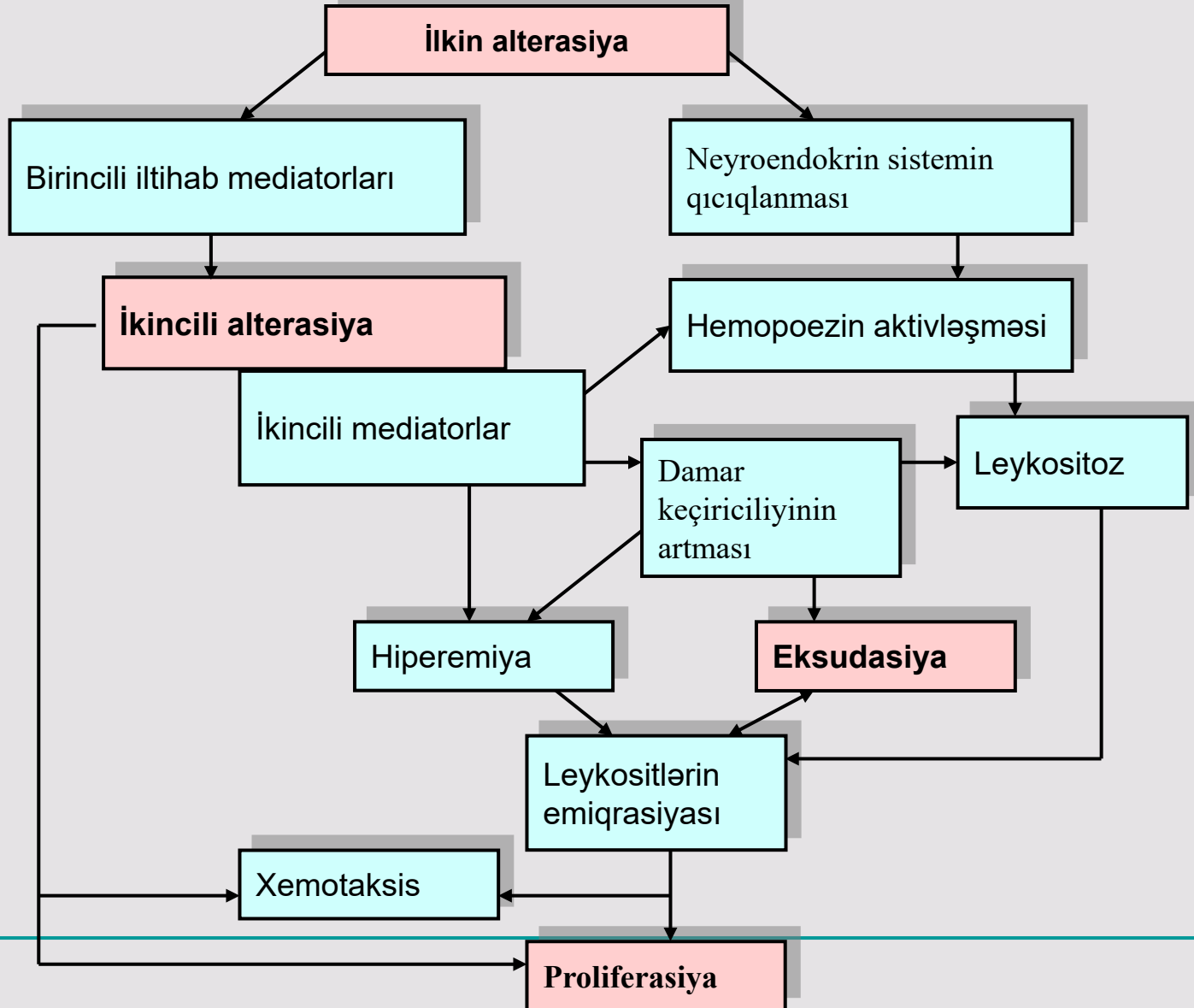

ILTIHABƏLEYHİNƏ MADDƏLƏR

ATU-nun Kliniki farmakologiya kafedrasının
ass. t.e.n. Ağayeva K.Ə.

İltihab

- Bu kompleks şəkildə patogen qıcıqlandırıcının zədələyici təsirinə orqanizmin cavab reaksiyası olaraq yaranan və zədələnmə amillərinin kənarlaşdırılmasına, həmçinin həmin şəraitə müvafiq zədələnmə zonasının maksimal bərpa olunmasına yönəldilmiş ümumi və yerli patoloji prosesdir.
- İstənilən iltihabi proses öz inkişafında bu və ya digər dərəcədə təzahür edən 3 mərhələdən keçir:
 - alterasiya — toxuma və hüceyrələrin zədələnməsi
 - eksudasiya — mayenin qan hüceyrələrinin damardan ətraf toxumalara keçməsi
 - proliferasiya — toxuma tamliğının bərpasına gətirib çıxaran hüceyrələrin bölünməsi və toxuma artımı.

İltihabın patogenezi

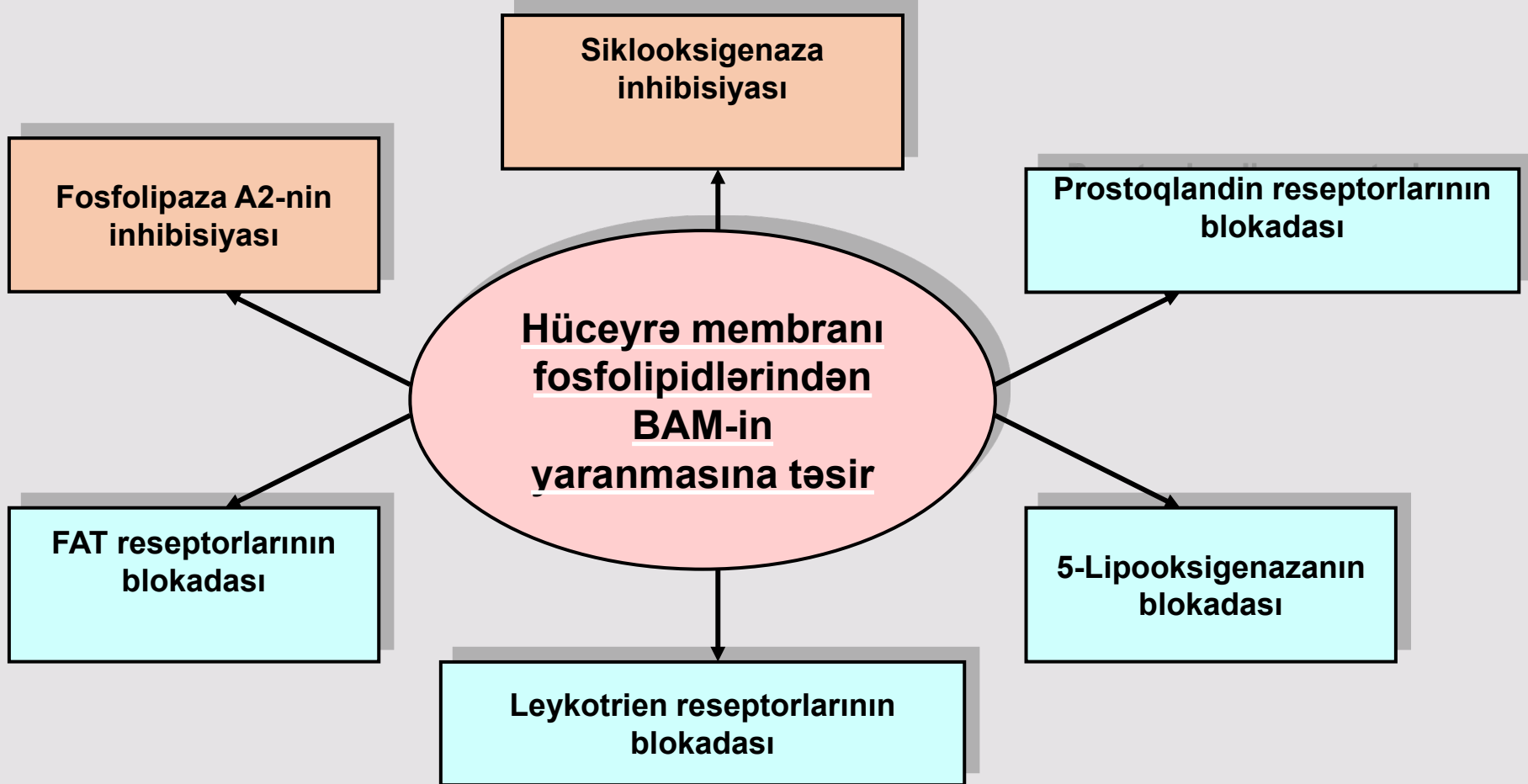


İltihabın əsas komponentləri

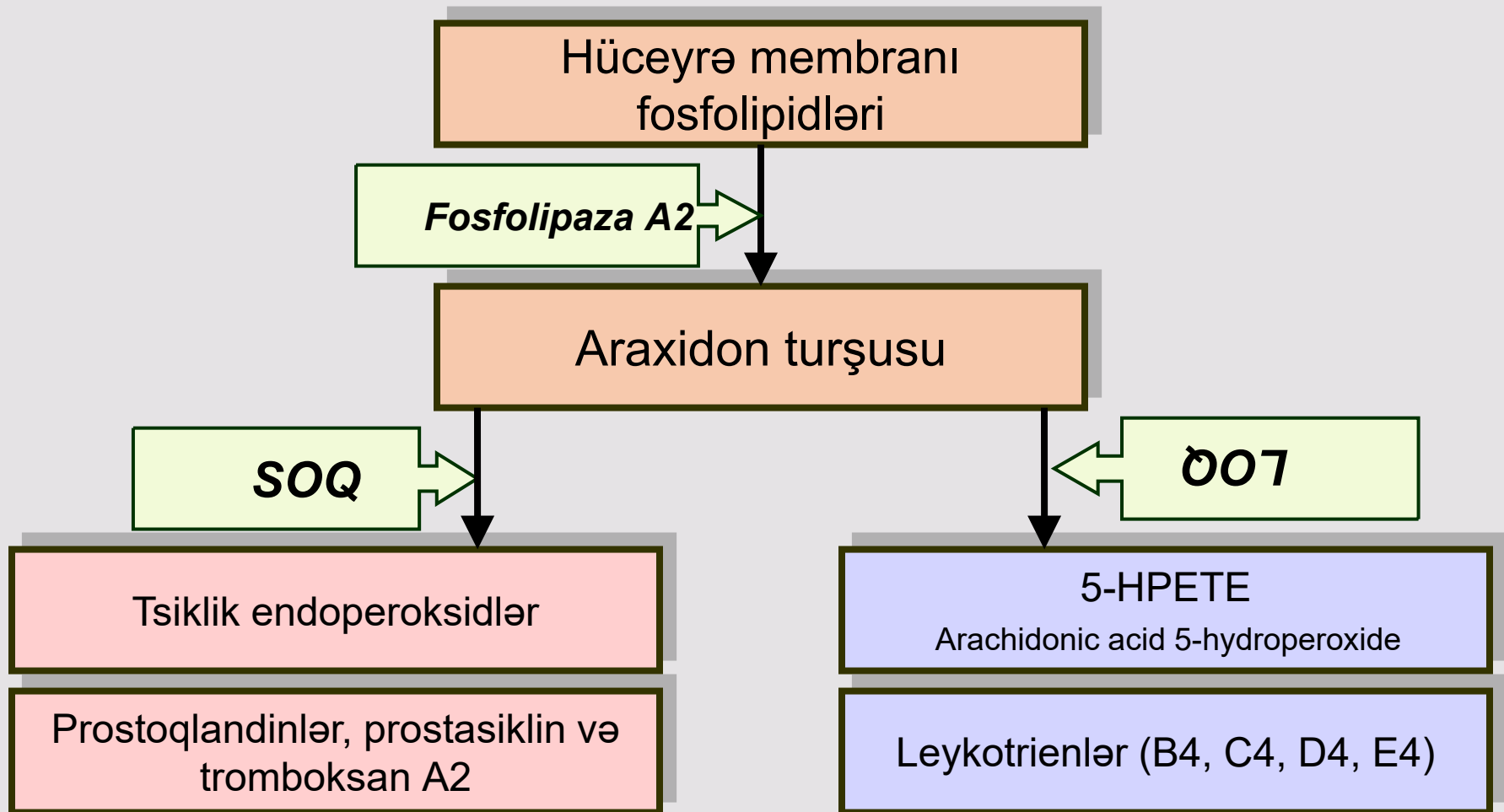
- Alterasiya
- Damar reaksiyası
- Eksudasiya
- Faqositoz
- Proliferasiya

Müxtəlif iltihabi proseslərin yaranması və saxlanması hüceyrə və humoral mənşəli BAM (bioloji aktiv maddələrin) hesabına (iltihab mediatorları) həyata keçirilir.

İltihabəleyhinə maddələrin əsas təsir istiqamətləri



Araxidon turşusu metabolizmi



İltihabəleyhinə vasitələrin təsnifatı

- **Qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlar (QSiƏP)**
- **Steroid iltihabəleyhinə preparatlar (qlükokortikoidlər)**
- **Ləng təsirli uzun müddətli antirevmatik preparatlar:**
malyariya əleyhinə, qızıl preparatları, antimetabolitlər, sitostatiklər

İltihabəleyhinə vasitələrin təsnifatı

İltihabəleyhinə maddələr

Steroid

- **Sistem təsir**
- **Yerli istifadə olunan**
 - *Flüsinalon asetonid*
 - *Flümetazon pivalat*

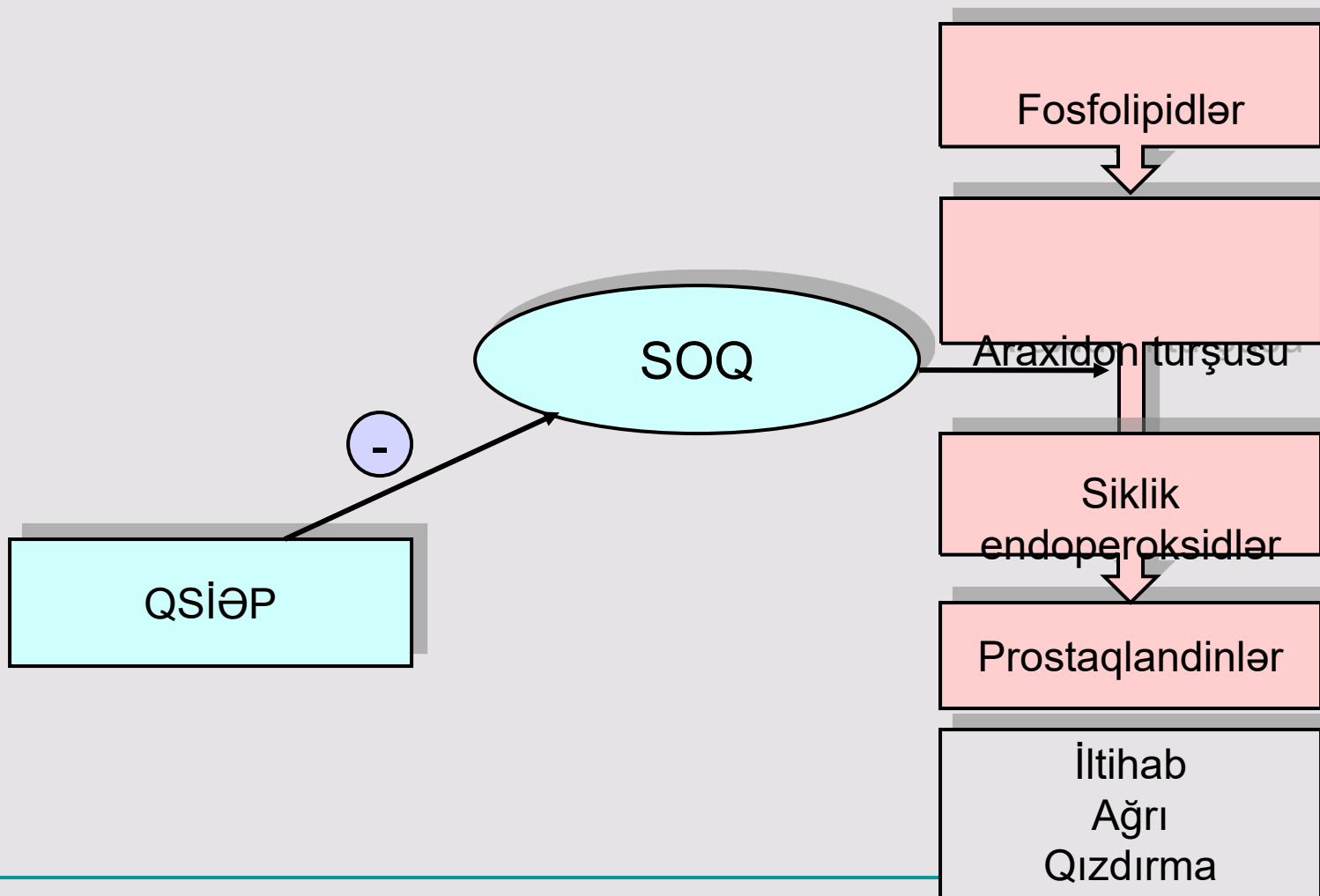
Qeyri-steroid

- **Qeyri-selektiv**
 - Salisil t-su törəmələri (*asetilsalisil t-su*)
 - İndolsirkə t-su törəmələri (*indometasin*)
 - Fenilsirkə t-su törəmələri (*diklofenak Na*)
 - Pirazolon törəmələri (*butadion*)
 - Antranil t-su törəmələri (*mefenam və flüfenam t-su*)
 - Fenilpropion t-su törəmələri (*ibuprofen*)
 - Naftilpropion t-su (*naproksen*)
 - Oksikamlar (*piroksikam*)
- **SOQ-2 selektivlər**
 - *Meloklsikam*
 - *Nimesulid*
 - *Etodol*
 - *Selekoksib*
 - *Pofekoksib*

QSiƏP

- Qeyri-steroid iltihab/əleyhinə preparatlar qrupu — ağrıkəsici, iltihabəleyhinə və qızdırmasalıcı effektlərə malik DV-dir. QSiƏP-nin əsas farmakoloji təsiri SOQ aktivliyini ləngitməsidir.

QSiƏP-nin prostaqlandin sintezinə təsiri



SOQ yarım tipləri

SOQ-un qeyri-selektiv inhibitorları (*AST törəmələri, indometasin, piroksikam, diklofenak Na, ibuprofen*)

SOQ1 –in selektiv inhibitorları (*AST t-su kiçik dozada*)

SOQ 1 *normal şəraitdə sintez olunur*

Trombositlərin aqreqasiyası, damar tonusu, böyrək funksiyası, gastroprotektor təsir

SOQ 2 (*iltihabla induksiya olunaraq hasil olunur*)

İltihab, ağrı, qızdırma

SOQ2 –nin selektiv inhibitorları (*selekoksib*)

QSiƏP-nin iltihab əleyhinə təsir mexanizmləri

- Alterasiya və eksudasiya:
 - SOQ aktivliyinin azalması
 - CPO ləngiməsi
 - Neytrofil və monositlərin xemotaksisinin ləngiməsi (selektinlərin ekspresiyasının ləngiməsi)
 - Qeyri-immun iltihab amillərinin ləngiməsi (Floqoqogen aminlər, kininlər, NO, AFK, komploment sistemi)
- Proliferasiya:
 - Fibroblastlarda oksidləşmə və fosforlaşma proseslərinin qarışması (enerji defisitinin yaranması), mukopolisaxaridlərin sintezinin azalmasına gətirib çıxarır
 - Proliferasiya və reparasiya proseslərinin pozulması

QSIƏP-nin farmakodinamik xüsusiyyətləri

- Hal-hazırda QSIƏP tibbin bütün sahələrinə, xüsusilə də revmatologiyada geniş işlədilir. QSIƏP revmatoid xəstəliklərin (revmatoid artrit, reaktiv sinovit, osteoartroz, ankiləedici spondilit) terapiyasında effektiv və vacib DV hesab edilir.
- Bəzi QSIƏP ağrıkəsici (iltihab komponentli müxtəlif xarakterli ağrılar) və qızdırmasalıcı (infeksion-iltihabi xəstəliklər zamanı qızdırma) məqsədilə tətbiq edilir.
- İltihab əleyhinə təsirin qeyri-selektiv, ağrıkəsici təsirin isə selektiv olması.
- Tənəffüs və öskürək mərkəzlərinə süstləşdirici təsir göstərməməsi, narkotik analgetiklərdən fərqli olaraq eyforiya, fiziki və psixi asılılıq verməməsi.

QSIƏP-nin farmakokinetik xüsusiyyətləri

- ❑ QSIƏP digər DV-ni zülallarla birləşmədən sıxışdırıb çıxarırlar (məs; metotreksat, qeyri-düz antikoagulyantlar, oral antidiabetik DV, antidepressantlar, barbituratlar)
- ❑ Qaraciyərin monooksigenazlarının blokadası ilə əlaqədar olaraq DV-nin biotransformasiyasının ləngiməsi, bu effekt dərhal yaranır.
- ❑ Oksidləşdirici fermentlərin induksiyası hesabına, qaraciyərdə metabolizmlərinin artması nəticəsində konsentrasiyasının azalması (butadion və diqoksin), bu təsir 2-3 həftədən sonra üzə çıxır.
- ❑ QSIƏP DV-nin böyrəklərlə ekskresiyasını ləngidir.
- ❑ Pg sintezinin tormozlanması ilgək diuretiklərinin natriuretik effektini azaldır.

Əks-göstərişlər

- MBS-nin xora xəstəliyi
 - Qaraciyər və böyrəyin funksiya pozğunluğu
 - Qanyaranma pozğunluğu
 - Bronxial astma
 - İndividual keçirilməməzlik
-

Bəzi QSIƏP barədə əlavə məlumatlar

- **Salisil t-su törəmələri** (aspirin, Na salisilat, salisilamid, dolobid)
 - Ümumi göstərişləri ilə bərabər ÜİX-də, trombəmələgəlmə yüksək riskli ürəyin qapaq qüsurlarında, damarların iltihabi xəstəliklərində tətbiq edilir (tromboflebit, arteriit).
 - **Əlavə təsirləri:** Dispepsik pozğunluq, ulserogen təsir, qaraciyər və böyrəyin zədələnməsi, allergik reaksiyalar, Layell sindromu, salisil piylənməsi, aspirin astması, hiperventilyasiya, hipokoaqulyasiya, dölə teratogen (qurd ağızlıq, dovşan dodaq) və mutagen təsir, podaqranın kəskinləşməsi, Reye sindromu, yenidoğulmuşlarda bilirubin ensefalopatiyası, qlükoza 6-fosfatdehidrogenaza çatızmazlığında hemoliz və KBÇ, analgetik nefropatiya sindromu.
 - **Əks-göstərişlər:** MBS-nin xora xəstəliyi, hiperasid qastrit, öncədən hipokoaqulyasiya, bronxial astma, 12 yaşa qədər uşaqlar, hamiləlik.

Bəzi QSIƏP barədə əlavə məlumatlar

- **İndolsirkə t-su törəmələri** (indometasin, sulindak, etodolak)
 - Bütün effektlərinin təzahürünə görə AST 200 dəfə keçir. Revmatik xəstəliklərdə, podaqrada, perikardit, plevrit, tromboflebitdə istifadə edilir.
 - Çox toksikdir. Ulserogen təsiri qabarıqdır, görmənin pozulması, psixi pozğunluq, qanyaranmanın ləngiməsi. Fetotoksik effekt (Botal axacağın vaxtından əvvəl bağlanması) MBS-nin xora xəstəlikləri, psixi pozğunluq, epilepsiya, parkinsonizm zamanı **əks-göstərişdir**.
- **Fenilsirkə t-u törəmələri** (diklofenak, aseklofenak, tolmetin)
 - Güclü iltihabəleyhinə təsirə malikdir (AST, butadion, ibuprofendən üstündür, indometasindən geri qalır). Əlavə təsirləri nadirəndir. Təsir genişliyi əhəmiyyətlidir.

Bəzi QSIƏP barədə əlavə məlumatlar

- **Fenilpropion t-su törəmələri (İbuprofen)**
 - Bütün effektlərinə görə diklofenakdan geri qalır, təsir genişliyi əhəmiyyətli, oynaqalarda iltihabi proseslər destruktiv proseslərdən çox olan hallarda effektivdir, əlavə təsirli daha azdır. Uşaqlarda antipiretik kimi işlədilir.
- **Naftilpropion t-su törəmələri (Naproksen)**
 - İltihabəleyhinə effektinə görə diklofenakdan geri qalır, toksik ambliopiya yaradır, güclü analgetik təsire malikdir. Yaxşı keçirilir.
- **Antranil t-su törəmələri (mefenam, tolfenam, meklofenam, flüfenam)**
 - Farmakoloji effektinə görə salisil t-su törəmələrinə oxşardır. Dispeptik pozğunluqlar az rast gəlinir.

Bəzi QSIƏP barədə əlavə məlumatlar

- **Nimesilud, Nabumeton**
 - Əlavə təsirləri selektivliyi nəticəsində nadirdir. Antioksidant aktivliyə malikdir.
- **Koksiblər (Selekoksib, Rofekoksib)**
 - Nəzərəçarpan iltihabəleyhinə təsir. Trombosit aqreqasiyasına təsir etmir. Ulserogen təsiri zəifdir. Nefrotoksik təsirə malikdir.
- **Oksikamlar (Piroksikam, tenoksikam)**
 - Nəzərəçarpan iltihabəleyhinə təsir, zəif analgetik və hərarətsalıcı effekt, aşağı toksiklik. Dispepsiya, başgicəllənmə yarada bilər.

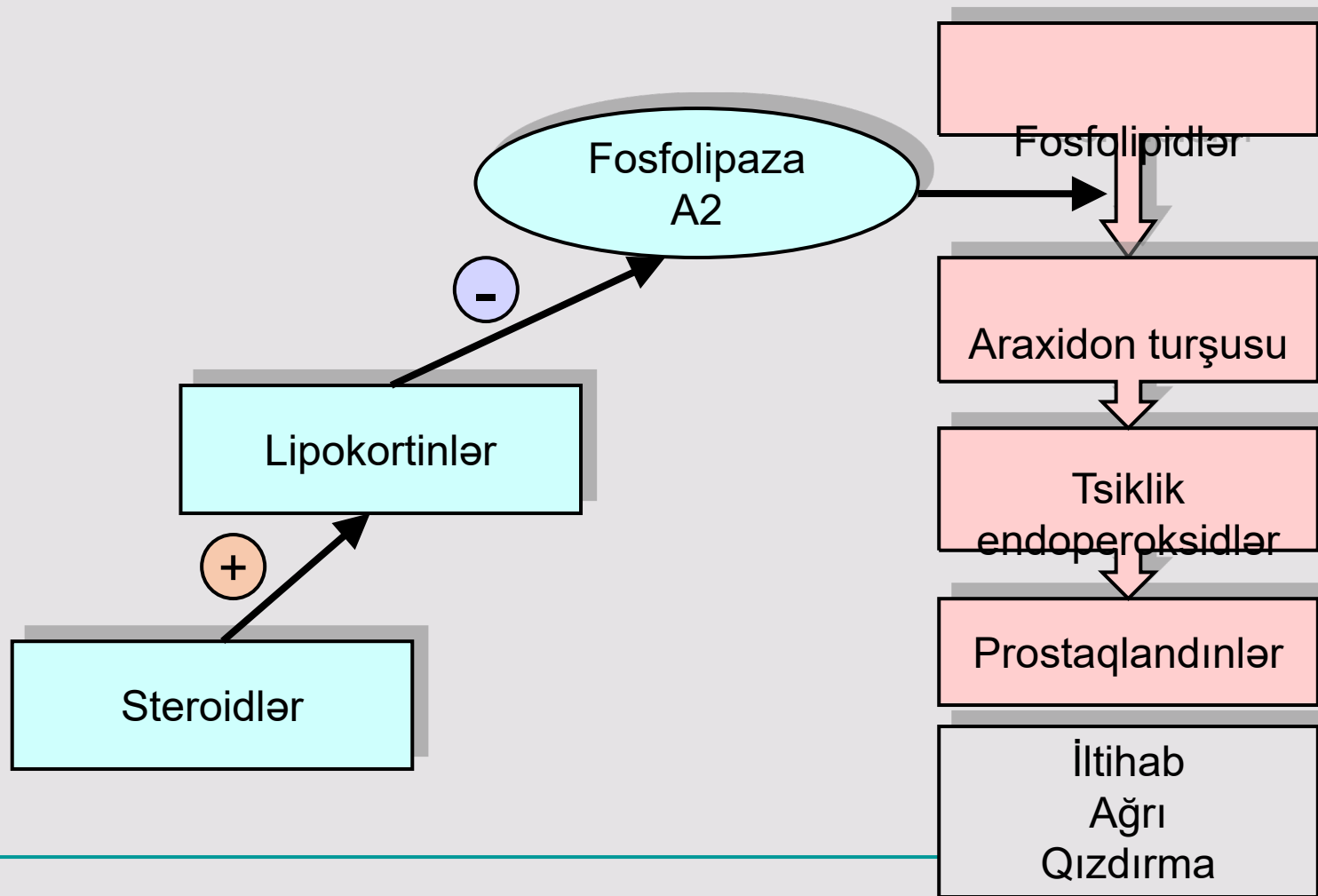
Bəzi QSIƏP-lərin təsir müddəti

Preparat	Təsir müddəti, s
AST	4-6
Diklofenak	8-12
İbuprofen	6-8
İndometasin	6-12
Meloksikam	24
Naproksen	12
Nimesulid	12
Piroksikam	24
Selekoksib	12-24

Steroid iltihabəleyhinə maddələr

- Böyrəküstü vəzin qabıq maddəsinin hormonunun preparatları – təbii və sintetik qlükokortikoidlər.
İltihabəleyhinə effekt mövcud DV-nin qeyri-spesifik təsirləri ilə əlaqədardır.
-

Steroid iltihabəleyhinə DV-nin prostaqlandin sintezinə təsiri



Steroid DV-nin iltihabəleyhinə mexanizmi

■ **Alterasiya və eksudasiya:**

- Prostaqlandin və leykotrien sintezini ləngidir (fosfolipaza A2, ÇOQ2 sintezinin azalması)
- Xemotaksis və neytrofillərin, monositlərin adheziyasının ləngiməsi (inteqrinlərin ekspressiyasının azalması)
- Yüksək dərəcədə iltihabın immun amillərini ləngidir (IL1,3,6,8, ФНО, ГМ KCM, INF)
- Az dərəcədə iltihabın qeyri-immun amillərini ləngidir Floqogen aminlər, kininlər, NO, AFK, komplement sistemi)

■ **Proliferasiya:**

- Monositlərin endotelə adheziyasını, eyni zamanda monositlərin toxumaya miqrasiyasını ləngidir.
- Toxumaların limfositə infiltrasiyasını azaldır
- Makrofaqların, limfositlərin, fibroblastların kooperasiyasını ləngidir
- Fibroblastların proliferasiyasını ləngidir
- Kollagen sintezini ləngidir.

Steroid DV-nin digər təsirləri

- Zülal mübadiləsinə təsiri:** anabolizmi ləngidir, katabolizmi sürətləndirir;
- Karbohidrat mübadiləsinə təsiri:** kb reabsorbsiyasını artırır, əzələlərdə qlikogenin sintezini ləngidir, qaraciyərdə qlikogenoliz və qlikoneogenez proseslərini stimule edir;
- Yağ mübadiləsinə təsiri:** piy toxumasında lipolizi sürətləndirir, piyin qeyri-bərabər (yuxarı hissələrdə) toplanmasına səbəb olur;
- Su-duz mübadiləsinə təsiri:** orqanizmdə Na və suyu ləngidir, sidikdə K və Ca-un xaric olmasını artırır, osteoporozu sürətləndirir;
- Allergiya əleyhinə təsir:** fosfodiesterazanı blokada edir, mediator sintezini azaldır, mononuklearların reseptorunu blokada edərək antigenlə birləşməsinin qarşısını alır. İmmunosupressiv təsir, B-Lf-in T Xelperlə birləşməsinin tormozlanması, antitellər sintezinin azalması;
- Antişok təsir:** adrenoreseptor sayının artması, NA neyronal zəbt olunmasının pozulması, RAAS sisteminin aktivləşməsi, SQH-nin artması, ürəyin nasos funksiyasının artması.

Steroid DV-nin tətbiqinə göstəriş

- Qlükokrtikoidlər — müxtəlif revmatoloji xəstəliklərin müalicəsində effektiv dərmanlardan biridir:
 - Revmatoid artrit
 - Birləşdirici toxumanın diffuz xəstəlikləri (SQE, Şeqrens-mu)
 - Sistem sklerodermiya
 - Seroneqativ spondilartropatiya
 - Sistem vaskulit
 - Revmatik polimialgiya
 - Kəskin podaqrik artrit (QSIƏP və kolxisinə əks-göstəriş olduqda)

Əsas əlavə təsirləri və əks-göstəriş

Əlavə təsirləri:

- Yatrogen İtsenko-Kuşinq sindromu
- Dəri və əzələ atrofiyası
- MBS-nin kəskin steroid xorası
- Steroid şəkərli diabet
- Ödemlər
- AT-nin yüksəlməsi
- Sümük sınıqlarına meyillik
- İmmunitetin ləngiməsi
- Böyrəküstü vəz atrofiyası
- Uşaqlarda: inkişafın pozulması

Əks göstərişlər

- Mədə və 12 b.b. xora xəstəliyi
- Şəkərli diabet
- Hipertoniya xəstəliyi
- İtsenko-Kuşinq sindromu
- Ürək çatışmazlığı
- Kəskin infeksiyon xəstəliklər

Bəzi steroid DV-nin müqayisəsi

Preparat	Effektiv doza (mq)	İltihabəleyhinə aktivlik	Na-saxlayıcı effekt	Hipotalamo-hipofizar-böyrəküstü vəz sistemin ləngiməsi
Hidrokortizon	20	1	1	+
Prednisolon	5	4	0,2	+
Triamsinolon	4	5	0	++
Deksametazon	0,75	30	0	+++

Puls terapiya üçün göstəriş

- Nefritin ağır formaları, QQE, RA, dermato/polimiozit, sistem vaskulit, Şeqren sindromu
 - Metilprednizolon (Metipred) 500-1000 mq/gün 3-5 gün v\dax damcı ilə
 - Metilprednizolon (Metipred) 500-1000 mq/gün + siklofosfan 600 mq (1-ci və ya 3-cü gün)
-

Bazis İltihab Əleyhinə Preparatlar

- ✓ Metotreksat
- ✓ Leflunomid
- ✓ Sulfasalazin
- Aminoxinolon törəmləri
- D-penisillin amin
- Siklosporin A
- Sitostatik preparatlar:
 - Alkiləedici agentlər (siklofosfamid, xlorambutil),
 - Purin analoqları (azatioprin),
 - Fol t-su antaqonisti (metotreksat).

Normal insan immunoqlobulini

I sıra iltihabəleyhinə DV

▣ **METOTREKSAT** daxilə və ya əz/dax 7,5 mq-25 mq həftədə Fol t-su 1m mq/gün □

LEFLUNOMİD (Arava) 100 mq 3 gün ərzində, sonradan 20 mq/gün. □

SULFASAFAZİN 0,5 q /gün daxilə tədricən dozanı artırmaqla 2 q /gün 2 dəfəyə y/s

II sıra iltihabəleyhinə DV

- **Hidroksixloroxin (plakvenil)** daxilə 400 mq/gün 2 dəfə
- **Qızıl duzları (tauredon)** əz/dax 10 mq, sonradan 25 mq Saxlayıcı doza 50 mq/həftədə, 1000 mq-a qədər, sonradan 50 mq 2-4 həftədə
- **Siklosporin A (Sandimmun)** 5,0 mq/kq/gün dozadan az
- **Azatioprin (Imuran)** daxilə 50-100 mq/gün, maksimal icazə verilən doza 2,5 mq/kq/gün
- **Siklofosfamid** daxilə 50-100 mq/gün, maksimal 2,5 mq/kq/gün

GEN injenerliyi preparatları

- **TNF-alfa** (hüceyrə apaptozunu induksiya edərək qranuloma formalaşmasında rol oynayan sitokindir) **qarşı monoklonal antitellər** (infliksımab (Remıkeyd), adalimumab (Humira), etanercept(Enbrel))
- **İnterleykinlərə qarşı antitellər** – İL-1(Anakinra), İL-6 (toçilizumab), İL-10 və s
- **T –limfositlərə qarşı Monoklonal antitellər (MAT)** (Abatacept)
- **B-limfositlərə qarşı MAT (SD20)** – Rituksımab (Mabtera)

«RA müalicəsinin gecikdirilməsi proqnozu dürüst olaraq pisləşdirir»

Diqqətinizə görə minnətdaram

