

Нестероидные противовоспалительные препараты.



**ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ ГТПБИКФ
К.М.Н. КРАСНОВА Н.М.**



Некоторые исторические сведения о создании НПВС



460-377 гг до н.э	ГИППОКРАТ рекомендовал сок коры ивы для уменьшения болей при родах.
1763	Р. СТОУН (английский ученый) – первое клиническое испытание экстракта коры ивы для лечения лихорадки
1828	БУХНЕР (профессор Мюнхенского Университета) – получил салицин из коры ивового дерева.
1838	ПИРИА (итальянский ученый) - выделил салициловую кислоту из салицина.
1869	ФЕЛИКС ХОФФМАН синтезировал ацетилсалициловую кислоту в лаборатории немецкий фармацевтической компании "Bayer"
1874	Внедрение в клиническую практику натрия салицилата
1899	Внедрение в клиническую практику ацетилсалициловой кислоты
1969-1974	Внедрение в клиническую практику ибупрофена, кетопрофена, диклофенака

Воспаление



- это комплексный, местный и общий патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение или действие патогенного раздражителя и проявляющийся в реакциях, направленных на устранение продуктов повреждения, а если возможно, то и агентов (раздражителей), а также приводящий к максимальному для данных условий восстановлению в зоне повреждения.
- Любое воспаление в своём развитии проходит обязательно через 3 стадии, выраженные в той или иной степени:
 - альтерацию — повреждение клеток и тканей
 - экссудацию — выход жидкости и клеток крови из сосудов в ткани
 - пролиферацию — размножение клеток и разрастание ткани, в результате чего и происходит восстановление целостности ткани

Патогенез воспаления



Классификация противовоспалительных средств

Противовоспалительные средства

Стероидные

• Системного действия

- Гидрокортизон
- Преднизолон
- Триамцинолон
- Дексаметазон

• Применяемые местно

- Флуоцинолон ацетонид
- Флуметазона пивалат

Нестероидные

○ ЦОГ-неселективные

- Производные салициловой к-ты (кислота ацетилсалициловая)
- Производные пиразолона (бутадион)
- Производные антралиновой кислоты (к-та мефенамовая и флефенамовая)
- Производные индолуксусной кислоты (индометацин)
- Производные фенилуксусной кислоты (диклофенак натрий)
- Производные фенилпропионовой кислоты (ибупрофен)
- Производные нафтилпропионовой к-ты (напроксен)
- Оксикамы (пироксикам)

○ ЦОГ-1 селективные

- Кислота ацетилсалициловая

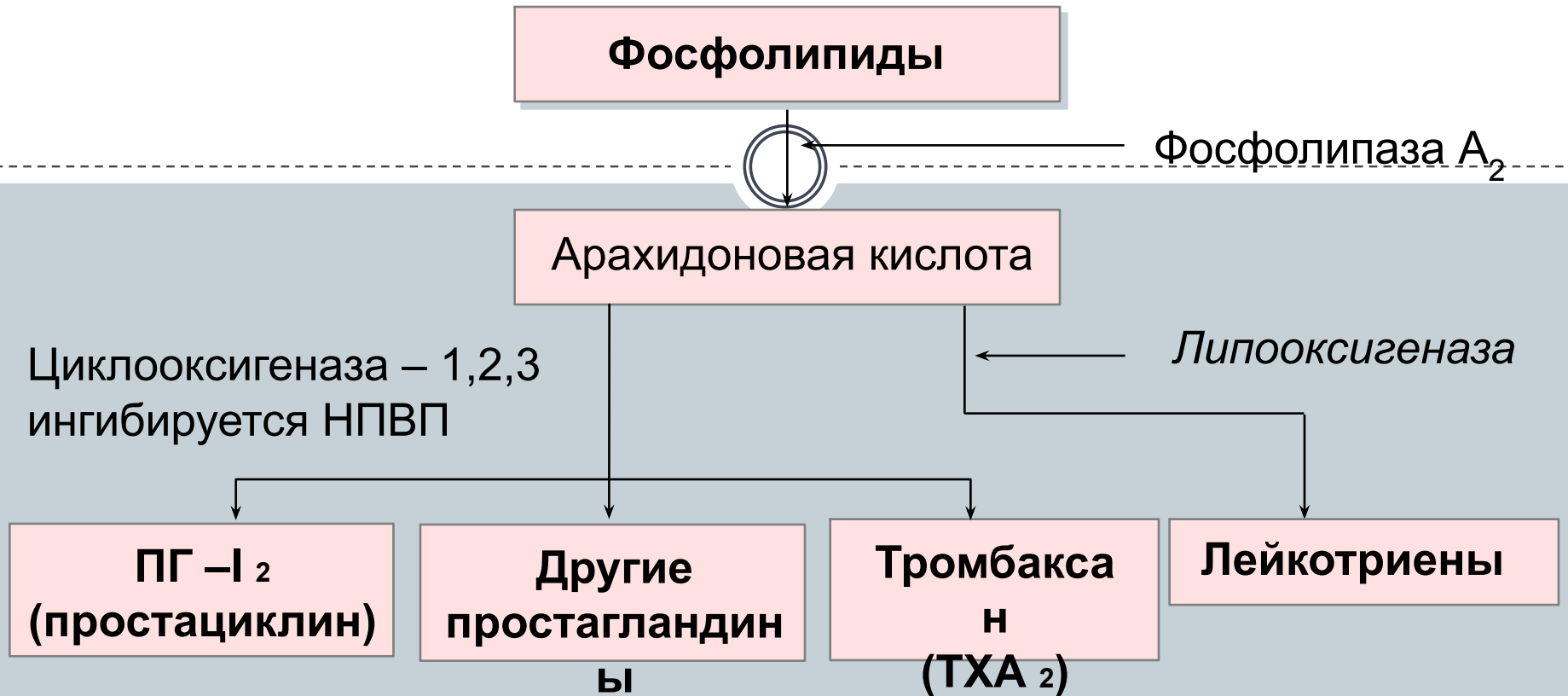
○ ЦОГ-2 преимущественные

- Мелоксикам
- Нимесулид
- Набуметон
- Этодолак

○ ЦОГ-2 селективные

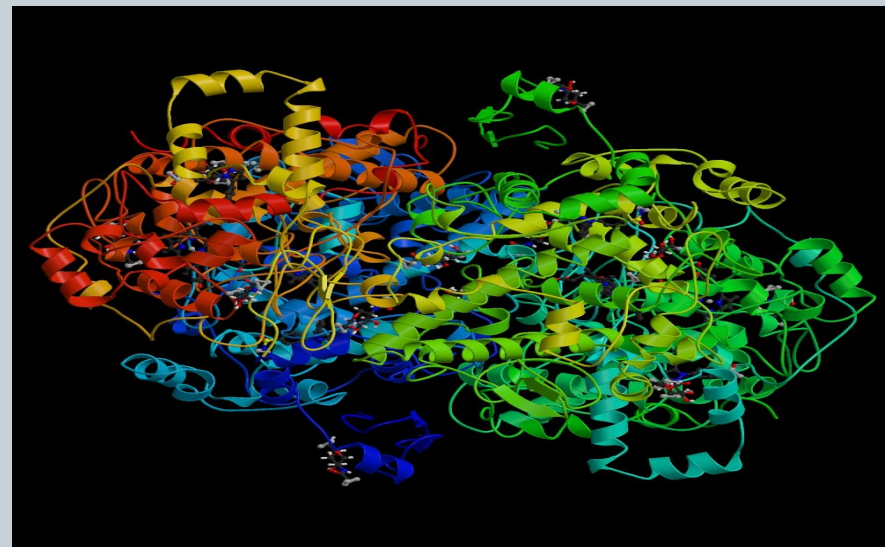
- Целекоксиб
- Рофекоксиб

Основные пути метаболизма арахидоновой кислоты



Основной механизм, определяющий эффективность и токсичность НПВП связан с подавлением активности фермента **циклооксигеназы (ЦОГ)** – фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины

ЦОГ



ПОДТИПЫ ЦИКЛОКСИГЕНАЗЫ

ЦОГ 1

*(продуцируется
в нормальных
условиях во
многих тканях)*

Регулирует синтез гомеостатических и цитопротективных ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, эндотелии, тромбоцитах, канальцах почек и т.д

ЦОГ 2

*(продукция в
значительной
части
индуцируется
воспалением)*

Катализирует синтез ПГ, ведущих к развитию воспаления (боль, гипертермия, отек и т.д)

ЦОГ 3

*(является
ферментом
нервной
системы)*

Участвует в регуляции температуры тела, влияя на синтез ПГ в гипоталамусе

Биологическая активность простагландинов

а) являются **медиаторами воспалительной реакции**: они накапливаются в очаге воспаления и вызывают локальное расширение сосудов, отёк, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E2 и ПГ-I2);



б) **сенситизируют рецепторы** к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог чувствительности;

в) **повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции** к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и др.), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом ПГ-E2);

Биологическая активность простагландинов



- Г) **играют важную физиологическую роль в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта** (увеличение секреции слизи и щёлочи; сохранение целостности эндотелиальных клеток внутри микрососудов слизистой оболочки, способствующее поддержанию кровотока в слизистой; сохранение целостности гранулоцитов и, таким образом, сохранение структурной целостности слизистой оболочки);
- д) **вливают на функцию почек**: вызывают вазодилатацию, поддерживают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, повышают высвобождение ренина, выделение натрия и воды, участвуют в гомеостазе калия.
- е) **повышают агрегационную активность тромбоцитов и др.**

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП

- По химической структуре
- По механизму действия
- По силе противовоспалительного действия
- По продолжительности действия
- По способу применения

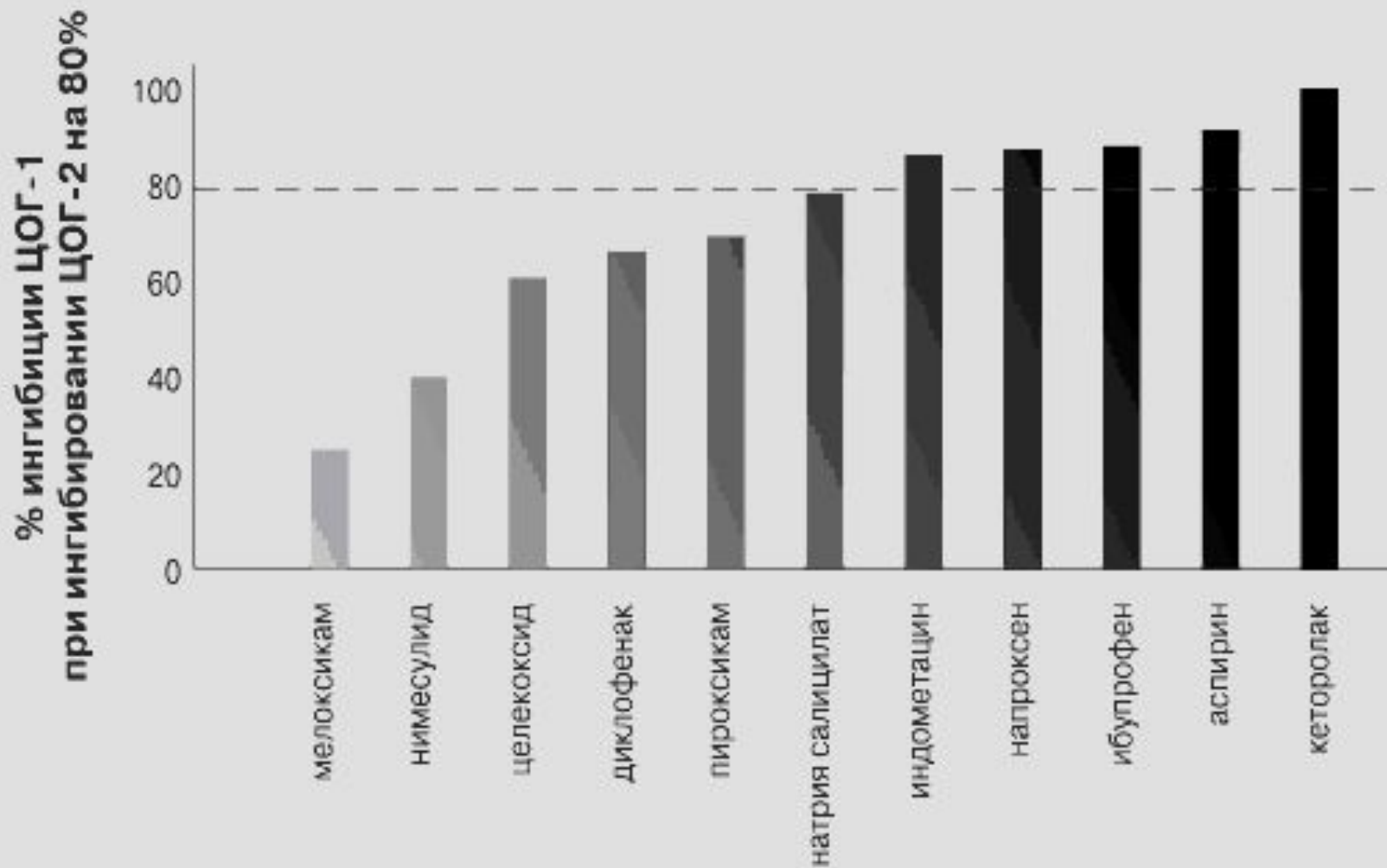


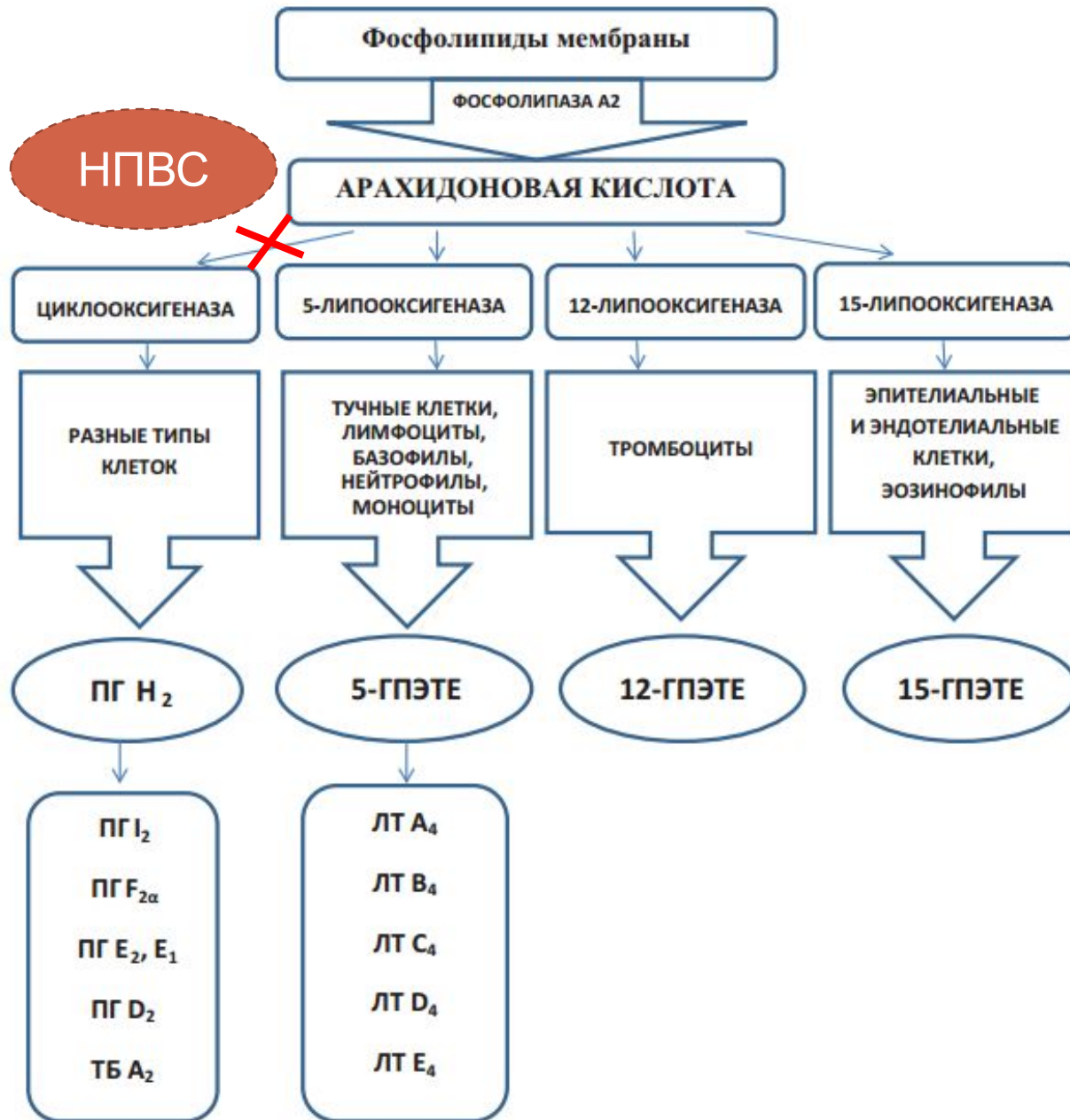
Классификация НПВП по селективности в отношении различных форм ЦОГ



Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (100-200мг)
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Большинство НПВП (ацетилсалициловая кислота 1-3г, Диклофенак, Ибупрофен, Кетопрофен, Напроксен и др.)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Лорноксикам, Мелоксикам, Нимесулид
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб Эторикоксиб Рофекоксиб* (с 2004 применение и производство прекращено)
Ингибиторы ЦОГ-3	Ацетаминофен Метамизол натрия

Избирательность действия НПВС





По механизму взаимодействия с ЦОГ выделяют 3 группы НПВС:



1. Препараты, вызывающие медленное и обратимое конкурентное торможение фермента: индометацин, диклофенак.
2. Препараты, вызывающие медленное и необратимое ингибирование фермента: салицилаты.
3. Препараты, вызывающие быстрое обратимое и конкурентное торможение фермента: ибупрофен, напроксен, фенилбутазон.

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ НПВП НА ОРГАНИЗМ

Терапевтические (лечебные)

- Противовоспалительное;
- Анальгезирующее;
- Жаропонижающее.

Нежелательные (побочные)

- Ульцерогенное;
- Гепатотоксическое;
- Нефротоксическое
- Кардиотоксическое и др.

Терапевтические / нежелательные

- Антиагрегантное;
- Токолитическое;
- Иммунодепрессивное.

Фармакокинетика НПВП



- При пероральном приеме НПВП абсорбируются в верхних отделах кишечника, биодоступность 80–90% и более
- Большинство НПВП хорошо проникает в полость суставов (синовиальную жидкость), в ЦНС (липофильные), через плацентарный барьер.
- Большинство НПВП связываются с белками плазмы более чем на 90-98%, при этом конкурентно вытесняют из связи с альбуминами тироксин, билирубин, мочевую кислоту, антибиотики пенициллинового ряда и др ЛС.
- Гипоальбуминемия ведет к увеличению сывороточной концентрации НПВП и увеличению их токсичности
- Максимальные концентрации в крови создаются в среднем через 1 - 3 часа.

Фармакокинетика НПВП



- Период полувыведения колеблется у разных препаратов от 1 часа до 24 и более часов.
- НПВП метаболизируются в печени, в подавляющем большинстве случаев микросомальными монооксигеназами
- Метаболиты и остаточные количества препарата в неизменной форме выводятся почками с мочой и в меньшей степени – печенью с желчью.

Фармакокинетика

Препарат	$T_{1/2}$ (час)	Связывание с белком (%)	Биотрансформация	Экскреция (%)
АСК	0,2	80	Гидролиз в ЖКТ, печени и крови до салицилатов, затем – в печени	С мочой
Диклофенак	1-2	99	В печени – 50 при первом прохождении	С мочой –40-65, с калом -35
Ибупрофен	2	99	В печени	С мочой
Индометацин	6-12	90	В печени	С мочой –60
Кетопрофен	1-35	94	В печени	С мочой-80
Кеторолак	2-8	99	В печени	С мочой
Милоксикам	22	>99	В печени	С мочой –20, с калом –20
Напроксен	12-15	99	В печени	С мочой –95
Нимесулид	2-3	До 99	В печени	С мочой -70

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВП

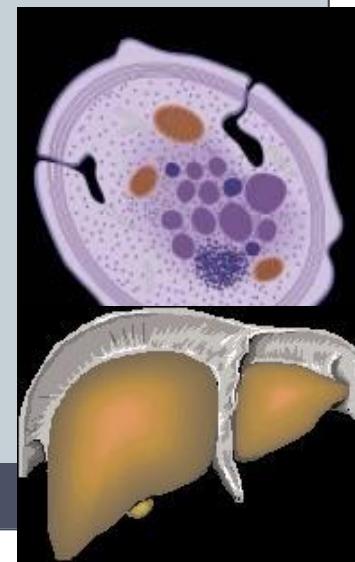
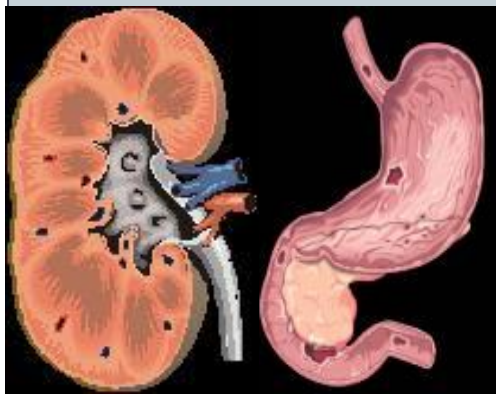
Побочные эффекты, являющиеся непосредственным продолжением фармакодинамического действия (предсказуемые, зависимые от дозы и длительности применения)

оповреждение ЖКТ;
оповреждение почек;
овлияние на сосуды, сердце.

Токсические побочные эффекты –
результат прямого
токсического действия

о гематотоксичность;
о гепатотоксичность;
о влияние на функции ЦНС

Аллергические
побочные эффекты



Побочный эффект	Частота, %	Комментарий
Желудочно-кишечные: субъективные симптомы со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, чувство тяжести, гастралгии	10–40	Наиболее частая причина прерывания лечения в первые месяцы терапии. Плохо коррелируют с истинной тяжестью поражения ЖКТ: примерно у 50% больных с желудочными и кровотечениями, связанными с приемом НПВП, субъективные жалобы отсутствуют
поражение СО ЖКТ: геморрагии, эрозии, язвы (НПВП-гастропатия)	15–30	Клиническое значение «эндоскопических» язв до конца неясно. Преимущественная локализация – желудок
тяжелые осложнения*: прободение перфорация кровотечение	0,5–3 (пациента/ год)	Частота существенно различается в зависимости от наличия факторов риска
Поражение тонкой и толстой кишки	1–5	Возможная причина анемии
Поражение печени: бессимптомное повышение печеночных ферментов клинически выраженная патология, в том числе острая печеночная недостаточность	1–5 ~0,01	Клиническое значение умеренного повышения печеночных ферментов неясно Описано для всех НПВП, однако чаще возникает на фоне приема сулиндака, диклофенака, ибупрофена и нимесулида
Поражение пищевода	1–3	
Почечные: бессимптомное снижение клубочковой фильтрации сосудистый некроз интерстициальный нефрит	1–5 <1 <1	Характерно для всех НПВП, включая сНПВП
Сердечно-сосудистые: риск тромбозов декомпенсация сердечной недостаточности повышение АД	1–5	Характерно для всех НПВП
Неврологические: головные боли асептический менингит	1–5 <1 <0,01	Наиболее часто при приеме индометацина Характерно для ибупрофена, кетопрофена, напроксена
Кожные: зуд, кожная сыпь	<1	
Гематологические: агранулоцитоз	<1	Наиболее часто при приеме метамизола и фенилбутазона, очень редко – индометацина
Гиперчувствительность	<1	Бронхиальная астма, крапивница, пневмонит (наиболее часто при использовании ацетилсалициловой кислоты)
Другие: ототоксичность бесплодие у женщин стоматит, сиалоденит, кардит, васкулит, панкреатит сульфонамидная аллергия	<1 <1 <1 <1	Наиболее часто при приеме ацетилсалициловой кислоты Наиболее часто при приеме фенилбутазона
бронхоспазм острая задержка мочи	<1 ?	При приеме целекоксиба (назначение препарата противопоказано) и, возможно, нимесулида При приеме сНПВП реже, чем НПВП 2-кратное увеличение риска у мужчин

Основные противопоказания к применению

НПВП



- Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения.
- Выраженные нарушения функции печени и почек.
- Цитопении.
- Беременность, кормление грудью.
- Индивидуальная непереносимость.
- Детский возраст (определенные НПВП)
- Осторожно следует назначать НПВП больным бронхиальной астмой, а также больным с любыми побочными реакциями на НПВП в анамнезе.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НПВП У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА



- Лица пожилого и старческого возраста, являются основной группой «потребителей» НПВП – **40%**.
- Страдают разнообразными сопутствующими заболеваниями (полиморбидность) и поэтому принимают множество препаратов (полипрагмазия) которые могут увеличивать риск побочных эффектов НПВП (прямые и не прямые антикоагулянты, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикоиды, метотрексат, циклоспорин А и многие другие).
- Высокий риск развития побочных эффектов – ЖКТ, кардиоваскулярные
- При назначении НПВП, низких доз аспирина абсолютно показана гастропротективная терапия!!!! ИПП.

Should Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) be Prescribed to the Older Adult?

Drugs Aging 2010; 27 (10): 775-789
1170-229X/10/0010-0775/\$49.95/0

Robert L. Barkin,^{1,2} Mihail Beckerman,³ Steven L. Blum,³ Frank M. Clark,⁴ Eun-Kyu Koh⁴
and Dickson S. Witt³

Основные виды взаимодействия НПВС

НПВП	Препарат взаимодействия	Вид взаимодействия (механизм)	Результат взаимодействия
Все НПВП, особенно индометацин	Калийсберегающие диуретики; Ко-тримоксазол	Фармакодинамическое: повышение уровня ионов калия крови (суммация эффектов)	Развитие тяжелой гиперкалиемии.
Все НПВП	Непрямые антикоагулянты	Фармакокинетическое: конкуренция за связь с белком - вытеснение антикоагулянтов Фармакодинамическое: суммация антикоагулянтного, антиагрегантного и ulcerогенного эффектов НПВП.	Повышение концентрации в крови свободных антикоагулянтов - повышение их эффекта - увеличение риска кровотечений. Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений.

НПВП	Препарат взаимодействия	Вид взаимодействия (механизм)	Результат взаимодействия
Все НПВП, особенно индометацин, фенилбутазон	Диуретики, Ингибиторы АПФ, Вазодилататоры Бета-блокаторы	Фармакодинамическое: подавление НПВП физиологических эффектов простагландинов	Уменьшение натрийуретического, диуретического эффектов диуретиков; Уменьшение гипотензивного эффекта препаратов.
Все НПВП, особенно салицилаты	Метотрексат (большие дозы - химиотерапевтические). Взаимодействия не происходит с метотрексатом в “ревматологических” дозах	Фармакокинетическое: снижение почечного клиренса метотрексата, вытеснение метотрексата из связи с белком крови	Повышение концентрации в крови метотрексата и повышение его токсичности (использовать НПВП только между циклами химиотерапии)
Все НПВП, кроме нимесулида	Дигоксин	Фармакокинетическое: торможение почечной экскреции дигоксина (проявляется при нарушенной функции почек, у пожилых, детей)	Повышение концентрации дигоксина в крови, развитие токсических эффектов.
Все НПВП	Антибиотики - аминогликозиды	Фармакокинетическое: НПВП подавляют почечную экскрецию аминогликозидов	Повышение концентрации аминогликозидов в крови, повышение их токсичности