

**Противовоспалительные**

**Средства**

**Доцент кафедры фармакологии  
и клинической фармакологии**

**Страту Екатерина Николаевна**

**1. Воспаление** – является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов (аллергены, микробы, паразитарные инфекции, физические и химические факторы итг.)



## Арилуксусные кислоты:

- diclofenacul
- ▶ alclofenacul
- ▶ nabumetona
- ▶ Lonazolacul

## Арилпропионовые кислоты:

- ibuprofenul
- ▶ flurbiprofenul
- ▶ ketoprofenul
- ▶ fenoprofenul
- ▶ naproxenul

## Феноматы:

- acidul flufenamic
- ▶ acidul mefenamic
- ▶ acidul meclofenamic
- ▶ acidul niflumeric
- ▶

## Оксикамы :

- piroxicamul
- tenoxicamul

## Селективные

## (блок.ЦОГ 2):

- nimesulida
- meloxicamul
- nabumetonă
- celecoxibul
- Rofecoxib
- Etoricoxib
- parecoxib

# Комбинированные препараты:

- Алка-зельтцер (Аспирин + Лимонная кислота + Бикарбонат натрия)
- Анальгин-хинин (Анальгин+Хинин)
- Анапирин (Анальгин + Амидопирин + Кофеин)
- Андипал (Парацетамол +Фенобарбитал)
- Артротек (Диклофенак+Мизопростол)
- Аскофен (Аспирин+Фенацетин+Кофеин)
- Баралгин (Анальгин + Питофенон + Фенпивероний) - триган, спазмалгин, максиган
- Бенальгин (Анальгин + Кофеин +Вит. В1)
- Ибуклин (Ибупрофен+Парацетамол)
- Ланагесик (Мефенаминовая к-та+Парацетамол)
- Каффетин (Пропифеназон + Парацетамол + Кофеин + Кодеин)
- Колдрекс (Парацетамол + Фенилэфрин + Терпингидрат + Кофеин)
- Кулшан-С (Парацетамол+Метионин)
- Новалгин (Пропифеназон + Парацетамол + Кофеин)
- Новиган (Ибупрофен + Питофенон +
- Новомигрофен (Амидопирин + Фенацетин + Кофеин + Лимон.к-та)
- Пенталгин (Анальгин + Парацетамол + Кодеин + Кофеин +Фенобарбитал)
- Пиркофен (Амидопирин + Фенацетин + Кофеин)
- Пливалгин (Парацетамол + Пропифеназон + Кофеин + Фенобарбитал + Кодеин)
- Саридон (Парацетамол + Пропифеназон + Кофеин)
- Седалгин (Аспирин + Фенацетин + Фенобарбитал + Кофеин + Кодеин)
- Седалгин-нео (Аспирин + Анальгин + Фенобарбитал + Кофеин + Кодеин)
- Солпадеин (Парацетамол + Кофеин + Кодеин)
- Томапирин (Аспирин + Парацетамол + Кофеин)
- Темпалгин (Анальгин +Темпидин)
- Цитрамон (Аспирин + Фенацетин + Кофеин + Какао + Лимонная к-та)
- Цитрамон П (Аспирин+ Парацетамол+ Кофеин)
- Фервекс (Парацетамол + Фенирамин + Аскорбиновая кислота)
- Цитрапак (Аспирин + Парацетамол +

# существует, как минимум, два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВС.

1. Первый изофермент - ЦОГ-1 - контролирует выработку ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток,
2. Второй изофермент - ЦОГ-2 - участвует в синтезе ПГ при воспалении. Причём ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и другие).

# Характеристика изоформ циклооксигеназы (по Г. Я. Шварцу, Р. Д. Сюбаеву, 2000)

Показатели сравнения	Изоформы циклооксигеназы	
	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Условия синтеза	конститутивная изоформа	индуцибельная изоформа
Регуляция	общая	местная
Тканевая экспрессия	тромбоциты, эндотелий, почки, желудок и др.	активированные моноциты, фибробласты, клетки синовиальной оболочки суставов и др.
Предполагаемая роль	синтез простагландинов, регулирующих микроциркуляцию, функции почек, желудка.	синтез простагландинов, участвующих в механизмах воспаления, деления клеток.

# Характеристика изоформ циклооксигеназы (по Г. Я. Шварцу, Р. Д. Сябаеву, 2000)

Показатели сравнения	Изоформы циклооксигеназы	
	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Факторы, стимулирующие образование изоформы	физиологические	воспалительные
Кратность повышения синтеза под влиянием стимулирующих факторов	в 2–4 раза	в 10–80 раз
Локализация фермента в клетке	цитоплазма	околоядерная область

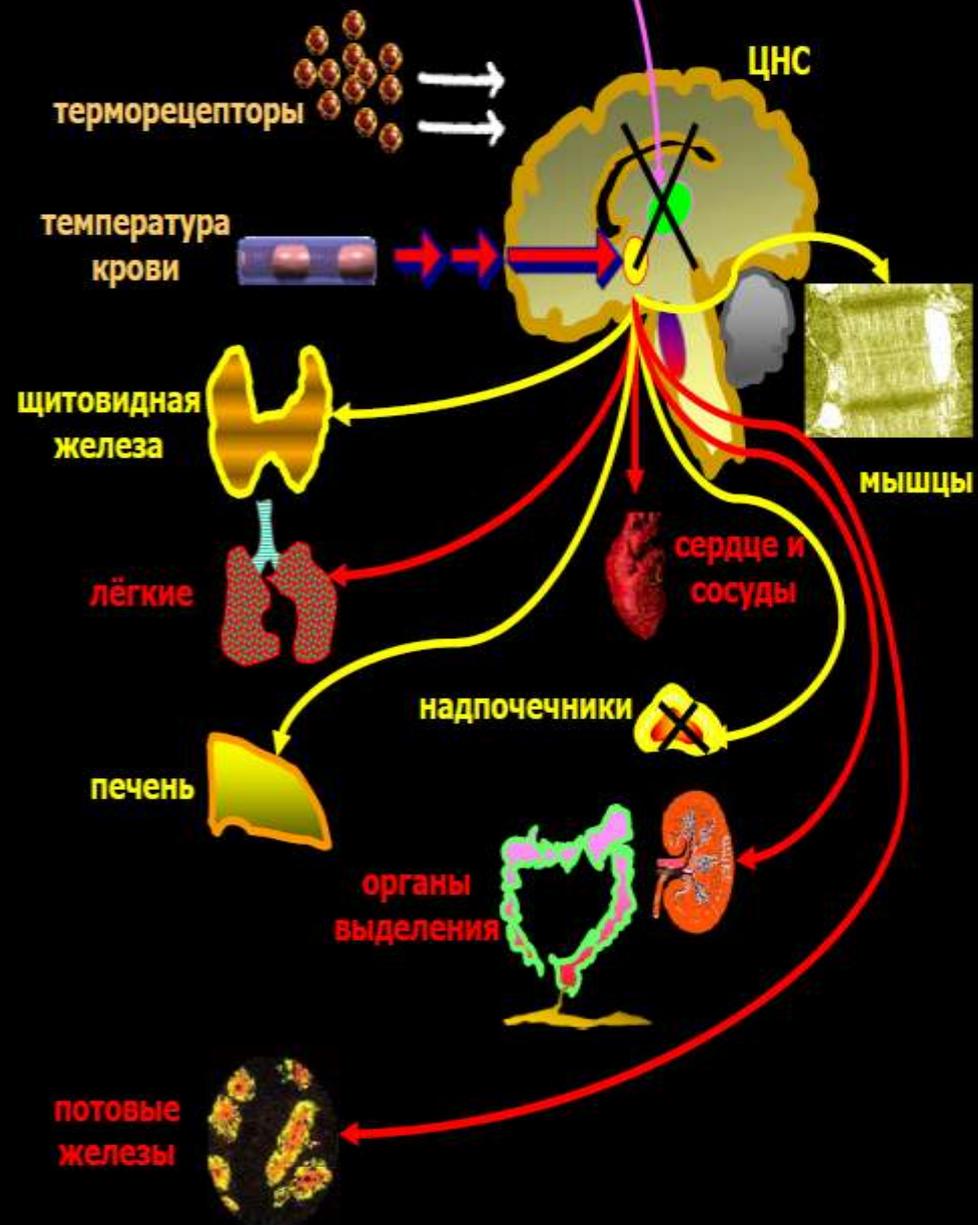
# Механизм действия

- Ингибируется фермент- циклооксигеназа, которая катализирует оксидативную циклизацию арахидоновой кислоты с образованием циклических эндопероксидов, предшественников простагландинов, простациклинов, тромбоксанов
- Известно два изофермента циклооксигеназы – циклооксигеназа-1 - (ЦОГ 1) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ 2).
- Циклооксигеназа-1 присутствует в различных тканях организма, где участвует в различных физиологических процессах
- Циклооксигеназа- 2 практически не присутствует в норме в тканях.
- Противовоспалительные нестероидные неселективные ингибируют оба фермента ЦОГ- 1 и ЦОГ-2.
- Селективные противовоспалительные (ингибируют только ЦОГ-2) характеризуются отсутствием специфических побочных эффектов.

## Некоторые метаболиты арахидоновой кислоты и их основные эффекты



# Схема действия НПВС



# Фармакологические эффекты

➤ Противовоспалительный эффект

Максимальное  
угнетение  
синтеза ПГ

➤ Анальгезирующий эффект

➤ Жаропонижающий эффект

Выражен в меньшей степени

➤ Антиагрегационный эффект

Дозозависимый и имеет  
значение только для АСК

➤ Иммуносупрессивный эффект

➤ Урикозурический эффект

Возникает при дли-  
тельном использо-  
вании высоких доз  
ЛС

# Противовоспалительный эффект:



- Ингибируется синтез простагландинов;
- Блокируется активация нейтрофилов путем взаимодействия с G- белком (при больших концентрациях препарата).

## Анальгетический эффект:

- Простагландины, особенно PGE<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) активно участвуют в формировании болевых ощущений.
- Они стимулируют чувствительные окончания и усиливают алогенный эффект брадикинина, серотонина, гистамина.
- Головная боль, также может быть связана с местным накоплением простагландинов в ЦНС.
- **Анальгетический эффект обусловлен ингибированием синтеза простагландинов в очаге воспаления с уменьшением алогенного эффекта брадикинина**

# Антипиретический эффект.



- Патогенез лихорадки включает повышенный синтез простагландинов, особенно  $\text{PGE}_2$  на уровне гипоталамуса
- ***Нестероидные противовоспалительные, ингибируя ЦОГ соответственно и уменьшают локальный синтез простагландинов в гипоталамусе, что нормализует повышенную температуру.***

# Антиагрегантный эффект



- Обусловлен предотвращением синтеза тромбоксан  $A_2$ , соединения простагландинового ряда, который запускает II фазу агрегации тромбоцитов.

# Десенсибилизирующее действие



- Ингибирование синтеза PGE в очаге воспаления.
- В лейкоцитах, уменьшение хемотаксиса моноцитов.
- Снижение синтеза гидрогептанотриеновой кислоты со снижением хемотаксиса Т-лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов в очаге воспаления.
- Ингибирование бластотрансформации лимфоцитов через блокирование синтеза простагландинов.

## Влияние на иммунную систему

- Ряд НПВС (индометацин, бутадион, напроксен, ибупрофен) ингибируют трансформацию лимфоцитов, вызываемую различными антигенами, в связи с чем проявляется их некоторое иммунодепрессивное действие.
- Вторичное иммунодепрессивное действие определяется также, уменьшением капиллярной проницаемости, что затрудняет контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, антител с субстратом.

## Другие эффекты нестероидных противовоспалительных:

- Протекторный эффект перед солнечными лучами и ультрафиолетом— обусловлен предотвращением локального синтеза в коже  $\text{PGE}_2$  с предотвращением появления эритемы и болезненного отека
- Антидиарейный эффект— обусловлен уменьшением количества простагландинов Е и F в кишечной стенке и снижением диффузии воды и электролитов в просвет кишечника.
- Токолитическое действие— объясняется уменьшением синтеза простагландинов Е и F, которые имеют способность сокращающего влияния на миометрий при дисменорее и стимулирующие фазную активность матки во время родов.

## Фармакокинетика НП:

- Абсорбция и высокая биодоступность при пероральном применении
- Связывание с белками крови в высоком соотношении (90-99%) (кроме ацетилсалициловой кислоты)
- Метаболизирование преимущественно в печень
- Экскреция метаболитов с мочой.

# ПЕРИОД ПОЛУРАСПАДА ( $T_{1/2}$ ) У БОЛЬШИНСТВА ПРЕПАРАТОВ КОРОТКИЙ (2-4 ЧАСА)

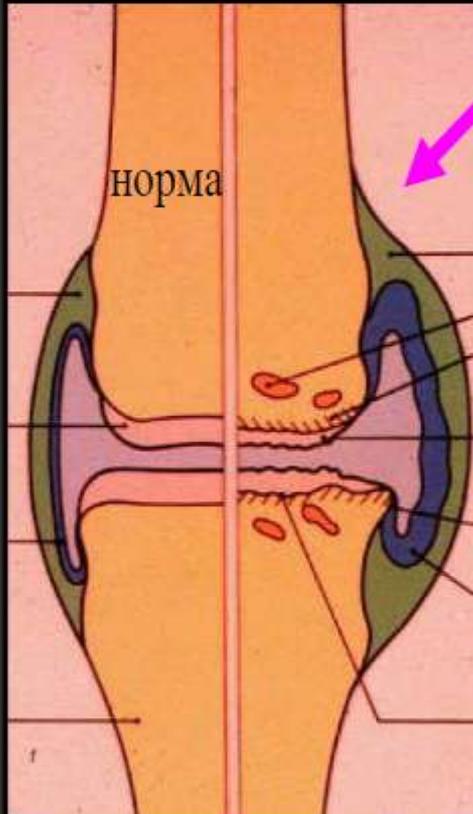
⊙ За исключением:

- ⊙ oxifenbutazona - 27-64 часа,
- ⊙ fenilbutazona - 50-100 часа,
- ⊙ piroxicamul - 31-57 часа,
- ⊙ tenoxicamul - 60-75 часа,
- ⊙ indometacina - 5-10 часа,
- ⊙ acidul flufenamic - 9 часа,
- ⊙ naproxenul - 12-15 часа,

# Показания:

- Ревматоидный артрит.
- Ревматизм, включая внесуставной.
- Остеоартрит.
- Деформирующий остеоартроз.
- Колагеноз.
- Анкилозирующий спондилит.
- Люмбаго.
- Воспалительные поражения периферических нервов.
- Острые периартикулярные поражения (синовиты, бурситы, тендиниты и т.д.).

# АРТРОЗ



**Самое частое ревматическое  
заболевание  
(дегенеративно-деформирующее)**

Чаще всего поражаются:

- ✓ - нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные)
- ✓ - суставы позвоночника
- ✓ - суставы кистей и стоп.

**«Расплата» за прямохождение**

# ОСТРЫЙ РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ



- Воспалительные поражения соединительной ткани и мышц.
- Болевой синдром (головная боль, зубная боль, артралгии, миалгии, невралгии, дисменорея).
- Первичная дисменорея .
- Подагра.
- Лихорадка.
- Профилактика тромбозов.

## **противопоказания :**

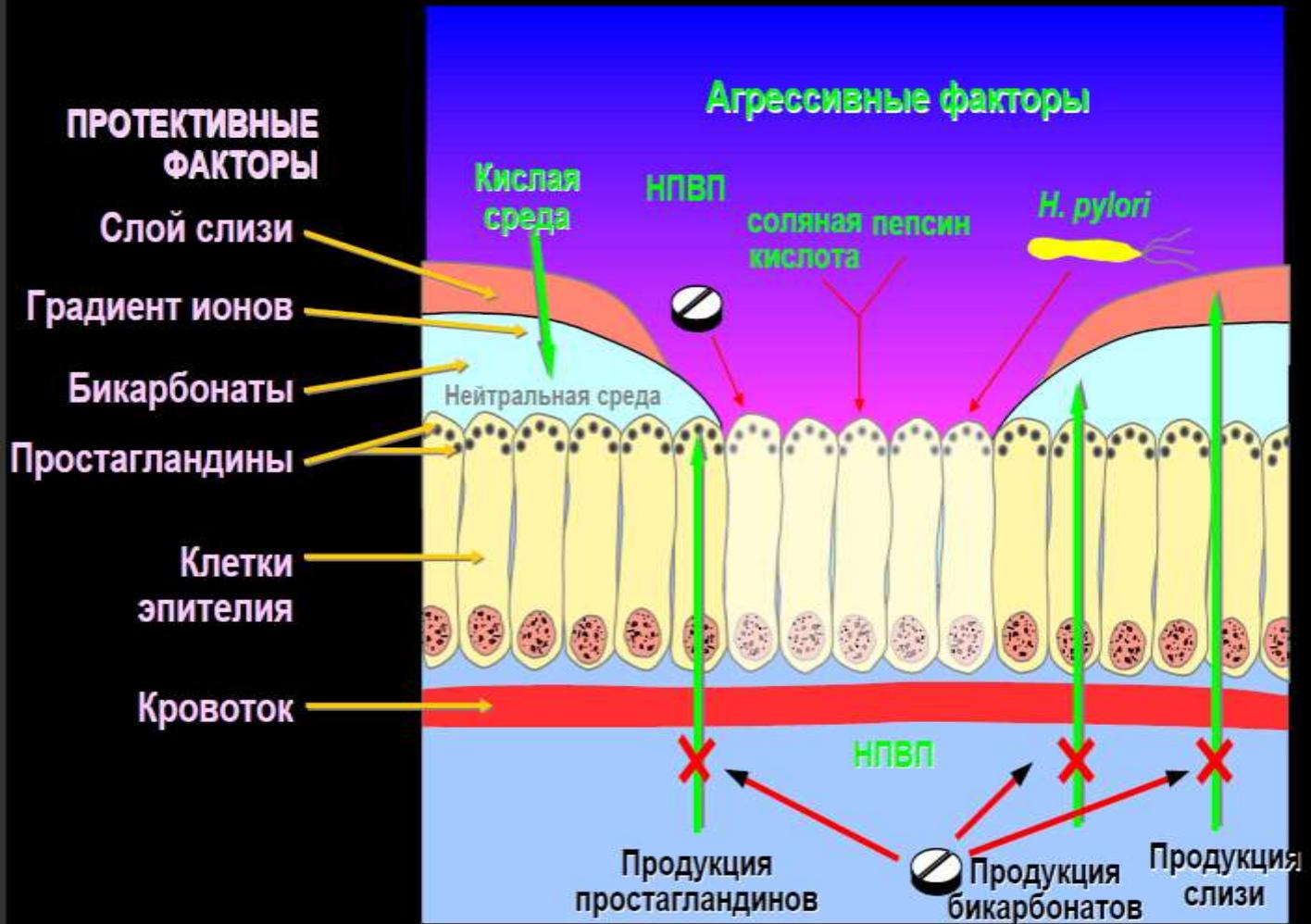
- Прогрессирующая язва желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Гиперсенсibilизация и специфическая аллергия к нестероидным противовоспалительным.
- Гемопатии и геморрагический диатез.
- Тяжелая почечная недостаточность.

- Беременность и детский возраст(фенилбутазон, индометацин – и старческий возраст).
- **С осторожностью** при предшествующих язвах, предшествующих кишечных кровотечениях,тяжелая почечная недостаточность, астма, печеночная недостаточность, психические расстройства, паркинсонизм

# Побочные эффекты.

- Ульцерогенный эффект из за уменьшения синтеза простагландинов, особенно типа E, которые участвуют в защите слизистой путем стимулирования секреции слизи и ингибирования секреции хлоргидропептидов

# Кислотный фактор в желудке играет важную роль в развитии НПВП-ассоциированных поражений слизистой оболочки



## Осложнения со стороны ЖКТ

- **Основным негативным свойством всех НПВС является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.**
- **У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства,**
- **у 10-20% - эрозии и язвы желудка,**
- **у 2-5% - кровотечения и перфорации.**

# Побочные эффекты.

- нефротоксичность – формирование дефицита простагландинов в почечной паренхиме и отсутствие из вазодиллятирующего действия.
- гепатотоксичность – иммунно-аллергический механизм, токсический или смешанный.

- **Кожные реакции 10-15%** – высыпания кожный зуд, сыпь, фотосенсибилизация.
- **Со стороны ЦНС**- проявляются в 1-6 %случаев
- **Нарушения гематопоза** редко – могут проявляться **анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией, агранулоцитозом** (при применении производных пиразолидона, индометацина и ацетисалициловой кислоты)
- **Более выраженное влияние на нейтрофилы. Нейтропения** может привести к летальному исходу от вторичных инфекций, которые обычно устойчивы к антибактериальной терапии. **Нейтропения может быть вызвана метамизолом, фенацитином, реже- фенилбутазоном, индометацином.**

- Нарушение половых функций у мужчин, снижение фертильностью у мужчин (простагландины важны для функциональной активности сперматозоидов).
- Применение препаратов до родов может провоцировать задержку развития, послеродовые кровотечения,
- внутриутробное закрытие артериального канала у плода.

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

## Тератогенность

**Некоторые НПВС обладают тератогенным влиянием.**

**Например, приём АСК (особенно в первом триместре беременности) приводит к развитию расщепления верхнего неба у плода (8-14 случаев на 100 наблюдений).**



**Среди осложнений фармакотерапии, вызванных современными НПВС, выделяется группа редко возникающих как серьезных, так и несерьезных НПР**

- 1. Острый отек легких (салицилаты в токсических дозах).**
- 2. Идиосинкратический пневмонит (напроксен, ибупрофен, сулиндак, фенилбутазон)**
- 3. Стоматит (большинство НПВС).**
- 4. Лекарственная волчанка (фенилбутазон, ибупрофен).**
- 5. Кардит (фенилбутазон).**
- 6. Васкулит (фенилбутазон, индометацин, напроксен).**
- 7. Кардиоваскулярные (цереброваскулярные) побочные реакции (целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам).**
- 8. Панкреатит (сулиндак).**
- 9. Гепатоцеллюлярные повреждения (диклофенак, сулиндак, нимесулид).**
- 10. Тромбоцитопения (большинство НПВС).**
- 11. Гемолитическая анемия (мефенамовая кислота, ибупрофен, напроксен).**

# Препараты с медленным пролонгированным

действием (*базисные препараты*):

- **Соединения золота:**

- aurotiomalatul de sodiu
- aurotiosulfatul de sodiu
- aurotioglucoza
- aurotioprolul
- Auranofinul

- **производные 4-аминхинолона:**

- clorochina
- hidrohiclorochina

- **Пенициламин:**

- **Сульфаниламиды:**

sulfasalazina  
salazopiridazina

- **Цитотоксины:**

ciclofosfamida  
azatioprina  
metotrexatul  
ciclosporina etc..

# Соединения золота

- Золото используется ретикуло- эндотелиальной системой и концентрируется в лимфатических узлах и в макрофагах, длительное время сохраняясь в синовиальных оболочках.
- Уменьшение фагоцитарной активности
- Ингибирование функции Т- и В- лимфоцитов
- Ингибирование образования иммуноглобулинов
- Ингибирование комплимента;
- Ингибирование высвобождения  $\text{PGE}_2$  из синовицитов и лейкотриенов ( $\text{B}_4$ ,  $\text{C}_2$ ) из полиморфоядерных лейкоцитов;
- Ингибирование активности лизосомальных ферментов;
- Модификация коллагена путем увеличения количества перекрестных связей.

# Особенности фармакокинетики

- Парентеральное и пероральное применение
- Преп. Золото накапливается в синовиальной оболочке, а также в печени, почках, лимфатические узлы, костный мозг.
- Медленно выводится из организма- 20-50% от начальной дозы персистирует в организме до 6 месяцев после применения.
- $T_{1/2} = 5,5$  для дозы в 50 мг.
- Экскреция в соотношении 70% (60-90%) с мочой и 30% (10-40%) с калом.

- показания к применению:

- Ревматоидный полиартрит, когда присутствуют симптомы синовита после 3-4 месяцев терапии нестероидными противовоспалительными или в случаях старой болезни с активными воспалительными проявлениями и эрозиями.
- Ревматоидный артрит у несовершеннолетних.
- Псориатический артрит.

# Побочные эффекты:

- Кожные проявления (10-15%)
- Коричневый окраски кожи и слизистых (crisiazã), светобоязнь, алопеция.
- в 8-10% у пациентов появляется протеинурия (быстро прекращается при отмене лечения) затем появляется гематурия с возможным развитием в будущем нефротического синдрома.
- Иммунная тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, и даже медулярная аплазия (редкие случаи, со смертностью-50%)
- Редко: стоматит, металлический привкус, энтероколит, холестатический гепатит, энцефалит, периферический неврит, отек легких, накопление золота в роговице.

# Производные 4- аминхинолона

- Предотвращают реакции Т- клеточного ответа на митогенв,
- Подавляют хемотаксис лейкоцитов,
- Стабилизируют лизосомальные мембраны,
- Ингибируют синтез нуклеиновых кислот.
- Подавляя высвобождение интерлейкина- 1 из моноцитов, препараты уменьшают высвобождение  $\text{PGE}_2$  и коллагеназы из синовиальных клеток.
- Уменьшая высвобождение лимфокинов, предотвращают формирование клеточных сенсibilизированных клонов и активацию системы комплимента .
- Эффект развивается медленно, после латентного периода длительностью 4-12 недель. Максимальный эффект устанавливается через 6-10 месяцев после начала применения.

# Показания к применению

- Ревматоидный полиартрит в случае неэффективности нестероидных противовоспалительных.
- Легкие формы красной волчанки и другие коллагенозы.
- Солнечная крапивница.
- Конечная кожная порфирия.
- Малярия.
- Гепатический амебиаз.

# Побочные эффекты:

- Диспепсические явления
- Зуд, сыпь, красноватая пигментация ногтей и слизистых оболочек, потеря цвета волос.
- Длительное применение провоцирует повышенный риск проявления побочных эффектов из-за кумуляции препарата в организме.
- Может провоцировать ретинопатию с нарушениями зрения и аккомодации, диплопию, сужение периферического поля зрения и центральный дефицит видения.
- Редко могут быть нарушения гематопоза: лейкопении, тромбоцитопении, гемолитическая анемия.

# Пенициламин

- Механизм действия окончательно не выяснен.
- Ингибирует синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами
- После латентного периода (3-4 месяца) и после проявления противовоспалительного эффекта, **penicilamina** проявляет эффекты как соединения золота.
- **Penicilamina** имеет и важное свойство хелатирующего, и используется при лечении отравления некоторыми тяжелыми металлами.
- Максимальная концентрация в плазме определяется через **4** часа.

# Показания к применению

- ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ, ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ, ЗАСТОЙНЫЕ, формы ревматоидного полиартрита, которые не поддаются обычному лечению препаратами золота.
- Ювенильный ревматизм
- Некоторые формы склеродермии.
- Интоксикация некоторыми тяжелыми металлами.
- Болезнь Вильсона.

# побочные эффекты

- – зудящие эритематозные поражения, стоматиты
- **Примерно в 20% случаев появляется протеинурия, в 4-6% - нефрит.**
- Гематологические поражения: тромбоцитопении, лейкопении, агранулоцитоз и апластическая анемия.
- **Редко, тяжелые иммунологические поражения**
- При применении penicilaminei возможно появление и других побочных реакций: нарушение вкуса или металлический привкус во рту, анорексия, тошнота, рвота, гиперплазия молочных желез, алопеция, психические нарушения.

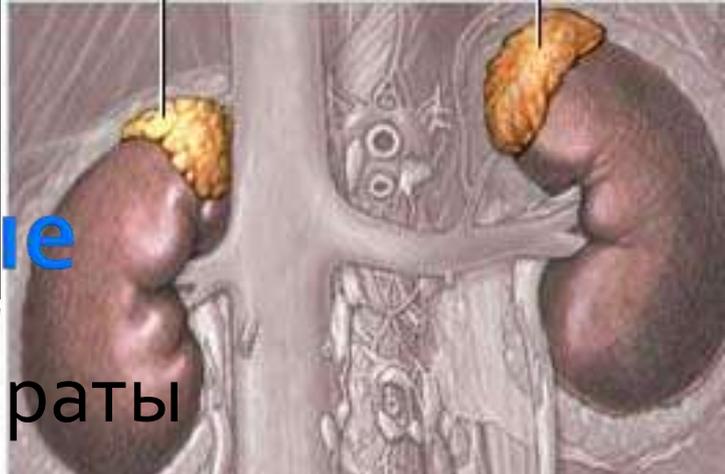
# Стероидные противовоспалительные:

## **Глюкокортикоиды:**

**hidrocortisonul**

- ▶ prednisolonul
- ▶ prednisonul
- ▶ metilprednisolonul
- ▶ triamcinolona
- ▶ parametazona
- ▶ **dexametazona**
- ▶ prednis betametazona

# Стероидные противовоспалительные



- Кортикостероиды, эти препараты (prednison, prednisolon, betametason) являются производными натуральных кортикостероидов, гормонов секретируемых надпочечниками.
- Проявляют сильный эффект и позволяют купировать воспаление когда оно очень выражено или появляется без видимых причин.

Важный вклад в развитие  
противоаллергического эффекта  
оказывает противовоспалительное  
действие, обусловленное подавлением  
медиаторов воспаления в различных  
аллергических реакциях

# ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- Эффективны при борьбе с аллергическими проявлениями
- Преимущественно подавляют клеточный иммунитет.
- Подавляют высвобождение интерлейкина-2 и его стимулирующее действие на Т- лимфоциты и, возможно, на цитотоксические лимфоциты
- Ингибирует высвобождение интерлейкина-1 из моноцитов, активированных антигеном;
- Предотвращают препятствуют усилению клеточным иммунитетом факторов миграции макрофагов и гамма-интерферонов (секретируемых активированными Т-лимфоцитами)
- В больших дозах уменьшают синтез антител.
- 2
- -----

## Механизмы действия

- Ингибирует фосфолипазу А, ответственную за синтез лейкотрием и простагландинов (важных веществ в развитии воспаления), ингибирует синтез фактора активации тромбоцитов.
- Предотвращает миграцию нейтрофилов в воспалительном очаге, уменьшают активность макрофагов, стабилизируют лизосомальные мембраны, предотвращая высвобождение активных гидролаз, ингибируют высвобождение гистамина из мастоцитов.
- Угнетают пролиферацию фибробластов, угнетая процессы формирования грануляционной ткани.
- ***противовоспалительный эффект глюкокортикоидов проявляется во всех фазах воспалительного процесса.***

# **ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ**

- **Противовоспалительное действие**
- **Противоаллергическое и иммунодепрессивное**
- **Противошоковое действие**

# Показания как противоаллергических

- Используются при тяжелых аллергических реакциях.
- Анафилактический шок;
- тяжелые приступы астмы и тяжелые её формы;
- Тяжелые формы аллергических дерматозов (эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона);
- Тяжелый аллергический ринит с выраженным отеком слизистой



- Тяжелые аллергические реакции на медикаменты, анафилактического типа,, сывороточная болезнь, аллергия замедленного типа
- Иммунная гемолитическая анемия;
- Офтальмологические заболевания с аллергическим и воспалительным компонентом, (местное применение);
- Болезни кожных покровов– контактная экзема, атопический дерматит, псориаз;
- Период после трансплантации органов (для предотвращения отторжения).

# Показания как противовоспалительных

- -ревматизм (активные формы);
- -колагенозы (красная волчанка, волчаночный полисерозит, волчаночный нефрит, полиартерит и др.);
- -ревматоидный полиартрит;
- -моноартриты различного происхождения;
- 5

# ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- ⦿ Хорошая абсорбция- ро, IM & IV
- ⦿ распределение- связывание с белками
- ⦿ Метаболизация в печени
- ⦿ Экскреция с почками

# Побочные реакции:

- Язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- остеопороз;
- Ослабление реактивности организма для борьбы с инфекцией;
- Ингибирование гипоталамогипофизарной системы, феномен эндогенного гипокортицизма и кортикальной зависимости;
- Стероидный диабет;
- Задержка солей и воды с ростом АД;
- Стимуляция ЦНС: беспокойство, бессонница, психические расстройства и нервозы
- Повышение внутриглазного давления.
- глаукома;
- Катаракта (стероидного генеза);

- Ятрогенный синдром Кушинга (перераспределение жиров в туловище и лицо- лицо «полная луна»);
- синдром rebound (острый гипокортицизм);
- Атрофия кожи, стрии, экхимозы, пурпурные поражения
- Синдром отмены.
- гипокалиемия;
- Асептический некроз сосудов;
- миопатии;
- васкулит.
- 6

# Nota Bene!!!

- Побочные реакции со стороны всех систем
- ЦНС- психозы, суицид
- Водно-электролитн. – задержка Na  
Отеки, ГАД
  - (синдром кушинга)
- - раздражение, изъязвление
- Опорно-двигательная– остеопороз,  
Мышечная атрофия
- гипергликемия
- Иммунная система-инфекции
- ССС- ГАД



# CUSHING'S SYNDROME

