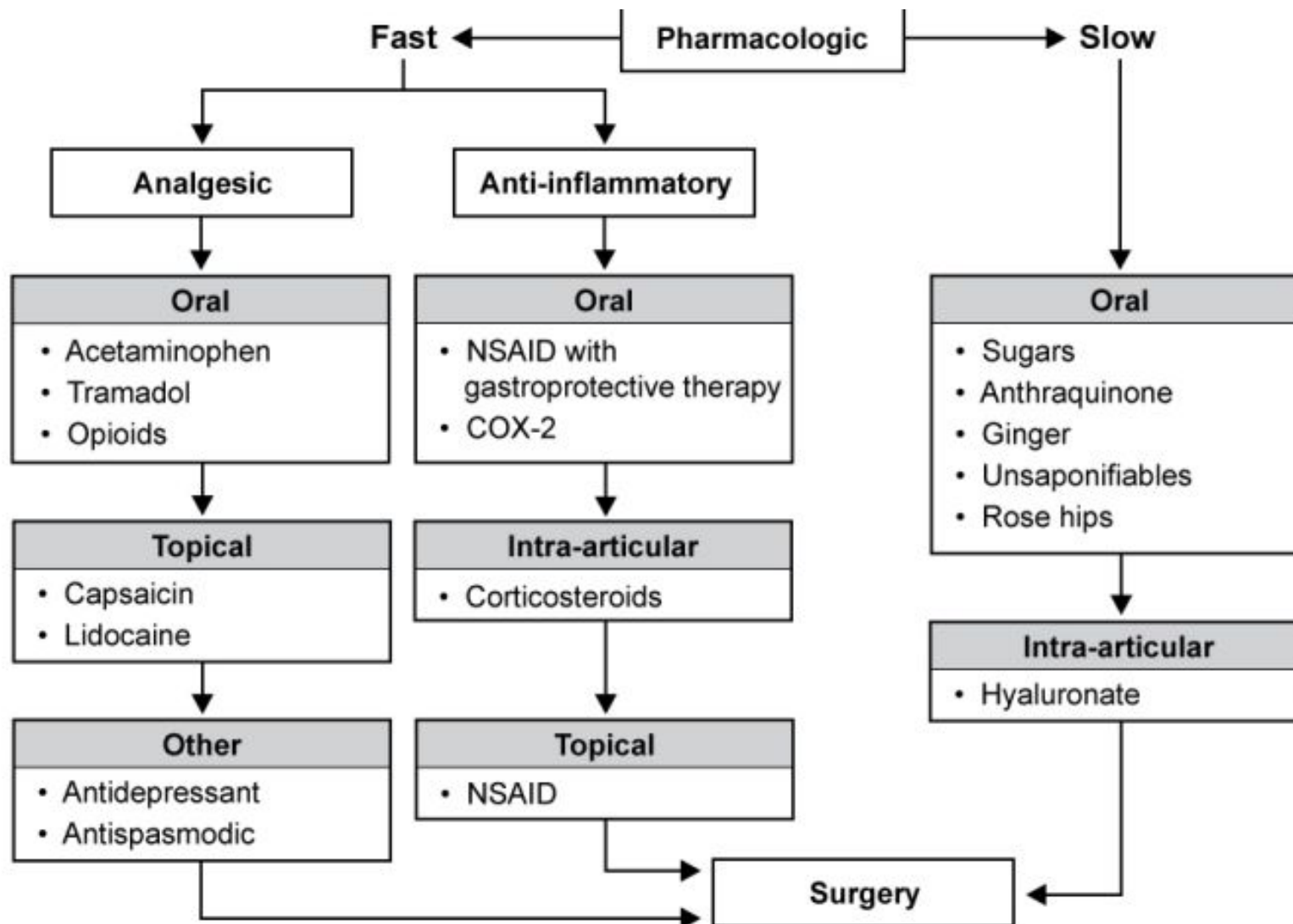
Clinical guideline

Published: 12 February 2014

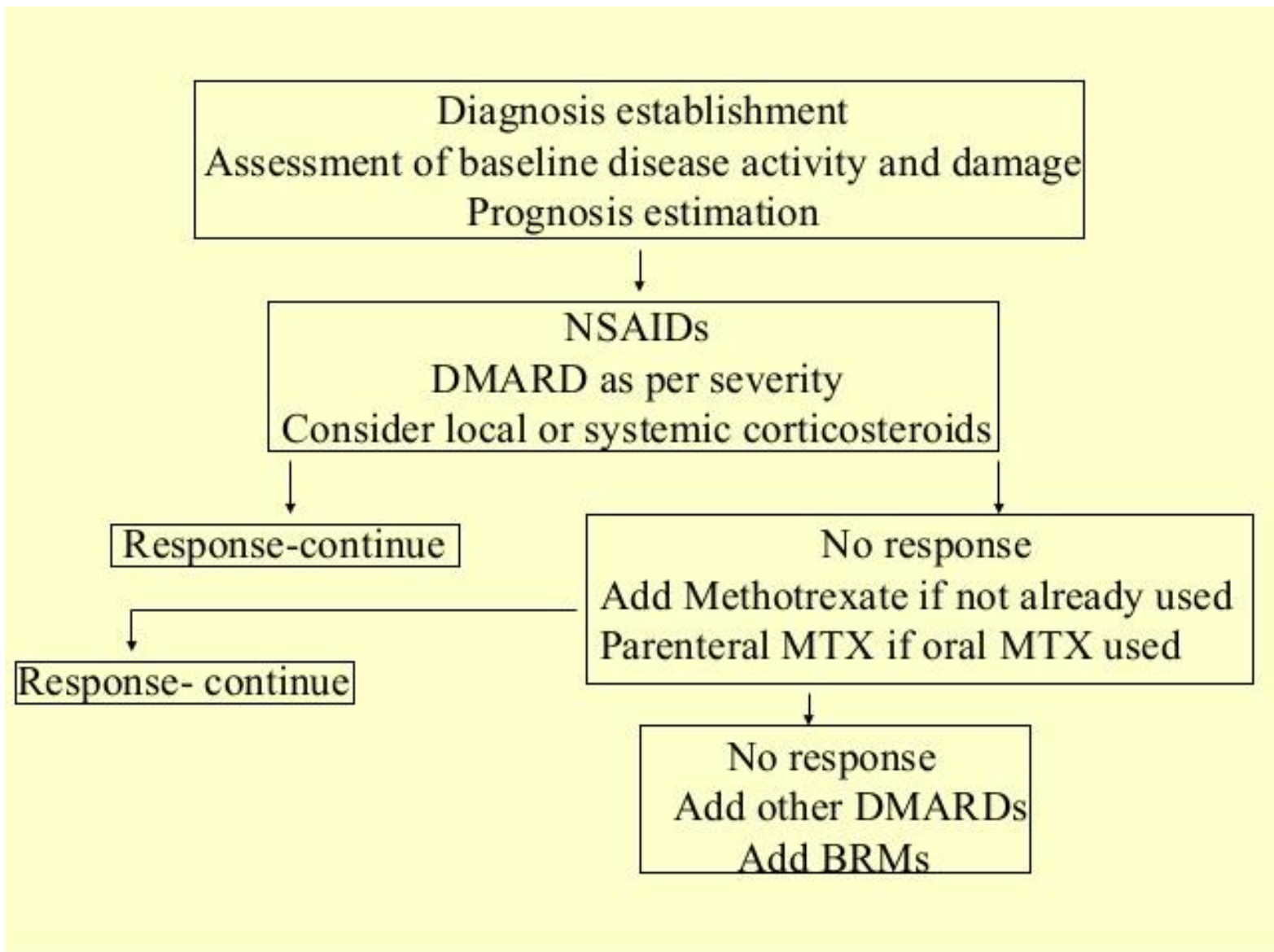
BMJ Open Guidelines for the symptomatic
management of fever in children:
systematic review of the literature and
quality appraisal with AGREE II



АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОРТРИТУ







СУЛЬФАСАЛАЗИ Н

імуносупресивна дія в:

- сполучній тканині,
- кишковій стінці
- серозній рідині

Кишечна флора 70% салазосульфапіридину метаболізує:

- сульфапіридин
- 5-аміно-саліцилова кислота.

Сульфапіридин пригнічує:

- проліферацію клітин-кілерів
- трансформацію лімфоцитів.

5-аміно саліцилова кислота (месалазин):

- інгібує ЦОГ і ЛОГ в кишковій стінці
- зв'язує радикали вільного кисню.

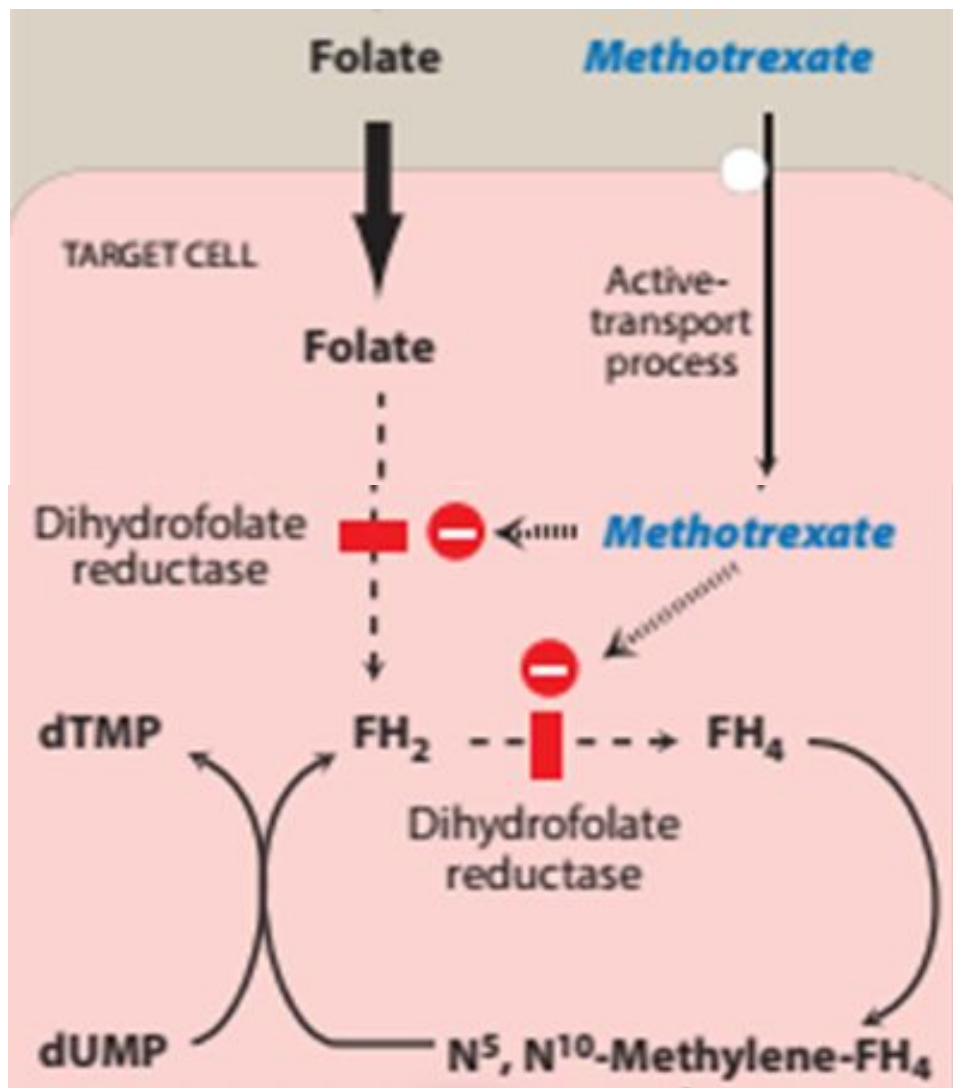
ХЛОРОХІН

- Обмежує осередок запалення.
 - стабілізація клітинних і субклітинних мембран.
 - знижується проникливість клітинних мембран лізосом і вихід їх ферментів
 - гальмує вивільнення деяких лімфокінів.

- всмоктується добре,
- зв'язується з білками крові.
- ефект через 10 діб. триває 2 міс.

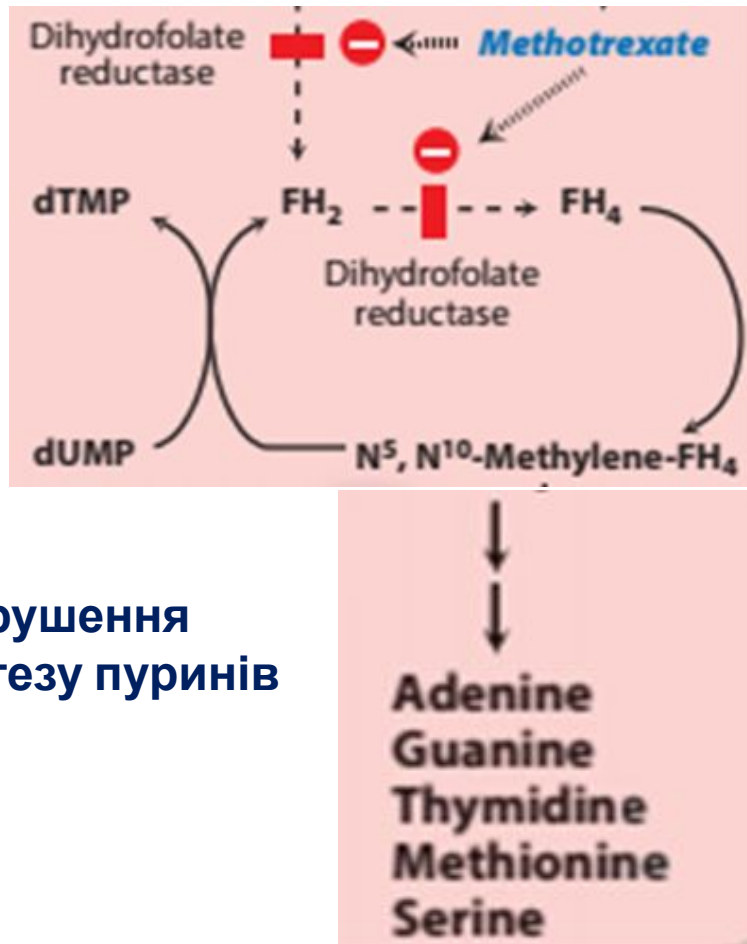
- *Показання:* ревматоїдний артрит
- *НПР:* зниження секреції шлункового соку, ретинопатія, неврит слухового і зорового нервів.

МЕХАНІЗМ ДІЇ МЕТОТРЕКСАТУ



Метотрексат пригнічує дегідрофолатредуктазу

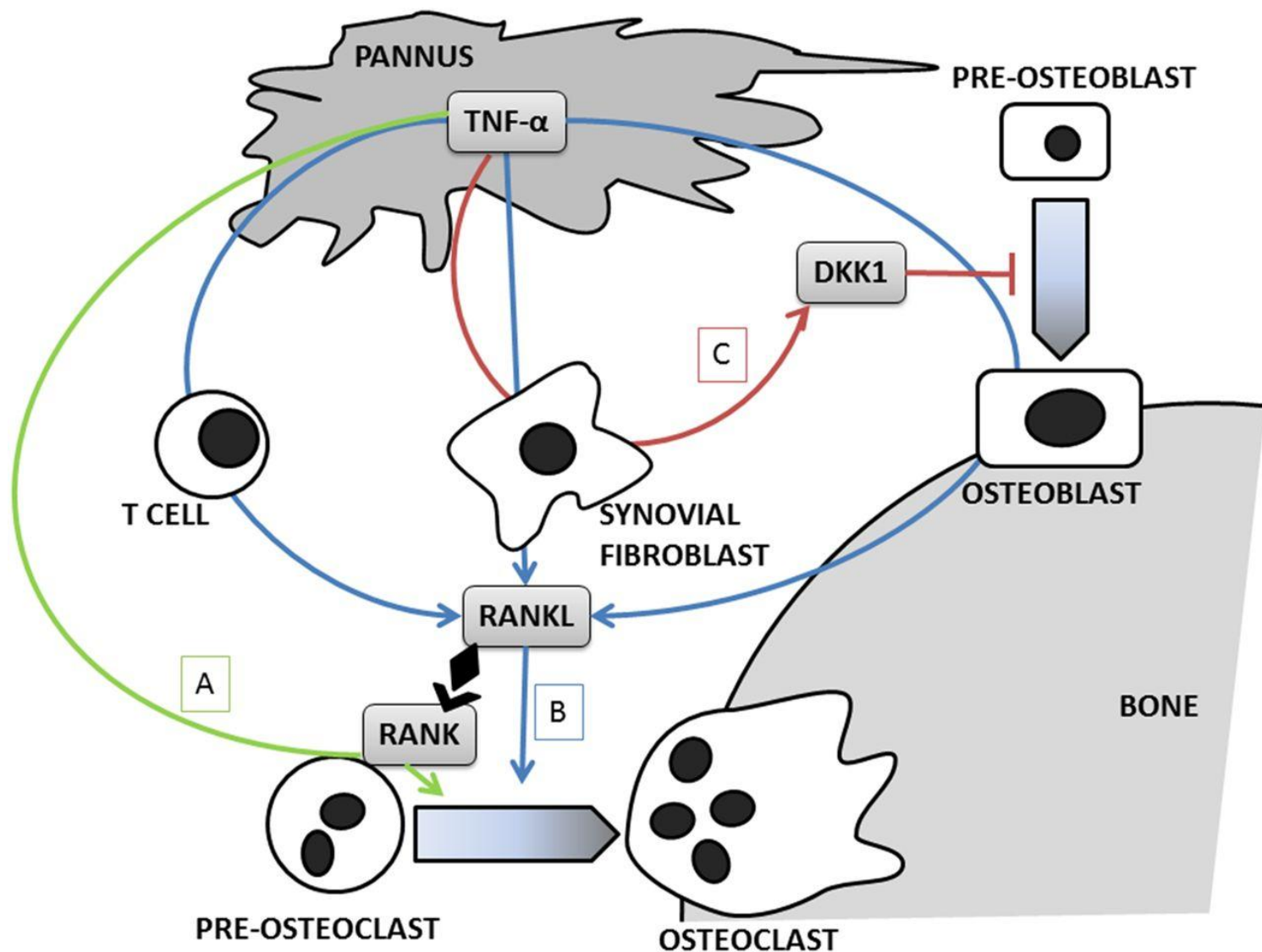
- не утворюється активний метаболіт фолієвої кислоти (FH_4)

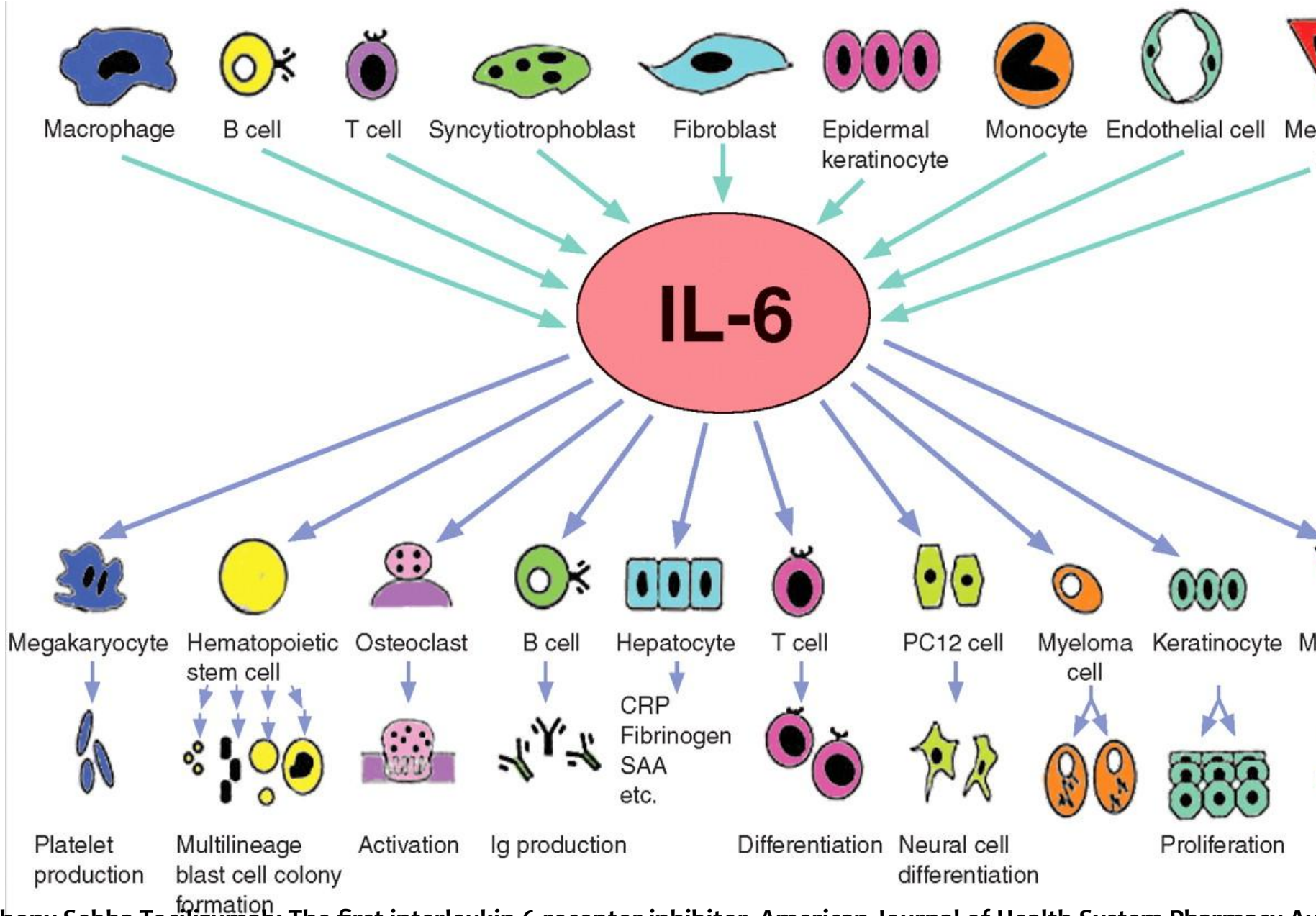


- порушення
синтезу пуринів

**Лейковорин (фолінієва кислота)
попереджує розвиток мегалобластної
анемії при застосуванні метотрексату**

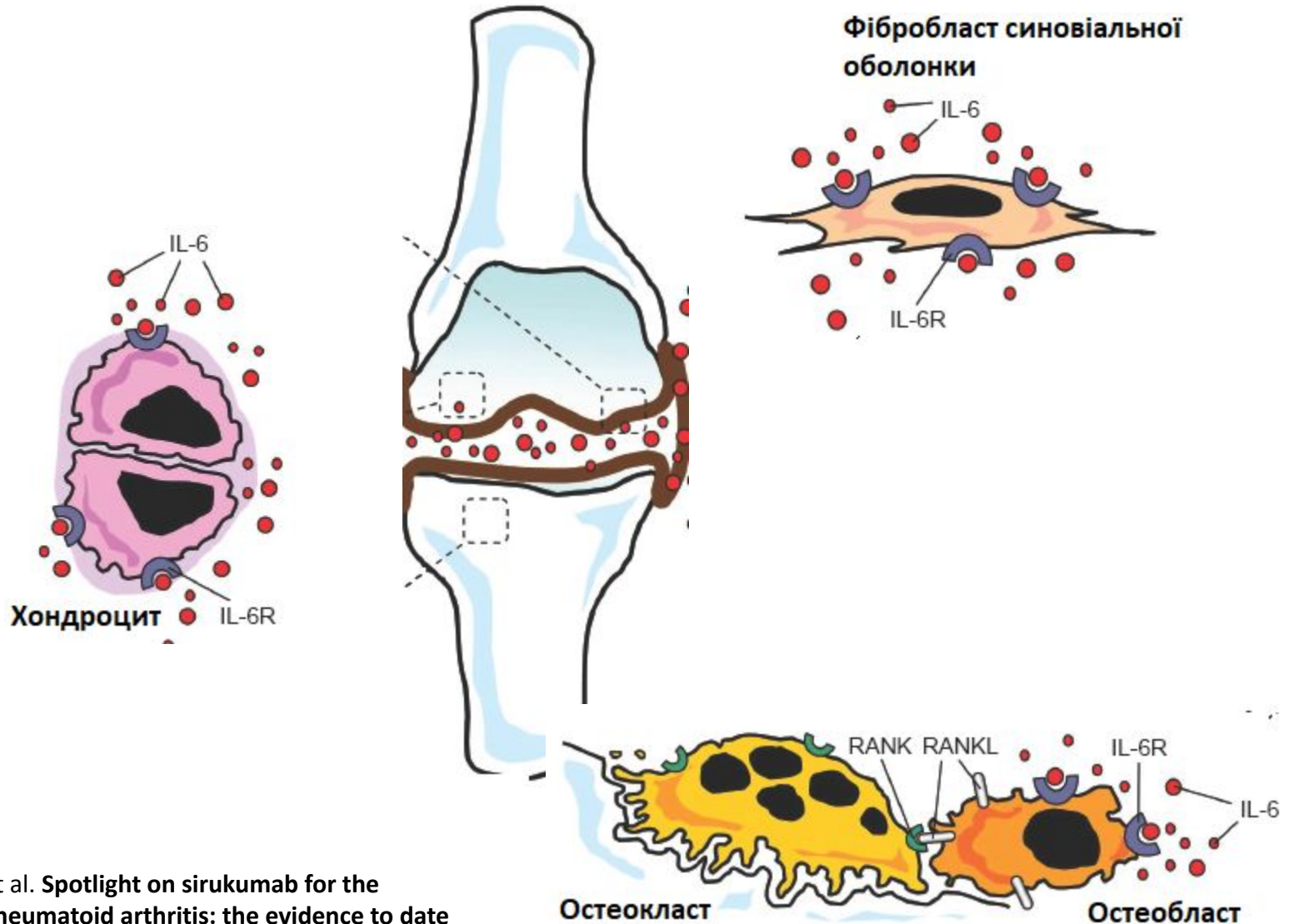
РОЛЬ TNF- α В МЕТАБОЛІЗМІ КІСТКИ



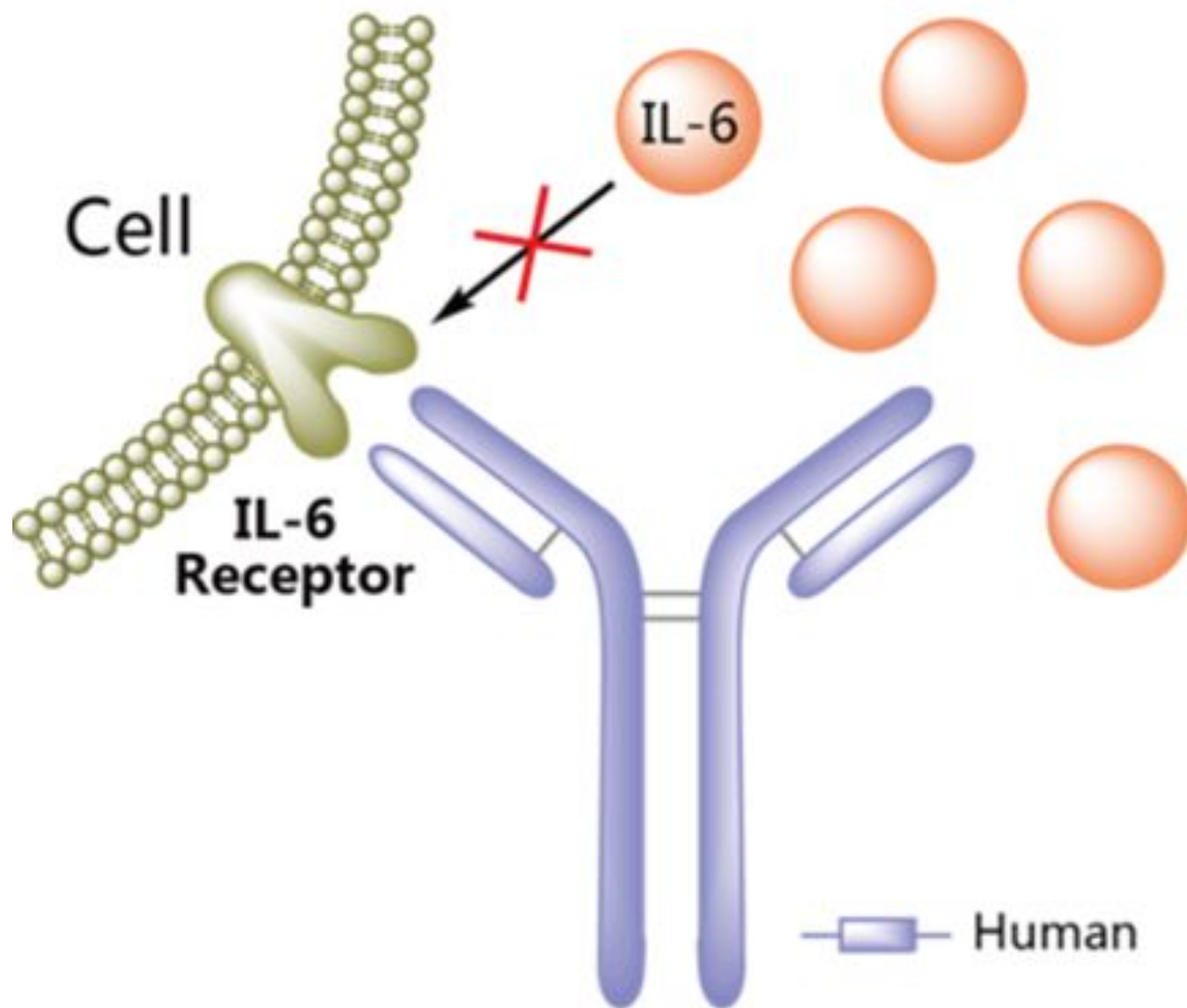


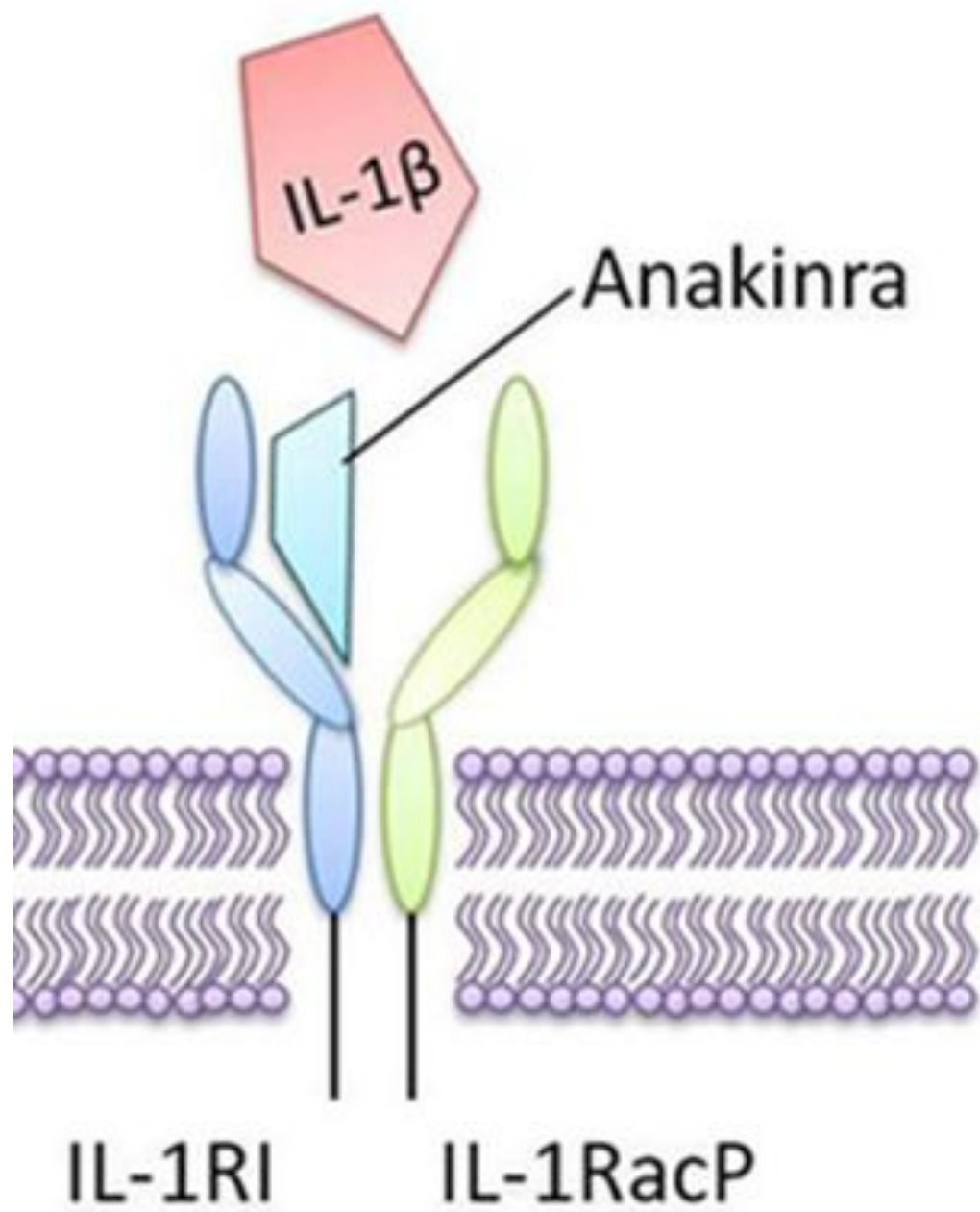
Anthony Sebba Tocilizumab: The first interleukin-6-receptor inhibitor. American Journal of Health-System Pharmacy Au
 2008, 65 (15) 1413-1418

РОЛЬ ІЛ-6 в запаленні суглобів при РА



САРІЛУМАБ





Лікарський засіб	Природа	Мішень	Показання
Адалімумаб	Рекомбінантне людське моноклональне антитіло	TNF- α	Ревматоїдний артрит Анкілозуючий спондиліт
Цетолізумаб	Рекомбінантне моноклональне антитіло	TNF- α	Псоріатичний артрит Неспецифічний виразковий коліт Хвороба Крона
Інфліксімаб	Рекомбінантне моноклональне антитіло	TNF- α	
Голімумаб	Людське моноклональне антитіло	TNF- α	
Етанерцепт	Рекомбінантний протеїн рецептора TNF	TNF- α	
Тоцилізумаб	Гуманізоване моноклональне антитіло	ІЛ-6R	

Лікарський засіб	Природа	Мішень
Анакінра	Аналогічні природним протеїни — інгібітори цитокінів	ІЛ-1R
Канакінумаб	Моноклональне антитіло повністю людського походження	ІЛ-1
Ритуксимаб	Антитіла	CD20 В-лімфоцитів
Абатацепт	Розчинний білок	кофактор стимуляції проліферації Т-лімфоцитів

- 48-річний чоловік скаржиться на біль та ранкову скутість в зап'ястях та колінах.
- При обстеженні суглоби набряклі. Лабораторно - легка анемія, підвищення ШОЕ, РФ+.
- Призначено напроксен, 220 мг 2/добу.
- Через 1 тиждень, дозу збільшили у 2 рази. Стан суглобів покращився, але з'явилась печія, антициди не викликали покращення стану.
- Призначено целекоксиб, по 200 мг 2 рази/добу.
- Стан нормалізувався.
- Через 2 роки загострення суглобового синдрому

ВІДПОВІДЬ

- Зробити рентгенограму суглобів
 - є звуження суглобової щілини та інші прояви ураження
 - хворобо-модифікуючі ЛЗ
 - сульфосалазин
 - або хлорохін
 - або метотрексат.
 - висока інтенсивність процесу (багато суглобів, хребет) + інгібітор TNF α

Кожні 1-3 міс оцінювати ефективність терапії

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОБМІН СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ

ГІПЕРУРИКЕМІЯ І ПОДАГРА

- Гіперурикемія
- Гостра подагра
 - 1 палець ноги 78%, стопа, ліктьовий чи колінний суглоб, зап'ясть
- Хронічна подагра
 - Тофуси



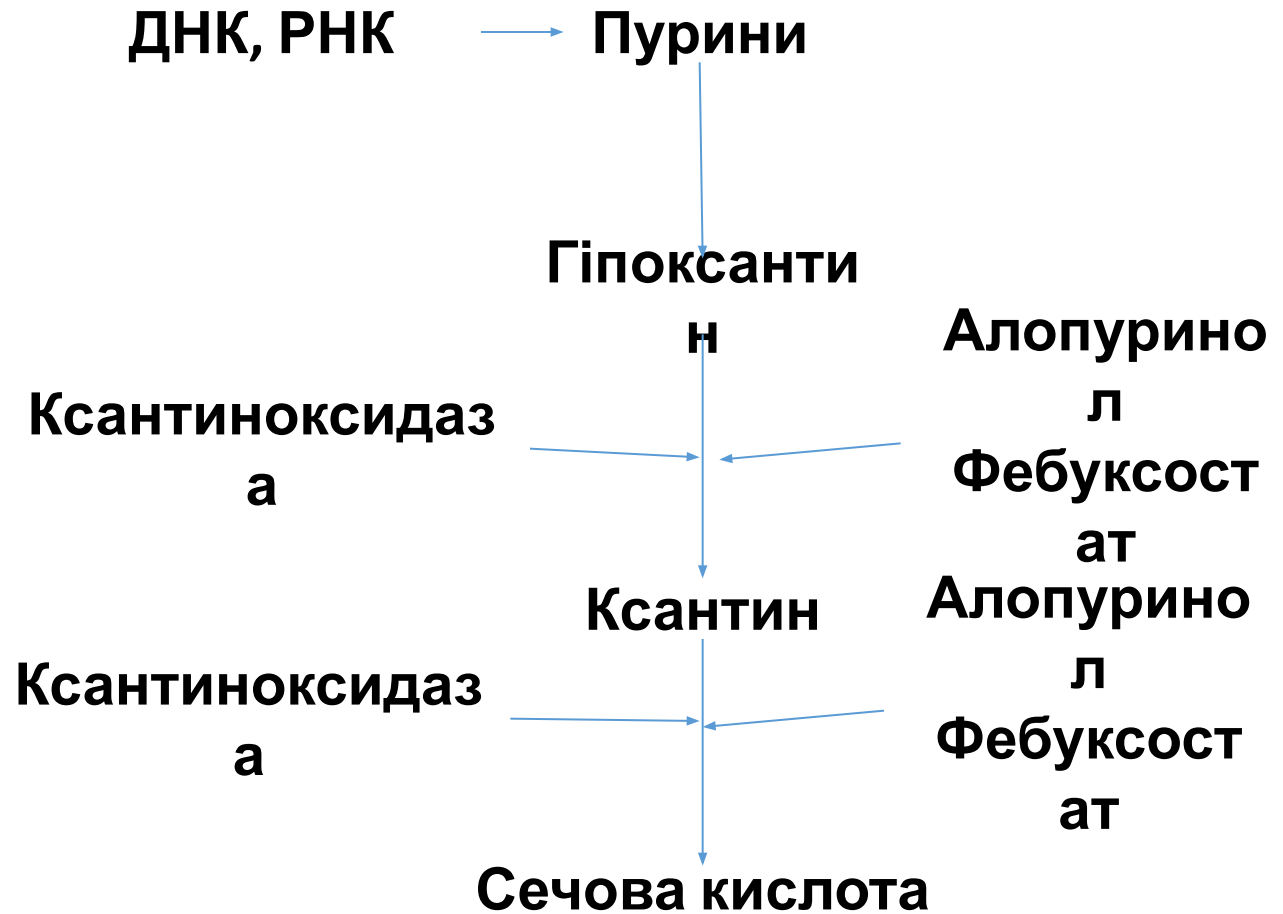
УРАТНА НЕФРОПАТІЯ

- Гостра
- Обструктивна
- Хронічна
- Пошкодження інтерстицію нирок (мозкової речовини) запалення, фіброз
- Ниркова недостатність – 40%
- Уратний нефролітиаз
- Ниркова коліка, гематурія

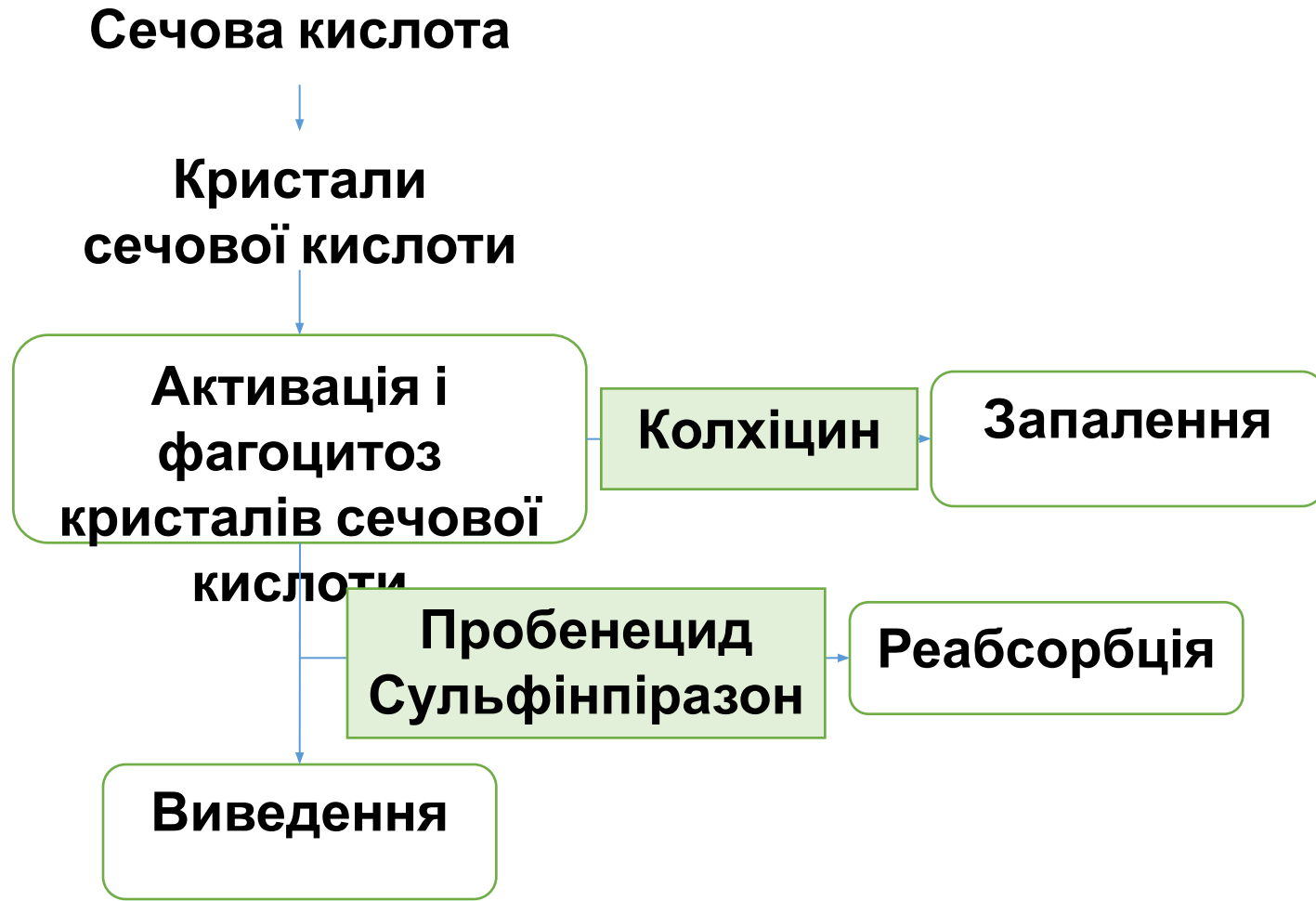
ВПЛИВ ЛЗ на рівень сечової кислоти

- **Ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг/добу**
 - **в більшій дозі конкурує при екскреції з уратами**
- **Діуретики (тіазидні), ББ, іАПФ, БРА підвищують рівень сечової кислоти в крові**
- **БКК і лозартан, фенофібрат знижують рівень сечової кислоти крові**

СИНТЕЗ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ В ОРГАНІЗМІ



ПОДАГРА: РОЛЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ



КОЛХІЦИН (АЛКАЛОЇД РОСЛИН): ФАРМАКОДИНАМІКА

- зв'язується з тубуліном (білок мікротрубочок)
 - спричиняє їх деполімеризацію
- порушуються рухливість гранулоцитів
 - зменшується їх міграція у осередок запалення
 - пригнічується фагоцитоз мікрокристалів уратів.
 - затримується відкладення уратів в тканини
 - виражений протизапальний ефект
 - знімає біль при гострих нападах подагри

•

КОЛХІЦИН:ФАРМАКОКІНЕТИКА

- добре абсорбується
- T_{\max} - 2 год
- частково деацетилюється у печінці (CYP3A4)
- Субстрат глікопротеїна P
- екскреція у жовч
 - гепатоентеральна рециркуляція
 - 80% з калом
 - 10-20 % . – з сечею

КОЛХІЦИН: НПР

- нудота, блювання, діарея (зневоднення) та біль у животі
- відчуття поколювання у кінцівках
- атрофія м'язових тканин,
- судоми або слабкість у м'язах;
- алергічні реакції шкіри;
- кров:
 - лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія,
 - агранулоцитоз, гіпопластична анемія
- стоматит;
- пригнічений сперматогенез
- алопеція,
- периферичний неврит

ВЗАЄМОДІЯ КОЛХІЦИНУ

Фармакокінетична

- Макроліди і алкоголь (гостра) пригнічують метаболізм колхіцину
- Колхіцин зменшує всмоктування вітаміну B₁₂ і в поєднанні з циклоспорином провокувати ураження м'язів.

Фармакодинамічна

- Тіазидні діуретики збільшують вміст сечової кислоти в сироватці крові пригнічуючи дію колхіцину.
- НПЛЗ посилюють мієлодепресію,

КОЛХІЦИН

- Гостра атака – 500 мкг 2-3 р/добу
- Профілактика нападів - 500 мкг 2 р/добу 6 міс
 - Менша доза для зниження частоти НПР (діареї, нудота, блювання, біль у живості тощо)
 - Ризики більші у пацієнтів похилого віку та пацієнтів із захворюваннями крові
 - Патологія нирок – доза відповідно знижується

2015



КОМБІНАЦІЯ

- НПЛЗ + колхіцин + глюкокортикоїди
- Інгібітори ІЛ-1 (при неефективності)

ГОСТРА ПОДАГРА

- 1 лінія - Ібупрофен або напроксен 1-2 тиж (48 год після закінчення атаки)
- 2 лінія – колхіцин – 500 мкг 2-3 р/добу
 - Не можна з варфарином
- 3 лінія – кортикостероїди
 - Орально - преднізолон 20-40 мг /добу 5 діб
 - В/м - метилпреднізолон або тріамцинолон
 - В/суглобово (олігоартрит) - метилпреднізолон, гідрокортизон або тріамцинолон

ФАРМАКОДИНАМІКА АЛОПУРИНОЛУ

- пригнічує синтез сечової кислоти та її солей
 - інгібує ксантиноксидазу
 - порушення перетворення гіпоксантину в ксантин та ксантину в сечову кислоту.
- знижує вміст уратів в сироватці крові
- запобігає їх відкладенню у тканинах та нирках.

АЛОПУРИНОЛ: ФАРМАКОКІНЕТИКА

- **всмоктується швидко та повністю**
- **T_{макс} оксипуринолу 3-4 год**
- **практично не зв'язується з білками крові.**
- **метаболізм - активний метаболіт оксипуринол.**
- **екскреція 80 % нирками**
- **T_{1/2} оксипуринолу – 17-21 год**

ВЗАЄМОДІЯ АЛОПУРИНОЛУ

- аллопуринол за 3 год до гідроксиду алюмінію
- пригнічує
 - СУР
 - порушення метаболізму фенітоїну, теофіліну, кофеїну, циклоспорину, варфарину, цитостатиків, пробенециду
 - ксантиноксидазу
 - порушення метаболізму азатіоприну і меркаптопурин уповільнює виведення
- прискорюють виведення оксипуринолу
 - саліцилати (великі дози),
 - урикозуричні (сульфінпіразон, пробенецид)

АЛОПУРИНОЛ (хронічна подагра)

- Гостра атака – протипоказаний (через 1-2 тижд можна)
- Доза 100 мг/добу і кожні 4 тиж збільшують (200 або 300) щоб досягти рівень сечової кислоти <360 ммоль/л
- НПР:
 - ШКТ
 - Висип на шкірі – відмінити
- Патологія нирок – доза відповідно знижується
- Взаємодії: пригнічує метаболізм
 - азатиоприму та варфарину

2015



АЛОПУРИНОЛ (хронічна подагра)

Комбінація для профілактики нападів

- Колхіцин

– або

- Ібупрофен (напроксен)

- 6 міс

– 1 міс цільового рівня сечової кислоти

2015



Додаткова терапія

Дієта - обмежити:

Алкоголь (пиво)

Пурини (бобові, зелень, м'ясо)

Лікування метаболічного синдрому



Жінка, 58 років, хворіє на остеоартрит та ожиріння, скаржиться на біль й обмеження рухів у колінних і гомілково-ступневих суглобах. Найбільш доцільно їй призначити лікарський засіб із групи:

A. амінохінолінових похідних

B. глюкокортикоїдів

C. похідних сульфаніламідів

D. хондропротекторів

E. цитостатиків

Пацієнту, 43 роки, з ревматоїдним артритом призначено протизапальний лікарський засіб. При черговому лабораторному обстеженні сечі виявлено підвищення рівня глюкози та кількості лейкоцитів. Вкажіть, який лікарський засіб міг спричинити вказані зміни?

А. Диклофенак натрію

В. Метотрексат

С. Парацетамол

Д. Сульфасалазин

Е. Дексаметазон

Пацієнт, віком 26 років, лікується з приводу ревматоїдного артриту. Йому призначено метотрексат. Для зниження ризику розвитку побічних ефектів провізор порадив додатково вживати:

A. інфліксимаб

B. омепразол

C. триметоприм

D. фолієву кислоту

E. ціанокобаламін

Пацієнтка, віком 33 роки, скаржиться на болі у суглобах. В анамнезі виразкова хвороба 12-палої кишки. На даний час скарг з боку травного тракту немає. Який НПЛЗ доцільно порекомендувати?

A. Індометацин

B. Диклофенак натрію

C. Німесулід

D. Напроксен

E. Піроксикам

50-річний пацієнт звернувся за допомогою із скаргами на біль, припухлість та почервоніння плюсне-фалангового суглобу I пальця лівої ступні. Відомо, що 3 роки тому лікувався з приводу ерозивного гастриту. На даний час симптомів захворювання травного тракту немає. Сімейний лікар призначив НПЛЗ, що селективно інгібує ЦОГ-2:

A. ацетилсаліцилову кислоту

B. диклофенак натрію

C. індометацин

D. парацетамол

E. целекоксиб

До провізора в аптеці звернулась мати 10-річної дитини із проханням відпустити лікарський засіб, який зменшить дитині біль після екстракції зуба.

Провізор порадив:

A. ацетилсаліцилову кислоту

B. диклофенак натрію

C. ібупрофен

D. кеторолак

E. піроксикам

Пацієнту, віком 56 років, після стентування коронарних артерій був призначений клопідогрель. Для подвійної антиагрегаційної терапії слід додати:

- A. ацетилсаліцилову кислоту**
- B. диклофенак натрію**
- C. індометацин**
- D. піроксикам**
- E. парацетамол**

До провізора аптеки звернувся чоловік, 40 років, з проханням відпустити кислоту ацетилсаліцилову для зниження температури тіла. Пацієнт приймає непрямий антикоагулянт варфарин для профілактики тромбозу судин нижніх кінцівок. Провізор поінформував, що одночасне вживання даних лікарських засобів небезпечне через збільшення ризику:

A. кардіотоксичності

B. кровотечі

C. нейротоксичності

D. нефротоксичності

E. остеопорозу

- **Zaslau S. Lippincott's illustrated Q&A review of pharmacology / Stanley Zaslau.—1st ed. 2014**
- **Pharmacology / [edited by] Karen Whalen ; collaborating editors, Richard Finkel, Thomas A. Panavelil. – Sixth edition. – 2015. (Lippincott illustrated reviews)**
- ***Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology. Fourteenth Edition. 2018***