

3.26. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. АНТИРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ.

Воспаление - сложный патологический процесс, присутствующий при различных заболеваниях и в патогенезе которого участвуют различные эндогенные вещества.

Противовоспалительные средства включают несколько групп препаратов с различными механизмами действия, которые тем или иным образом влияют на воспалительный процесс или его проявления.

Воспаление можно разделить на три фазы:

- 1) Острое воспаление: это начальная реакция на агрессию тканей. Оно опосредовано высвобождением аутокоидов (например, гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов, лейкотриенов и т. д.) и обычно предшествует началу иммунного ответа;
- 2) Иммунный ответ: возникает, когда иммунокомпетентные клетки активируются в ответ на микроорганизмы или антигены, высвобождающиеся в ходе острой или хронической воспалительной реакции. Результат ответа может быть благоприятным для организма, например, привести к фагоцитозу и нейтрализации вторгшихся микроорганизмов, или неблагоприятным, если он приводит к хроническому воспалению;
- 3) Хроническое воспаление: включает в себя выделение большого количества медиаторов, которые не наблюдаются при острой реакции, таких как интерлейкины 1, 2 и 3, интерфероны, фактор некроза опухоли (TNF-альфа), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и т.д.



Классификация

I. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):

A. Неселективные (действуют через циклооксигеназу I и циклооксигеназу II):

Производные ацетилсалициловой кислоты (салицилаты):

- Ацетилсалициловая кислота
- Метилсалицилат
- салициламид
- ацетилсалицилата лизина

Производные пиразолона и пиразолидина:

- феназон
- фенилбутазон
- аминофеназон
- оксибутазон
- пропифеназон
- кебузонон

Производные индолуксусной кислоты и их аналоги:

- Индометацин
- сулиндак
- кеторолак

Производные арилуксусной кислоты (производные фенилуксусной кислоты):

- диклофенак
- алклофенак
- натрия
- лоназолак

Производные фенилпропионовой кислоты или арилпропионовой кислоты:

- Ибупрофен
- Флурбипрофен
- Кетопрофен
- Фенопрофен
- Напроксен
- Декскетопрофен



Производные фенамовой кислоты:

- флуфенамовая кислота
- мефенамовая кислота
- меклофенаминовая кислота
- нифлумовая кислота, толфенамовая кислота

Оксиамиды:

- Пироксикам
- Теноксикам
- Лорноксикам

В. Селективно действующие (ингибируют ЦОГ-2)

а) селективные блокаторы

- нимесулид
- элоксикам (оксикам)
- набуметон (арилуксусное или фенилуксусное производное)
- этодолак (производное индолацета)



б) специфические блокаторы

- целекоксиб
- рофекоксиб - новый, снят с производства
- эторикоксиб
- парекоксиб



II. Стероидные противовоспалительные средства (глюкокортикоиды):

- Гидрокортизон
- триамциналон
- преднизон
- параметазон
- преднизолон
- дексаметазон
- метилпреднизолон
- бетаметазон



III. Медленно действующие противовоспалительные средства, (длительно действующие, специфические противоревматические, базисные препараты):

1. Соединения золота:

- ауротиомалат натрия
- ауротиосульфат натрия
- ауротиоглюкоза
- ауротиопрол
- ауранофин

2. Производные 4-аминохинолина:

- Хлорохин
- гидроксихлорохи

3. Производные тиола:

- пеницилламин

4. Азо-соединения

- Сульфасалазин
- салазопиридазин

5. Цитотоксины

- Метотрексат
- Азатиоприн
- Циклофосфамид
- хлорамбуцил и др.

6. Анти TNF α (антифактор некроза опухоли α) препараты:

• инфликсимаб

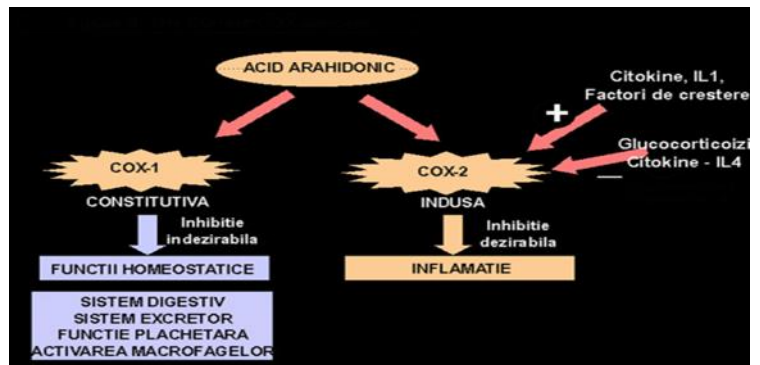
• этанерцепт



I. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):

Механизм действия НПВП:

- Ингибируется фермент циклооксигеназа, катализирующий окислительную циклизацию арахидоновой кислоты с образованием циклических эндопероксидов, предшественников простагландинов, простаглицина, тромбосанов.
- Известно, что в ЦНС присутствуют три изофермента циклооксигеназы - циклооксигеназа-1 (COX1), циклооксигеназа-2 (COX2) и циклооксигеназа-3 (COX3).
- Циклооксигеназа-1 присутствует в различных тканях организма, где она участвует в некоторых физиологических процессах (ПГЕ, ПК, ТАХ2).
- Циклооксигеназа-2 практически не встречается в нормальных тканях. Она присутствует в тканях, где запускаются воспалительные процессы, боль, лихорадка и т.д.).



Фармакологические эффекты НПВС

1. Противовоспалительное действие: ингибирование синтеза простагландинов; блокада активации нейтрофилов за счет взаимодействия с G-белком (при высоких концентрациях препаратов).

2. Анальгетический эффект: простагландины, в частности ПГЕ2 и простаглицины (PGI2). Активно участвуют в процессе возникновения боли. Они стимулируют сенсорные окончания и способствуют альгогенному эффекту брадикинина, серотонина и гистамина.

Головная боль, возможно, также обусловлена локальным избытком простагландинов в ЦНС.

Обезболивающий эффект обусловлен ингибированием синтеза простагландинов в очаге воспаления при снижении альгогенного действия брадикинина.

Все НПВС и каждый из них обладают различной анальгетической силой.



3. Жаропонижающее действие: в патогенезе лихорадки участвует повышенное образование простагландинов, особенно PG E1 и PGE2 в гипоталамусе.

Нестероидные противовоспалительные препараты, ингибируя циклооксигеназу, снижают соответственно локальный синтез простагландинов в гипоталамусе, что позволяет нормализовать повышенную температуру.

(Салицилаты, диклофенак оказывают более выраженное жаропонижающее действие, парацетамол - жаропонижающее действие, но лишен периферического эффекта, так как оказывает противовоспалительное действие, обусловленное блокадой ЦОГ-3 в ЦНС).

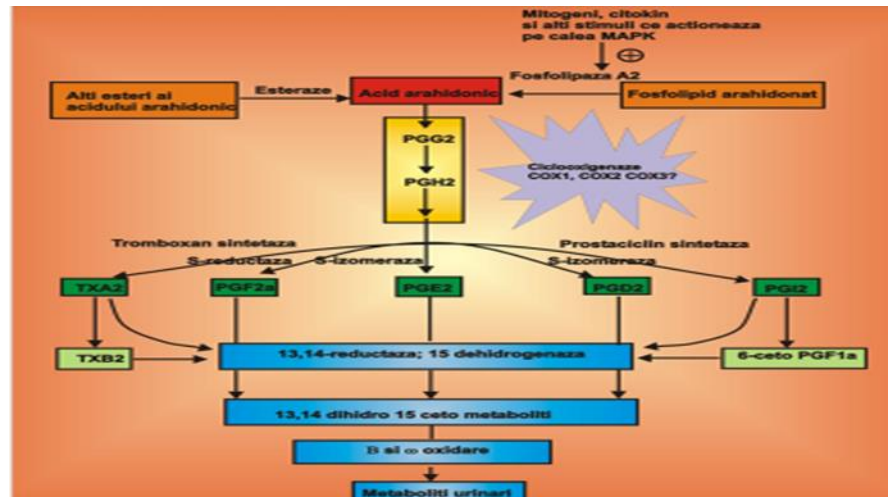
4. Антиагрегационное действие: обусловлено предотвращением синтеза тромбоксана A₂, простагландиноподобного соединения, запускающего II фазу агрегации тромбоцитов.

5. Десенсибилизирующее действие (некоторые НПВС): ингибирование синтеза PGE₂ в очаге воспаления, в лейкоцитах,

уменьшение хемотаксиса моноцитов. Снижение синтеза гидрогептантриеновой кислоты с уменьшением хемотаксиса Т-лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов в очаге воспаления. Ингибирование бласттрансформации лимфоцитов после блокады синтеза простагландинов.

Некоторые НПВС обладают и дополнительными механизмами, такими как:

- ингибирование активации воспалительных клеток (таких как полиморфноядерные нейтрофилы) с уменьшением образования эндопероксидов и свободных радикалов;
- ингибирование хемотаксиса воспалительных клеток;
- снижение выработки интерлейкина-1 (ИЛ-1); вмешательство в кальций-опосредованные клеточные явления;
- ингибирование липооксигеназы (индометацин, диклофенак, кетопрофен)



Другие фармакологические эффекты, приписываемые НПВС:

- Защитный эффект от солнечных ожогов и ультрафиолетовых лучей - объясняется ингибированием местного синтеза в коже PGE₂ с остановкой эритемы и болезненного отека.
- Антидиарейный эффект - обусловлен снижением количества простагландинов E и F в стенке кишечника с уменьшением моторики кишечника и снижением диффузии воды и электролитов в просвет кишечника.
- Токолитический эффект - объясняется снижением синтеза простагландинов E и F, которые обладают окситоцидными свойствами, вмешиваясь в спазмы матки при дисменорее и стимулируя физическую активность матки во время родов.

Фармакокинетика НПВС: абсорбция и высокая биодоступность после перорального приема.

Связываются с белками плазмы в высокой пропорции (90-99%) (кроме ацетилсалициловой кислоты). Обычно метаболизируется в печени, метаболиты выводятся с мочой. Период полувыведения из плазмы (T_{1/2}) большинства препаратов короткий (2-4 часа), за некоторыми исключениями:

- оксibuтазон - 27-64 часа,
- фенилбутазон - 50-100 ч,
- пироксикам - 31-57 часов,
- теноксикам - 60-75 часов,

- индометацин - 5-10 часов,
- флуфенамовая кислота - 9 часов,
- напроксен - 12-15 часов.

Показания к применению НПВС:

- Ревматоидный артрит
- Ревматизм, в том числе неревматический.
- Остеоартрит.
- Деформирующий остеоартроз.
- Коллагеноз.
- Анкилозирующий спондилит.
- Люмбаго.
- Воспалительные заболевания периферических нервов.
- Острые периартикулярные состояния (бурсит, тендинит, синовит и т.д.).
- Воспалительные заболевания соединительной ткани, мышц.
- Умеренный болевой синдром (головная

- боль, зубная боль, артралгия, миалгия, невралгия, дисменорея).
- Болевой и воспалительный синдром при инфекциях, после операций и травм.
- Первичная дисменорея.
- Подагра.
- Лихорадочные состояния.
- Профилактика тромбозов.
- Выбор препаратов осуществляется с учетом диагноза, противовоспалительного, обезболивающего, противолихорадочного действия и токсичности препаратов.

Противопоказания:

- Развивающаяся язва желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Гиперчувствительность и специфическая аллергия на нестероидные противовоспалительные препараты.
- Гемопатии и геморрагические диатезы.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Беременность и у детей (фенилбутазон, индометацин - и у пожилых людей).

- С осторожностью принимать НПВС при язвенном анамнезе, предшествующих пищеварительных кровотечениях, предшествующих заболеваниях почек, декомпенсированных заболеваниях сердца, у астматиков, при печеночной недостаточности, почечной недостаточности, психических расстройствах, паркинсонизме.

Побочные реакции.

- Язвенное действие - снижение синтеза некоторых простагландинов, особенно типа E, которые способствуют защите слизистой оболочки, стимулируя секрецию слизи и ингибируя секрецию хлоргидропептида.
- Нефротоксическое действие - образование дефицита простагландинов в почечной паренхиме и отсутствие их сосудорасширяющего действия.
- Гепатотоксическое действие - иммуноаллергический, токсический или смешанный механизм.
- Кожные проявления 10-15% - зудящая сыпь, крапивница, фотосенсибилизация.
- Нарушения со стороны ЦНС встречаются в 1-6%.
- Нарушения со стороны кроветворной системы редки - могут проявляться в виде анемии, тромбоцитопении, лейкопении, агранулоцитоза (при приеме производных пиразолидина, индометацина, ацетилсалициловой кислоты).

- Нейтрофилы страдают более серьезно. Нейтропения может привести к летальному исходу из-за вторичных инфекций, как правило, устойчивых к антибактериальному лечению. Нейтропению могут вызывать метамизол, фенацетин, реже - фенилбутазон, индометацин.
- Снижение мужской фертильности, особенно у мужчин с пограничной фертильностью (простагландины важны для функциональности сперматозоидов).
- Способствует закрытию артериального протока у новорожденных (индометацин).
- Вызывают задержку родов при использовании препаратов в период родов, также могут спровоцировать послеродовое кровотечение.



Производные ацетилсалициловой кислоты

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и производные (лизина ацетилсалицилат, дифлунисал и др.).

Фармакодинамика:

умеренный анальгетик (центрально-таламический и периферический механизм ингибирования биосинтеза ПГЕи, способствующий уменьшению боли при воспалении за счет сенсibilизации афферентных нервных окончаний, альгогенного действия гистамина и брадикинина); *умеренное жаропонижающее* (гипоталамический механизм); *противовоспалительное, противоревматическое, мощное* (механизм ингибирования биосинтеза воспалительных ПГ, через необратимое ацетилирование индуцибельной циклооксигеназы типа СОХ-2); *антиагрегант тромбоцитов*, в низких субаналгетических дозах (механизм ингибирования биосинтеза проагрегационного ТХА2 тромбоцитами, путем необратимого ацетилирования конститутивной циклооксигеназы ЦОГ-1-типа); *урикозурический*, путем ингибирования активной канальцевой реабсорбции мочевой кислоты (в дозах менее 2 г/сут); *гипохолестеринемический; гипогликемический*.



Фармакокинетика: Относительно хорошая *абсорбция* через ЖКТ, низкий уровень первого кишечного и печеночного прохождения, биодоступность выше средней (ок. 68%)

Биодоступность через ЖКТ зависит от физической формы и лекарственной формы: - *полиморфные формы*: форма I (кристаллизованная из этанола) достигает удвоенного Ср по сравнению с формой II (кристаллизованная из n-гексана); **биотрансформация** путем гидролиза эфирной функции, до уксусной кислоты и салициловой кислоты, катализируется эстеразами кишечника, печени и крови. при кишечном и печеночном первом прохождении АСК слабо гидролизуется. в крови он быстро гидролизуется. T1/2 ААС до салицилата очень короткий (T1/2 не более 15 мин.).



Противопоказания:

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| ● язвенная болезнь; | ● аллергия на салицилаты; |
| ● бронхиальная астма; | ● перед хирургическим |
| ● геморрагический диатез; | вмешательством (не менее одной |
| ● беременность (задержка родов; | недели). |
| послеродовое кровотечение); | |

Показания:

- Умеренная алгическая боль (невралгия, миалгия, артралгия, головная боль и др.);
- лихорадка различной этиологии (воспалительные процессы, острые микробные и вирусные инфекции)
- воспалительные ревматические заболевания (РПА, ревматоидный артрит);
- тромбоэмболические нарушения (тромбоз артерий, профилактика инфаркта миокарда).

Внимание! Исключить вирусные инфекции у детей до 4 лет;



Побочные эффекты:

Пищеварительная система:

-*язворогенное действие*, за счет гиперсекреции желудочной кислоты и снижения количества защитной слизи (механизм ингибирования цитопротекторного биосинтеза PGI₂ и PGE₂ соответственно, путем необратимого ацетилирования ЦОГ-1), с гастралгией и реактивацией язв желудка в язвенных дефектах;

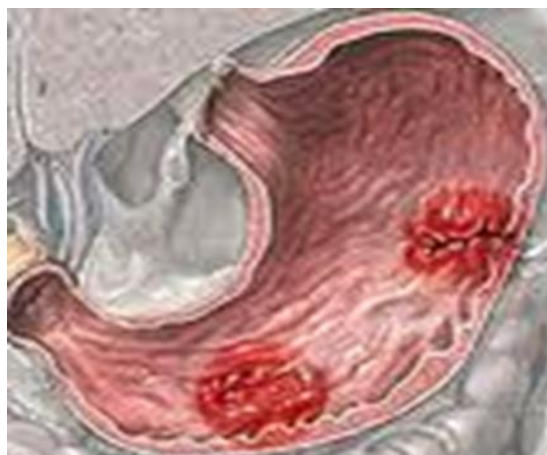
-*желудочные микрогеморрагии* (при приеме 1 - 3 г/сут);

Кровь:

- *гипокоагуляция* (антитромбоцитарная в низких дозах и гипопротромбинирующая в высоких), с развитием микрогеморрагий и анемии;

- *гиперагрегация тромбоцитов*, в очень высоких дозах

- *противовоспалительное* (ингибирование биосинтеза антиагрегационного PGI₂, путем необратимого ацетилирования COX-1 в эндотелии сосудов), способствующее тромботическим авариям.



Со стороны дыхательной системы: бронхоконстрикция, с обострением бронхиальной астмы (механизм ингибирования биосинтеза бронхорасширяющего PGE путем необратимого ацетилирования ЦОГ-1);

Почечные: снижение гломерулярной фильтрации (механизм ингибирования биосинтеза сосудорасширяющего PGE₂ необратимым ингибированием ЦОГ-1) и задержка гидросалинов;

ЦНС и анализаторы:

- эйфория;
- возбуждение ЦНС
- нарушение равновесия и слухового восприятия;
- тиннитус (звон в ушах);

Более распространенные аллергические реакции: сыпь (многоформная эритема, узловатая эритема, пигментная эритема), пурпура, порфирия; ангионевротический отек и отек гортани; анафилактический шок.

Внимание! Перекрестная сенсibilизация, в группе НПВС.

Синдром Рейе (фульминантный гепатит и отек головного мозга), часто со смертельным исходом, развивается у детей до 4 лет, получающих АСК в качестве жаропонижающего средства при вирусных инфекциях (грипп, ветрянка, гепатит и др.).

Острая интоксикация:

- вначале - респираторный алкалоз (за счет стимуляции дыхательного центра, при гипервентиляции);
- впоследствии - метаболический ацидоз (при параличе дыхательного центра, с накоплением CO₂);
- судороги, делирий;
- смерть ребенка (при 10 г АСК).



II. Противовоспалительные стероиды (глюкокортикоиды)

Обладают следующими эффектами: **1. Противовоспалительный эффект. 2. Противоаллергическое и иммуносупрессивное действие. 3. Противошоковое действие.**

Противовоспалительный эффект

- Стабилизирует клеточную мембрану, что приводит к снижению уровня лизосомальных ферментов и уменьшает отток жидкости, лейкоцитов, макрофагов из сосудов.
- Ингибирует активность и миграцию клеток, фагоцитоз, синтез гидролитических ферментов и медиаторов воспаления.
- Ингибирует активность и дифференцировку фибробластов, синтез и стабилизацию преколлагена, подавляет репаративную фазу.

Специфические фармакологические эффекты

- подавляет выработку клеточных факторов (макрофаги, лимфоциты, базофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки и др.), участвующих в воспалительной реакции.
- действует ингибирующе на макрофаги, уменьшая ранний (первичный) и поздний (вторичный) ответ макрофагов на воспалительные стимулы путем блокирования активации C3 компонента комплемента, высвобождения кислых гидролаз из лизосом, продукции свободных радикалов простагландинов и лейкотриенов.
- изменяет количество и активность лимфоцитов, выработку и высвобождение цитокинов (IL-1, IL-2, IL-3 IL-6, IL-8, IL-12, TNF альфа, гранулоцит/моноцит стимуляторный фактор, интерферон гамма).
- ингибирует опосредованное гистамином и лейкотриеном (LTC₄) высвобождение IgE из базофилов.
- В фибробластах снижает выработку метаболитов арахидоновой кислоты, фактора роста и пролиферацию фибробластов.
- ингибирование высвобождения внутриклеточных молекул адгезии эндотелиальных клеток (ELAM-1, ICAM-1), активации C3-компонента комплемента, выработки и высвобождения цитокинов.



Противоаллергическое и иммуносупрессивное действие:

Глюкокортикоиды подавляют реакции немедленного и замедленного типа: - антагонизируют эффекты аллельных медиаторов.

Они являются антагонистами иммуностимулирующих гормонов, таких как: эстрогены, СТТ и др.

Ингибируют миграцию Т- и В-лимфоцитов.

Обладают цитотоксическим действием, блокируя синтез РНК и ДНК, белков.



Показания:

- ревматизм (активные формы);
- колагенозы (красная волчанка, диссеминированная волчанка, волчаночный полисерозит, волчаночный нефрит, полимиозит, узелковый полиартериит и др.);
- ревматоидный артрит;
- моноартриты различного генеза;
- онкологические заболевания (острый лейкоз, лимфогранулематоз, другие формы рака).
- иммунная гемолитическая анемия;
- Офтальмологические заболевания с воспалительным, аллергическим компонентом (местное применение);
- кожные заболевания - контактный дерматит, лихенифицированный дерматит, атопический дерматит,



Фармакокинетика:

Абсорбция - в/в, в/м, в/в

Распределение - связывание с белками

Побочные реакции:

- язва желудка или двенадцатиперстной кишки;
- остеопороз;
- снижение способности организма к самозащите от инфекций;
- ингибирующее действие на гипоталамо-гипофизарную систему при эндогенном гипокортицизме и кортикозависимости;
- стероидный диабет;

Ингибирует синтез антител.

Снижает способность В-лимфоцитов вырабатывать иммуноглобулины, ответственные за реакции немедленного типа.

Ингибирует синтез гистамина.

Глюкокортикоиды также оказывают влияние на липидный, белковый, углеводный, гидросалиновый обмен (см. главу "ГОРМОНЫ").



псориаз.

- после трансплантации органов (для профилактики реакции отсройки).
- назначается при тяжелых аллергических реакциях.
- анафилактический шок;
- астматическое недомогание и тяжелые формы бронхиальной астмы;
- тяжелые аллергические дерматозы (эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона);
- тяжелый аллергический ринит с выраженным отеком слизистой оболочки;
- тяжелые аллергические реакции на лекарственные препараты, анафилактический тип, сывороточная болезнь и замедленный тип;



Метаболизация в печени

Выведение почками

- задержка водно-солевого баланса при повышении артериального давления;
- стимуляция ЦНС при возбуждении, бессоннице, невротических или психотических расстройствах;
- повышенное внутриглазное давление.
- кортикальная глаукома;
- стероидная катаракта;
- Ятрогенный синдром Кушинга

(перераспределение жировой ткани на туловище);
синдром возврата (острый гипокортицизм);
Атрофия кожи, стрии, экхимозы, пурпурные поражения;

Синдром Лака.
Гипокалиемия;
Асептический некроз сосудов;
Миопатии;
Васкулит.

III. Медленно действующие противовоспалительные средства, (длительно действующие, специфические противоревматические, базисные препараты):

1. Соединения золота:

- Золото всасывается ретикуло-эндотелиальной системой и концентрируется в лимфатических узлах и макрофагах, долгое время сохраняется в синовии
- снижение фагоцитарной активности
- ингибирование функции Т- и В-лимфоцитов
- ингибирование выработки иммуноглобулинов
- ингибирование комплемента;
- ингибирование высвобождения PGE₂ из синовиита и лейкотриенов (B₄, C₂) из полиморфноядерных лейкоцитов;
- ингибирование активности лизосомальных ферментов;
- модификация коллагена путем увеличения количества поперечных связей.

Фармакокинетические свойства:

- Вводится парентерально, per os
- Плохо преодолевает плацентарный барьер
- Очень медленное выведение из организма - 20-50% разовой дозы сохраняется в организме до 6 месяцев после приема.
- Период полувыведения из плазмы крови составляет 5,5 дней для дозы 50 мг.
- Элиминация на 70 % (60-90 %) через мочу и на 30 % (10-40 %) через кал.

Показания:

- Ревматоидный артрит, когда явления активного синовиита сохраняются после 3-4 месяцев лечения нестероидными противовоспалительными препаратами или в случаях застарелого заболевания с проявлениями активного воспаления и эрозивных изменений.
- Ювенильный ревматоидный артрит.
- Псориатический артрит.

Побочные реакции:

- кожные проявления (10-15%)
- Коричневое окрашивание кожи и слизистых оболочек,
- фотосенсибилизация,
- алопеция,
- протеинурия возникает у 8-10% пациентов (быстро проходит после прекращения приема препарата).

- гематурия с возможным дальнейшим развитием нефротического синдрома.
- иммунная тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия и даже аплазия спинного мозга (редкое

явление со смертностью более 50 %).

- Редко: : стоматит, металлический привкус, энтероколит, холестатический гепатит, энцефалит, периферический неврит, легочные инфильтраты, отложение золота в роговице



2. Производные 4-аминохинолина

Фармакодинамика:

- предотвращает реакцию Т-лимфоцитов на митоген,
- угнетает хемотаксис лейкоцитов,
- стабилизирует лизосомальные мембраны,
- ингибирует синтез нуклеиновых кислот.
- ингибирует высвобождение интерлейкина-1 из моноцитов,

- препараты ограничивают выведение ПГЕ2 и коллагеназы из синовиальных клеток.
- снижает выведение лимфокинов, препятствует образованию клонов сенсibilизированных клеток и активации системы комплемента

Эффект развивается медленно, после латентного периода в 4-12 недель. Максимальный эффект проявляется через 6-10 месяцев после начала приема.



Показания к применению

1. Ревматоидный артрит, при неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов.

2. Легкие формы системной красной волчанки и других коллагеновых заболеваний.

3. Солнечная крапивница.

4. Кутаная порфирия Тарда.

5. Малярия.

6. Печеночный амелиаз.

Побочные реакции:

расстройства пищеварения,
зуд,
сыпь,
алая пигментация ногтей и слизистых оболочек,
обесцвечивание волос.
ретинопатия с ухудшением зрения -

трудно адаптироваться,
диплопия,
периферическое сужение поля зрения,
центральный зрительный дефицит.
лейкопения,
тромбоцитопения,
гемолитическая анемия.

При длительном применении повышается риск развития побочных реакций вследствие накопления препарата в организме.



3. Тиоловые соединения. Пеницилламин

Фармакодинамика: Механизм действия окончательно не выяснен.

Ингибирует синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами. После латентного периода (3-4 месяца) и противовоспалительного эффекта пеницилламин сходен с соединениями золота. Пеницилламин также обладает важными хелатирующими свойствами, за что его используют при лечении вместе с некоторыми тяжелыми металлами. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 4 часа.

Показания к применению

- | | |
|---|--|
| - Тяжелые, прогрессирующие, застарелые формы ревматоидного артрита, не поддающиеся лечению соединениями золота. | - Некоторые формы ювенильного ревматоидного артрита. |
| - Некоторые формы склеродермии. | - Отравление некоторыми тяжелыми металлами. |
| | - Болезнь Вильсона. |

Побочные реакции.

- | | |
|--|--|
| - зудящие эритематозные высыпания, | - редко - тяжелые иммунологические нарушения |
| - стоматит, | - потеря вкуса или металлический привкус во рту, |
| - примерно у 20 % пациентов развивается протеинурия, у 4-6 % - нефрит, | - анорексия, тошнота, рвота, |
| - тромбоцитопения, | - гиперплазия молочной железы, |
| - лейкопения, | - алопеция, |
| - агранулоцитоз, | |
| - апластическая анемия, | |

4. Азо-соединения или сульфамиды (сульфасалазин, салазопиридазин)

Показания:

- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилоартрит,
- ассоциированные реактивные артриты, включая ВИЧ-ассоциированный синдром Рейтера (СПИД),
- псориазический артрит.

5. Цитотоксины

Показания:

Циклофосфамид

- | | |
|--|---|
| • диссеминированная красная волчанка, | • периартериит, болезнь Такаяси, геморрагический васкулит, ревматоидный васкулит; |
| • волчаночный нефрит, | • ревматоидный артрит; |
| • тромбоцитопения, | • полимиозит, |
| • пневмонит, | • дерматомиозит; |
| • церебральный васкулит, | • склеродермия. |
| • миозит; | |
| • системные васкулиты: гранулематоз Вегнера, узелковый | |

Азатиоприн

- ревматоидный артрит;
- диссеминированная красная волчанка;
- полимиозит/дерматомиозит

Метотрексат

- ревматоидный артрит,
- синдром Фелти,
- псориазический артрит,
- синдром Рейтера,
- ювенильный ревматоидный артрит,
- полимиозит
- дерматомиозит
- системная склеродермия,
- системный васкулит;
- другие иммунопатологические и пролиферативные заболевания: склерозирующий гомангит, первичный билиарный цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, саркоидоз, бронхиальная астма.

Наиболее удобным цитотоксическим препаратом при ревматоидном артрите является метотрексат, побочные реакции которого хотя и часты, но обычно незначительны. Другие цитотоксические препараты, которые переносятся труднее - азатиоприн, циклофосфамид, хлорамбуцил - могут быть испробованы при тяжелых, рецидивирующих формах заболевания. Циклоспорин назначается только в случаях, когда другие методы лечения не поддаются лечению из-за нефротоксичности.

