

# **Противовоспалительные средства**

**Тюменская медицинская академия  
Кафедра клинической фармакологии  
К.м.н., доцент И.М.Вешкурцева**

# Основные группы средств для лечения ревматических заболеваний

- **Нестероидные ПВС**
- **Глюкокортикостероиды**
- **Базисные (модифицирующие болезнь)**
- **Цитостатики**
- **Биологические препараты**

# НПВС

- **> 3 тыс.лет до н.э. – папирусы: листья мирты на живот и спину**
- **Гиппократ: сок коры ивы – боли в родах и лихорадка**
- **Цельс (1 век до н.э. – экстракт коры ивы – при воспалении)**
- **1828 г. – Джон Бюхнер выделил из коры ивы кристаллы салицилатов**
- **1877 г. – Герман Си – салицилаты при РА**

# НПВС широко применяются для устранения воспаления и боли



- Более 30 млн. людей принимают НПВП каждый день
- Каждый год выписываются более 500 млн. рецептов
- Более 20% людей старше  $\geq 65$  лет регулярно принимают НПВП
- Рост применения НПВП связан с:
  - доступностью безрецептурных препаратов
  - применением АСК для профилактики тромбозов
  - взрослением населения планеты

# Механизм действия НПВП



Арахидоновая кислота

ЦОГ-1  
конституциональная

ЦОГ-2  
регулируемая

ЦОГ-3 в  
ЦНС

НПВС

Простагландины

Боль

t°

Простагландины

Простагландины

Гомеостатическая  
функция  
ЖКТ  
почки  
тромбоциты  
эндотелий

Воспаление

ЦНС: боль

Кишечный иммунитет

# Механизм действия НПВП



# Нестероидные противовоспалительные средства

1. Снижение выработки ПГ за счет подавления активности ЦОГ:

- ЦОГ-1 – развитие ПЭ
- ЦОГ-2 – п/воспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действие.

2. Подавление функции нейтрофилов



# Классификация НПВС

1. Неселективные НПВС – диклофенак, АСК ибупрофен, кеторолак, кетопрофен
2. Селективные:
  - ЦОГ-1 – малые дозы АСК;
  - ЦОГ-2 – Мелоксикам, нимесулид, коксибы;
  - ЦОГ-3 – Парацетамол (ацетаминофен), метамизол (анальгин)



# Показания к назначению НПВС -1

- Острый и хронический артриты
  - Подагра, псевдоподагра
  - Обострение хрон.заболеваний суставов:
    - РА,
    - остеоартроз,
    - спондилоартриты

## Показания к назначению НПВС -2

- Острая и хрон. боль различной природы
  - Боли в нижней части спины, дисменорея
  - Мигрень
  - Травмы суставов и мягких тканей
  - Почечная колика;
  - Пред- и послеоперационные боли  
(<потребности в наркотических анальгетиках).
  - Лихорадка любого генеза

# Показания к назначению НПВС -3

- Дополнительные показания для НПВС
  - Плеврит, перикардит,
  - Узловая эритема
  - Поликистоз легких,
  - Полипоз толстого кишечника
  - Болезнь Альцгеймера (ЦОГ<sub>2</sub> – воспаление, активация глиальных клеток)

# Сравнительная характеристика НПВС

1. Болеутоляющий эффект: Кеторолак >

кетопрофен = лорноксикам > диклофенак = метамизол  
> ибупрофен = нимесулид > парацетамол > АСК

2. П/вовоспалительный эффект (к 2-3 нед. терапии):

Диклофенак > Кетопрофен = Ибупрофен =  
нимесулид = мелоксикам = лорноксикам > АСК; нет  
у парацетамола и метамизола

3. Жаропонижающий эффект:

Диклофенак > АСК = ибупрофен = парацетамол

# К фармакодинамике НПВС

- Индивидуальная чувствительность
- Вначале – 1/2 от полной дозы
- Стандартных доз не превышать
- Как правило, не сочетать между собой
- Подбор рационального времени введения
- Судить об эффективности – после 2 недель оптимальных доз
- Контроль побочных эффектов

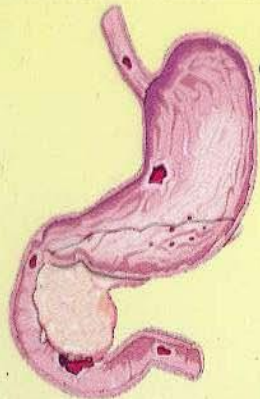
**Гиппократ:**

**«Все есть  
лекарство, все  
есть яд»**



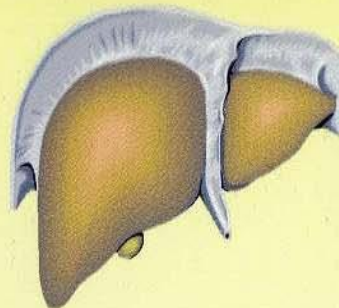


# Побочные эффекты НПВП



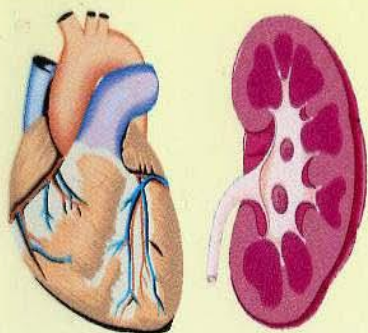
## Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



## Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток



## Кардио-ренальные

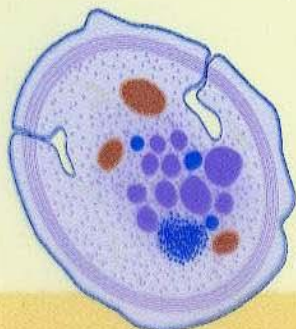
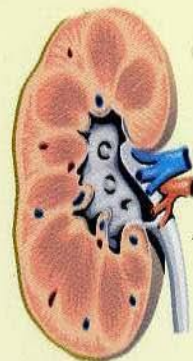
- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки

## Почечные

- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит
- ✓ Сосочковый некроз

## Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения

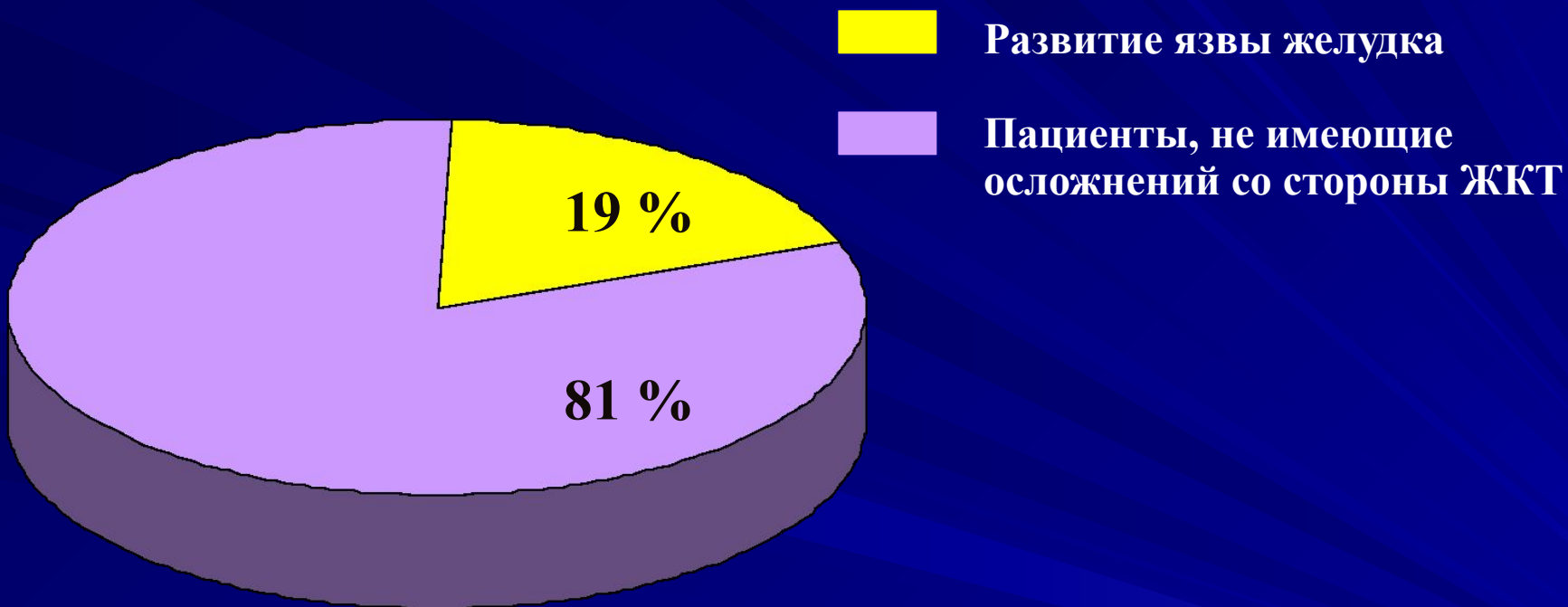




# **Риск повреждения ЖКТ при приеме неселективных НПВС**

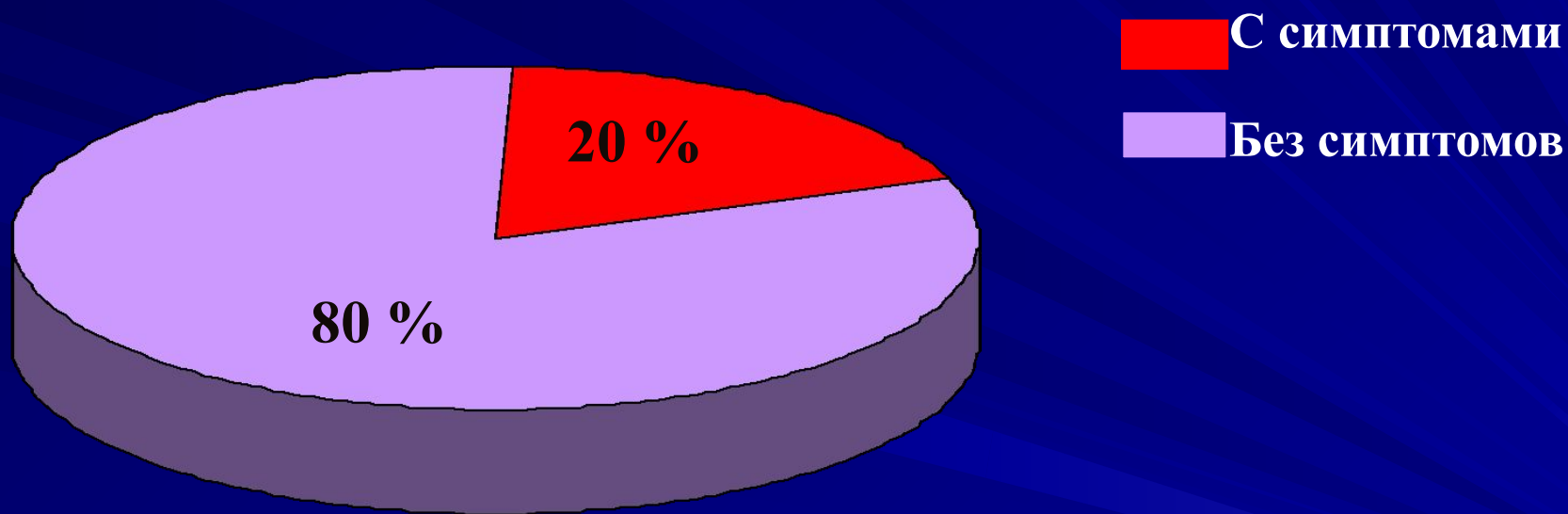
- **1 из 5 пациентов разовьется  
эндоскопическая язва**
- **1 из 70 пациентов разовьется  
клиническая язва**
- **1 из 150 пациентов разовьется  
желудочно-кишечное кровотечение**
- **1 из 1200 пациентов умрет от  
желудочно-кишечного кровотечения**

# Неселективные НПВП могут вызывать язву желудка уже через 1 неделю применения



У 19% пациентов после кратковременного (недельного) приема традиционных НПВП эндоскопически диагностируется развитие язвы желудка

# Серьезные осложнения со стороны ЖКТ \*, связанные с применением неселективных НПВП



\* Кровотечение, перфорация, обструкция пилорического отдела желудка.

# Факторы риска гастротоксичности НПВС

- возраст старше 65 лет
- заболевания ЖКТ в анамнезе
- поражения сердца, печени, почек
- одновременное применение диуретиков или ингибиторов АПФ
- высокие дозы НПВС
- Одновременное применение нескольких НПВС или сочетание их с ГКС

*ПГ < риск перфораций в 10 раз*

# Относительный риск серьезных ЖК-осложнений на фоне приема НПВП.

| Препарат    | Относительный риск |
|-------------|--------------------|
| Без НПВС    | 1                  |
| Ибупрофен   | 2,1                |
| Диклофенак  | 2,7                |
| Кетопрофен  | 3,2                |
| Нимесулид   | 4,4                |
| Индометацин | 5,5                |
| Кеторалак   | 24,7 !!!           |

*L.A. Garcia Rodriguez, 1998*

# Рекомендации по применению НПВС (ЖКТ-риск)

- Нет: - Неселективные НПВС  
- Гастропротекция не нужна
- Есть: Селективные НПВС или  
Неселективные НПВС + ИПП

# Риск артериальной гипертензии и НПВП

- Кетопрофен 1,37
- Ибупрофен 1,76
- Напроксен 2,20
- Пироксикам 2,34
- Индометацин 2,79

*Gurwitz, JAMA, 1994; 272:781-786*

**Снижают эффективность БАБ, диуретиков,  
ИАПФ, а/кальциевых препаратов**



# НПВС и риск инфаркта миокарда

- Кетопрофен 1,1
- Диклофенак 1,35
- Мелоксикам 1,25
- Нимесулид 1,69

Helin-Salmivaara A. et al., 2006

# Рекомендации по применению НПВС (кардиоваскулярный риск)

- Нет: - Неселективные НПВС
- Есть: Неселективные НПВС + АСК  
Не назначать Индометацин,  
Ибупрофен

# Рекомендации по применению НПВС (ЖКТ + кардиоваскулярный риск)

- Есть: Неселективные НПВС + АСК (клопидогрель) + ИПП

или

Селективные НПВС +  
АСК + ИПП

Е.Л.Насонов, 2006 г.

# **НПВС- гепатотоксичность**

- **Встречается редко – 10/100 тыс.пациенто-лет**
- **ФР – пожилой возраст, патология печени, генетическая предрасположенность, алкоголизм, другие ЛС**
- **Кеторолак – 66,8/100 тыс. пациенто-лет**
- **Диклофенак – 39,2/100 тыс.пациенто-лет**
- **Ибупрофен – 44,6/100 тыс.пациенто-лет**
- **Нимесулид – 35,3/100 тыс.пациенто-лет**

# Безопасность НПВС

- Неселективные НПВС неблагоприятно влияют на консолидацию переломов
- У 10-20% пациентов с БА – непереносимость неселективных НПВС
- Беременность – с 20-й недели – нельзя неселективные НПВС (риск заращения БП)
- Селективные НПВС – запрещены во все сроки беременности

# НПВС- гепатотоксичность

- 158539 случаев приема НПВС (США)
- 185253 случаев приема НПВС (Европа)
- **Max гепатотоксичность – нимесулид, диклофенак, сулиндак**
- **Min – кеторолак, мелоксикам, целекоксиб, ибупрофен**

D.Sanchez-Matienzo et al., 2006

## «Шкала безопасности» НПВС

- Менее безопасные: Индометацин, Пироксикам, Кеторолак
- Относительно безопасные: Ибупрофен, Кетопрофен, Диклофенак
- Наиболее безопасные – Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб





# Кеторолак



- **Мах анальгетическая активность**
- **Мах гастротоксичность, гепатотоксичность**
- **Выраженная нефротоксичность**
- **НО! При кратковременном приеме – риск ПЭ не > чем у других НПВС**

Е.Л.Насонов, В.А.Насонова, 2008

- **Длительность терапии – не более 5 дней в СД не более 90 мг.**
- **Изъят с рынка Германии, Франции из-за возможности развития ОПН, кровотечений (п/операционных, ж/кишечных)**



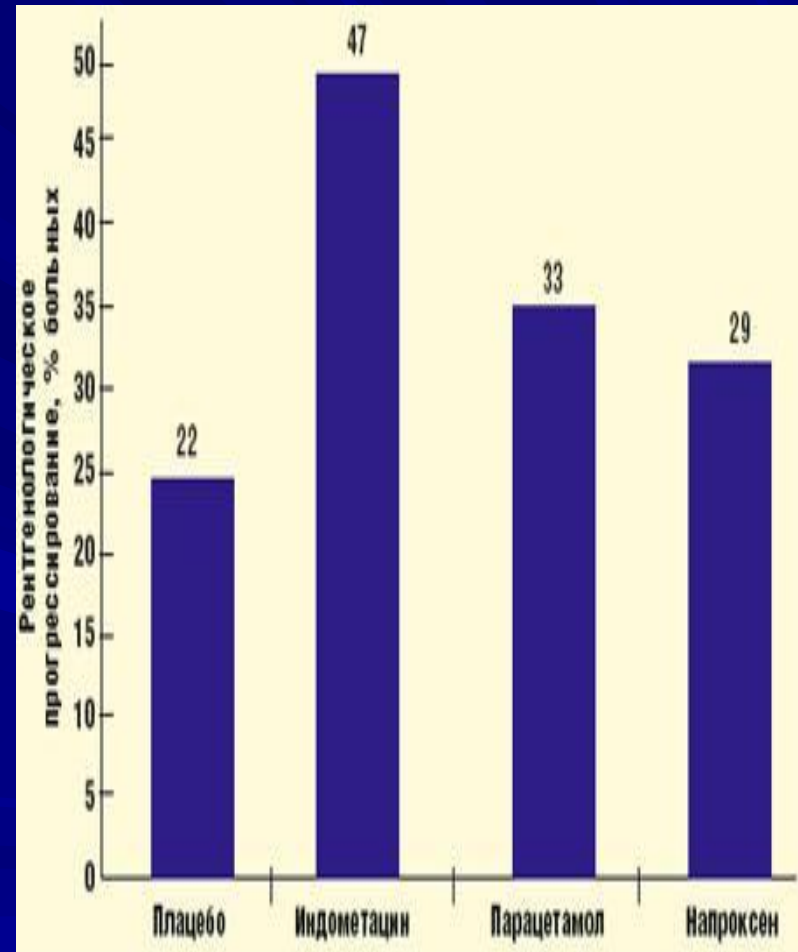
# Индометацин

П/воспалительный эффект = ГКС

тах индекс токсичности (35-50%)

Хондротоксическое действие

Основное показание - острая подагра



## «Шкала безопасности» НПВС

- Менее безопасные: Индометацин, Пироксикам, Кеторолак
- Относительно безопасные: Ибупрофен, Кетопрофен, Диклофенак
- Наиболее безопасные – Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб



# Диклофенак

- Д - п/воспалительный эффект = ГКС
- Д - выраженный болеутоляющий эффект

**НО!**

- Д – сохраняются ПЭ всех НПВС
- Д – чаще гепатотоксичность - 39,2 случаев на 100 тыс. пациентов
- Агранулоцитоз



# Ибупрофен

- > на ЦОГ-2 и < на ЦОГ-1,
- Хороший жаропонижающий, болеутоляющий эффект
- Умеренный противовоспалительный эффект
- Переносится достоверно лучше, чем АСК, индометацин
- Короткий  $T_{1/2}$  - относительно безопасный неселективный НПВС
- ПЭ – редко (анафилактический шок, гемолитическая анемия, снижение остроты зрения)

# Кетопрофен (Кетонал, Флексен)

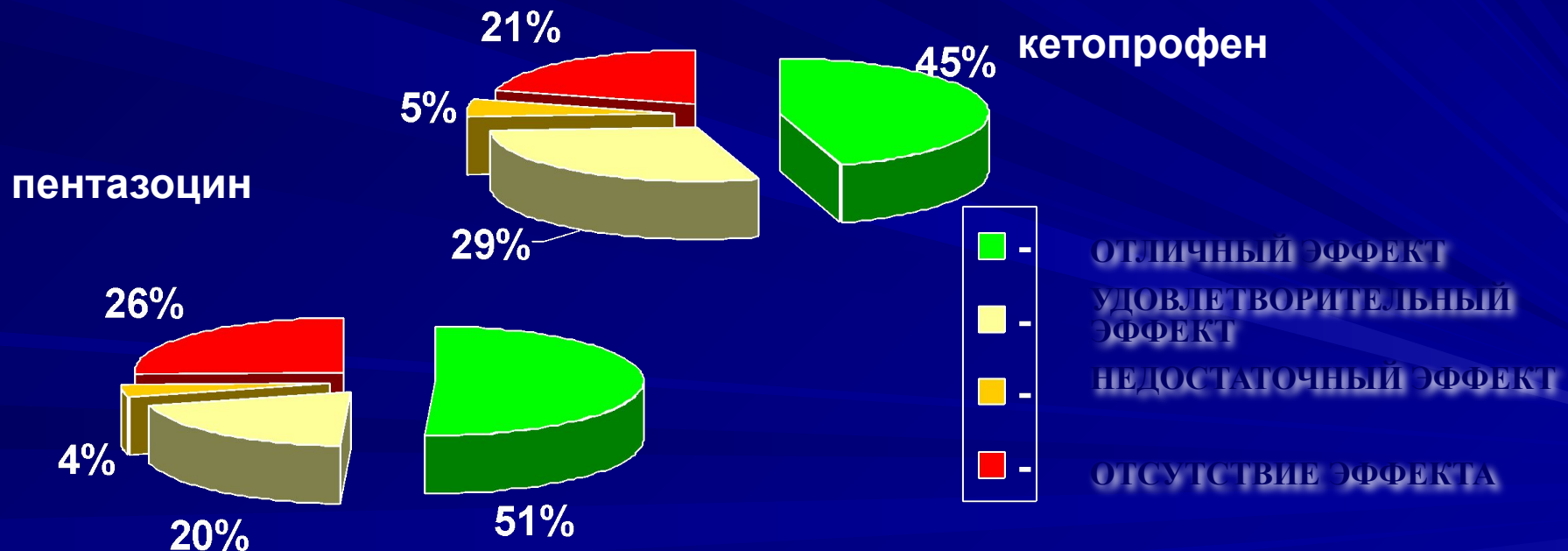
- **Мощный анальгетик >> другие известные НПВП:**
  - **Периферический механизм – Блокада ПГ**
  - + **Центральный механизм:**
    - Блокада синтеза ПГ в ЦНС
    - Воздействие на таламические центры болевой чувствительности
    - Влиянием на выброс эндогенных опиоидов

# Кетопрофен (флексен)



## Мощный обезболивающий эффект

Эффективность действия Флексена сопоставима с опиоидными анальгетиками





# Кетопрофен



- Противовоспалительный
- Жаропонижающий
- Быстрый (15-20 минут после приема таблеток форте)
- Сбалансированный эффект в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2.
- Реже гастротоксичность, > АД, гепатотоксичность



# АСК-1

- Гастротоксичность – 3 место после И, П
- Кровоточивость >> других НПВС
- Провокация БОС – АСК нельзя при непереносимости пенициллинов
- Ототоксичность
- Гипогликемия
- При ацидозе (обезвоживание, гипоксия, гипертермия) – интоксикация от терапевтических доз АСК

## АСК-2

Синдром Рея – энцефалопатия + печеночная недостаточность (летальность >50%) при вирусных инфекциях и др. лихорадках

- Решение Фарм.Гос.Комитета РФ от 25.03.99 дополнение в инструкцию по применению АСК в раздел п/п: Острые вирусные инфекции у детей до 15 лет.

## **«Шкала безопасности» НПВС**

- Менее безопасные: Индометацин, Пироксикам, Кеторолак
- Относительно безопасные: Ибупрофен, Кетопрофен, Диклофенак
- Наиболее безопасные – Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб

# Мелоксикам

-230 клинических исследований

-Принимает >> 100 млн. пациентов во всем мире

- По эффективности = пироксикаму, напроксену, целекоксибу, диклофенаку



Dougados M. et al, 1999; Yocum D. et al, 2000; Ушкалова, 2005



-Хондропротективное действие

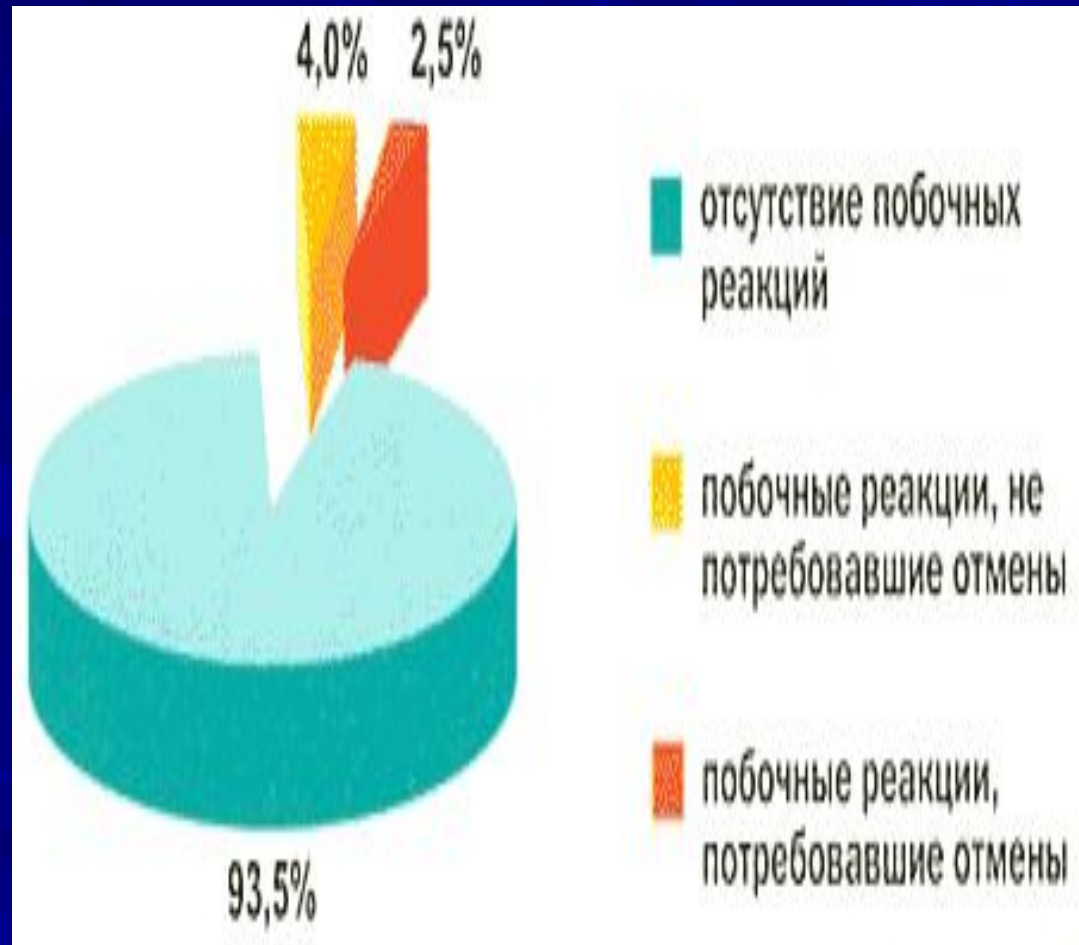
В.А.Насонова, 2000 г, Ding C., 2002

**Мелокс мелоксикам**

- ✓ Повышает эффективность лечения по сравнению с традиционной терапией
- ✓ Наиболее безопасный ингибитор ЦОГ-2 - оптимальный выбор в комплексной терапии ревматических, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний
- ✓ По эффективности не уступает пироксикаму, напроксену и диклофенаку, но достоверно меньше вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и почек

# Мелоксикам

- ПЭ – головная боль, шум в ушах, повышение АД, аллергические реакции





# Нимесулид



- С 1985 г.
- При РА, ОА, подагре, болевом синдроме, дисменорее по эффективности = другим НПВС



**ПТС**  
фармацевтика

*Превосходство в действии*

**АпониЛ**  
нимесулид

Эффективное лечение болевых синдромов различной этиологии. Быстрое развитие обезболивающего эффекта в течение первых 20-30 минут.\*

- ✓ Купирует интенсивность, болю и скованность движений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартрозом тазобедренных, коленных и голеностопных суставов.
- ✓ Замедляет дегенерацию суставного хряща.\*

Современный профиль безопасности: редко вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ, почек и печени даже по сравнению с высокотоксичными антибиотиками ДЖТ.\*

A photograph of a person in a green shirt and dark pants running on a sandy beach under a blue sky with some clouds.

Pulkinnen M.O. 1993; Bianchi M. et al., 2002,  
Каратеев А.Е. и др, 2006

# Нимесулид

- **Реже ПЭ со стороны ЖКТ, почек**

Catti A. et al., 1990; Gupte P. et al., 2003; Lecomte J. et al. 1991

- **Антигистаминное действие – при АР на другие НПВС, БА**

Bennet A. et al., 2000; Rabassede X., 1997; Wolf F. et al., 2002

- **По гепатотоксичности 4 место (К, Д, И)**

Traversa B. et al., 2003, А.Е. Каратеев и др., 2007

- **ФР: женский пол, пожилой возраст, повышенный уровень АсТ и АлТ, генетические дефекты**



# Нимесулид

- **Гепатотоксичность (желтуха -90%),  
ВОЗМОЖНЫ ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

Boelsterli U.A. 2001; Merloni G. et al. 2001

- **400 тыс.пациентов - токсичность  
Нимесулида < Диклофенака в 1,1  
раза, < Кеторолака в 1,9 раза**

Traversa B. et al., 2003, А.Е. Каратеев и др., 2007

# Нимесулид

- Не зарегистрирован в более чем 150 странах мира
- Разрешен менее чем в 40 странах у Д>12 л.
- Бразилия – Д с 3-х лет, Россия – с 2-х л.
- В 2005 г. – ограничение: у Д – только при ревматоидной патологии

В.К.Таточенко, 2006

# Коксибы

- Целекоксиб, эторикоксиб (Рофекоксиб, Вальдекоксиб)
- Мах селективность
- ПЭ – в 8,3%
- >> риск кардиоваскулярных тромботических осложнений (Layton, 2003)
- FDA: ИБС и инсульты в анамнезе – п/п для применения коксибов

# Парацетамол

- Селективный блокатор ЦОГ-3 (ЦНС)
- Нет гастротоксичности, бронхоспазма (даже при БА), геморрагий
- Метаболизм (у взрослых) – 3 путями:
  - 60% - конъюгация, 35% сульфатирование,
  - 5 % - в системе Р-450 гепато- и нефротоксичные метаболиты – токсичность при СД > 10 г (антидот – АЦЦ)

# Парацетамол

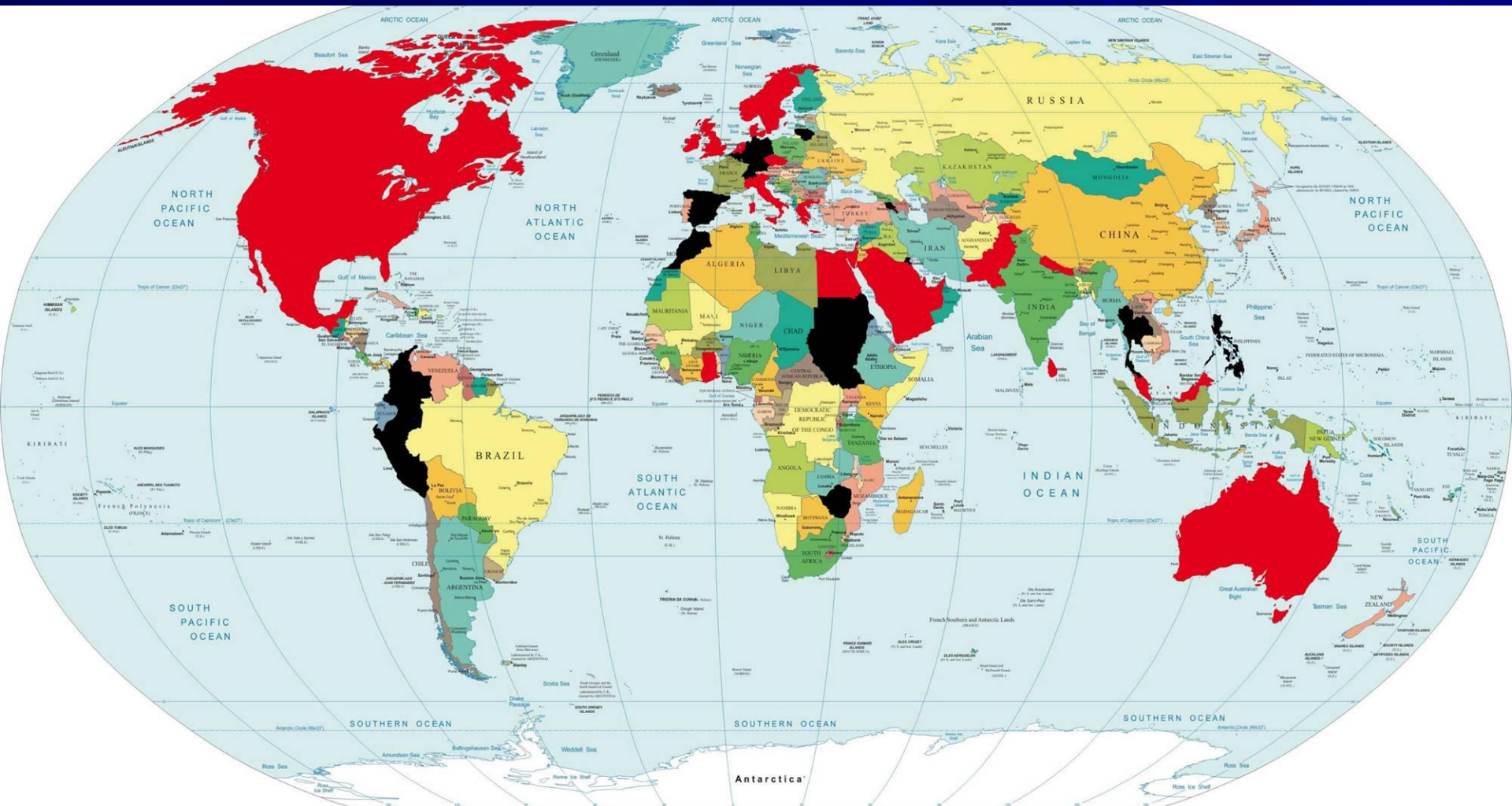
- Нет гастротоксичности, бронхоспазма (даже при БА), геморрагий
- СД у взрослых - до 4г/сут (пожилой возраст – до 3 г), у детей – 60 мг/кг
- Не рекомендуется у пациентов с хроническим поражением печени
- Метаболизм у взрослых и детей > 12 лет – 3 путями:
  - 60% - конъюгация, 35% сульфатирование,
  - 5 % - в системе Р-450 гепато- и нефротоксичные метаболиты – риск токсичности увеличивается при при СД > 10 г (антидот – АЦЦ)

# Метамизол

- Анафилактический шок
- Нефрит, гепатит, альвеолит
- Агранулоцитоз (1:30 тыс.) с летальным исходом (м.б. при применении < 10 дней)
- Коллаптоидные состояния с гипотермией
- Канцерогенность



# Страны, где запрещено или ограничено использование метамизола и метамизол-содержащих препаратов



 - запрещено

 - ограничено

## *Предпочитают не рисковать*

 **Метамизол *запрещен* - 15 стран**

 ***Запрещены* метамизол-содержащие ЛС  
- 5 стран**

**В Германии («Родина») с 1987г.  
большинство метамизолсодержащих  
препаратов были *запрещены***



# Метамизол

- Филлипины, Кувейт, Бангладеш, Судан, Перу (12 стран) – инъекционная форма только по строгим показаниям!
- Метамизол и его препараты разрешены в России и некоторых развивающихся странах
- В России метамизол производится на **32** заводах

# Метамизол

Решение Фарм.Гос.Комитета РФ от 26.10.2000 г.: «Рекомендовать прием метамизола и метамизолсодержащих препаратов у Д < 18 лет без консультации врача не более 3-х дней»

# ГКС

- Снижение активности Ф/л А2 - угнетение синтеза ПГ, лейкотриенов;
- А/экссудативное действие
- А/пролиферативное действие
- Иммунодепрессивный эффект

# ГКС

**...Немного глюкокортикоидов, как стакан  
вина,**

**Могут быть полезными многим  
(пациентам),**

**Много глюкокортикоидов, как бутылка  
вина, вредны всем.**

**Т.Пинкус**

# Классификация ГКС

- Короткого действия (7 – 8 ч) –  
**Гидрокортизон;**
- Средней продолжительности (12-24 ч)-  
**преднизолон, метилпреднизолон**
- Длительного действия (> 24 ч.) –  
**дексаметазон, бетаметазон**

# Сравнительная характеристика ГКС

| <u>Препарат</u> | <u>Дозы</u> | <u>ГКС-акт.</u> | <u>МК-акт.</u> |
|-----------------|-------------|-----------------|----------------|
| Г/кортизон      | 20 мг       | 1               | 1              |
| Преднизолон     | 5 мг        | 4               | 0,8            |
| М/преднизолон   | 4 мг        | 5               | 0,5            |
| Дексаметазон    | 0,75 мг     | 30              | -              |
| Бетаметазон     | 0,75 мг     | 30              | -              |

# Дозы ГКС (мг, по преднизолону)

- Низкие <7,5
- Средние 7,5-30
- Высокие 30-100
- Очень высокие > 100
- Пульс-терапия >250

# Нежелательные эффекты ГКС-1

- **Психика:** эйфория, депрессия, <памяти, >внутричерепного давления
- **Минеральный обмен:** задержка  $\text{Na}^+$ , > АД, потеря К и Са
- **Белковый обмен:**
  - а) >катаболизма - миопатии (триамсинолон), дистрофии, эрозии, язвы
  - б) индукция ферментов печени
- **Иммунитет** - обострение инфекций («стертая» клиника)
- **Кровь:** лимфо-, эозинопения; нейтрофилез; > эритро-, тромбопоэза



# Нежелательные эффекты ГКС-2

- Липидный обмен - гиперлипидемия (>аппетита, кушингоид)
  - Углеводный обмен - гипергликемия
  - Зрение: глаукома, катаракта, экзофтальм
  - Другое: гирсутизм, панкреатит, импотенция
  - «Синдром отмены»: 3-7 дн. (до 5 мг) – не проявляется;
- 3 недели (средние дозы) – восстановление до 1 года

# Клиника «синдрома отмены» ГКС (недостаточность надпочечников)

- Головные боли, головокружение  
Недомогание, миалгии, боли в суставах
- Одышка, гипотония ортостатическая
- Тошнота, рвота, анорексия
- Похудание, лихорадка,
- Гипогликемия

# Базисные п/ревматические средства

- ↓ Воспаление, ↓ прогрессирование деструкции в суставах, контроль за системными проявлениями
- Медленнодействующие ЛС
- Промежуточного действия – иммунодепрессанты
- Быстрого действия – биологические препараты

# Медленнодействующие базисные п/ревматические средства

## 1. Производные аминохинолина:

**Хлорохин** (Делагил) – токсичнее ( в 2-3 раза),

**Гидроксихлорохин** (Плаквенил)

- иммуномодулирующее
- п/воспалительное действие;
- а/пролиферативное действие;
- анальгетическое действие;
- а/агрегантное
- а/оксидантное действие
- гиполипидемическое, гипогликемическое

# ПЭ аминокинолинов

- Частые, но нетяжелые: диспепсия, гол. Боль, шум в ушах
- Редкие, нетяжелые: депигментация кожи и волос, дерматит;
- Редкие, но тяжелые: лейкопения, апластическая анемия, судороги, ретинопатия, кардиомиопатия

# Базисные п/ревматические средства

2. Препараты золота – **Ауротималат Na, Ауринофин** – использование ограничено

3. Комплексоны – **Д-пеницилламин**

4. Препараты салициловой кислоты  
**Сульфасалазин, месалазин** – при низкой активности РА - ПВ, НЯК, болезни Крона – блокирует ФНО $\alpha$ , ИЛ-8

# Иммунодепрессанты

- Эффект через 1-2 месяца
- 1. А/метаболиты – Метотрексат – «золотой стандарт» при РА, снижает летальность по сравнению с другими схемами лечения

ПЭ: Инфекции – 8%                      Диарея - 19%  
Нарушение функции печени – 17%  
Поражение кожи – 32%,                      ↑ АД – 7%,  
потеря веса – 23%,                      цитопения – 1%



# Иммунодепрессанты

**Азатиоприн** – при гепатите, НЯК,

- При РА – по эффективности = ЦФ, медленным п/ревматическим средствам
- При СКВ – более медленное прогрессирование поражение почек, меньше число обострений, ниже доза ГКС.

2. Алкилирующие агенты – **Циклофосфамид** – связывается с РНК и ДНК делящихся клеток;

- При СКВ, РА, ССД, системные васкулиты

# Циклофосфамид. Побочные эффекты.

| обратимые   | необратимые   |
|---|---|
| <p><b>Цитопении</b></p> <p><b>Геморрагический цистит (30%) → рак мочевого пузыря, фиброз.</b></p> <p><b>Профилактика:</b><br/>месна 20% от дозы циклофосфамида до и после 4 и 8 часов после инфузии циклофосфамида</p> <p><b>ЖКТ</b></p> <p><b>Инфекции</b></p> <p><b>Аллопеция</b></p> | <p><b>Канцерогенез</b></p> <p><b>Бесплодие</b></p> <p><b>Тяжелые инфекции</b></p> <p><b>Кардиотоксические эффекты</b></p> <p><b>Фиброз легких</b></p> <p><b>Некроз печени</b></p> |

# **Циклоспорин.**

- **Получен в процессе разработки новых противогрибковых препаратов.**
- **Блокатор кальценеверина, участвующего в передаче сигнала от Т-лимфоцитов.**
- **Применяется при неэффективности других базисных препаратов.**
- **Реже канцерогенез, присоединение инфекций, цитопений**

# Циклоспорин, ПЭ

- $\uparrow$  АД  $> 10\%$
- ЦНС  $> 10\%$
- Поражение кожи  $> 10\%$
- Эндокринные (тиреотоксикоз, нарушение менструальной функции, гипогликемия и др.)  $> 10\%$
- ЖКТ  $> 10\%$
- Поражения почек  $> 20\%$  - тяжелые
- Легочные  $> 10\%$

# Лефлуномид (Арава)

- Блокирует синтез пиримидиновых оснований в активированных Т-лимфоцитах, играющих фундаментальную роль в развитии РА,
- ↓ продукцию рецепторов к ИЛ-2, тирозинкиназы и другие агенты, активирующие воспалительный процесс.
- = метотрексат по эффективности, но > по качеству жизни
- Эффект быстрее – 4-6 неделя
- Более дорогой
- Меньше ПЭ
- ПЭ – Гипертензия, диспепсия, лейкопения, гепатотоксичность, АР, ↑ АД

## **Биологические препараты**

### **Достоинство биологических препаратов**

— высокая специфичность, обеспечивается селективное воздействие на определенные звенья патогенеза, в минимальной степени затрагивая нормальные механизмы функционирования иммунной системы (меньше риск генерализованной иммуносупрессии).

- 1. Блокатор стимуляции Т-лимфоцитов**
- 2. Блокаторы ФНО  $\alpha$**
- 3. Блокаторы В-клеток**
- 4. Блокаторы ИЛ-6**
- 5. Блокаторы ИЛ-1**

# Блокатор стимуляции Т-лимфоцитов

**Абатацепт** – фрагмент Ig G– блокирует передачу сигнала с А/г-презентативной клетки на Т-лимфоциты →

## Блокада активации Т-лимфоцитов

- Эффективен при олиго-, полиартритах, увеитах (РА, ЮРА)
- Разрешен у Д с 6 лет
- ПЭ: инфекции\*, диспепсия, головная боль, депрессия, тревога, Тг- и L-пения, ↑ или ↓ АД
- \* Очень часто - < 1/10



# Антитела к ФНО

**Инфликсимаб (ремикейд)** – химерные мышино-человеческие Ig,

м.б. АР, резистентность в 50%

**Адалимумаб (хумира)** – человеческие Ig,  
резистентность в 5%, разрешен у Д с 4-х лет

- >> эффективны

- << токсичны,

- эффект – быстрее (через 2-4 недели, иногда через 48 часов после первого введения)

- ПЭ – головная боль, депрессия, диспепсия, анемия, инфекции, артериальная гипер- или гипотензия

# Конкурентный ингибитор связывания ФНО с его рецепторами

**Этанерцепт (энбрел)** – дополнительно блокирует лимфотоксин

- Эффект более мягкий
- Нет вторичной резистентности
- Разрешен у Д с 4-х лет
- Показан при нетяжелом течении олигоартрита, при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите
- ПЭ: инфекции\*, Тг- и L-пения, анемия, АР, судороги, редко – неврит зрительного нерва

## **Антитела к В-лимфоцитам**

- **Ритуксимаб** (мабтера) – моноклональные а/т к В-лимфоцитам - ↓↓ процессы воспаления и аутоиммунной реакции.
- Эффективен при РА, болезнь Крона, СКВ, аутоиммунная Тг-пения, гломерулонефрит
- Эффект – быстро (через 2-4 недели)
- ПЭ – лихорадка, артралгии, миалгии, АР
- У детей не зарегистрирован

# Антитела к ИЛ-1

- **Канакинумаб (иларис) –**
- Разрешен у Д с 4 лет
- Эффективен при системных проявлениях РА, ЮРА
- Показан при о.подагрическом артрите
- ПЭ – инфекции\*, Tr- и L-пения, дислипидемия, диспепсия, ↑ активности АсТ, уровня билирубина

## Антитела к ИЛ-6

**Тоцилизумаб (актемра) – эффективен при:**

- РА, ЮРА,
- СКВ,
- васкулитах,
- болезни Крона,
- злокачественных опухолях,
- в трансплантологии
- Разрешен у Д с 2-х лет

**ПЭ: инфекции\*, гастрит, стоматит, головная боль, АР, ↑ АД**

**«Боль- сторожевой пес  
здоровья, ибо предупреждает  
нас об опасности»**

Высказывание древних

# Боль

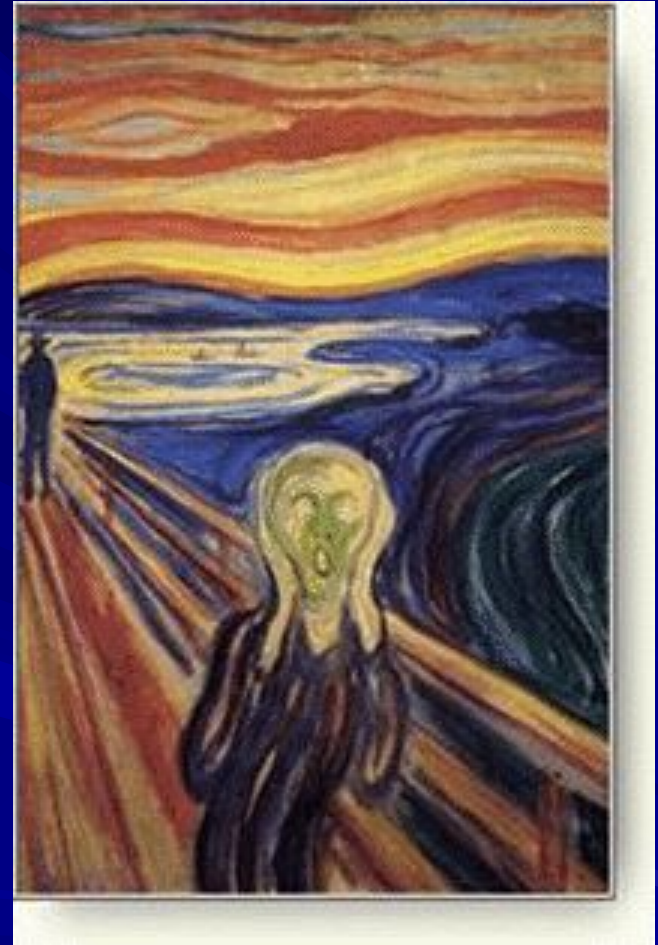
- **Боль – одна из важнейших функций Ч, сигнализирующая о внешнем или внутреннем неблагополучии**
- **ОБ – симптом какого-либо заболевания или травмы**



# Боль

**ХБ может стать самостоятельной болезнью.**

**ХБ – не выполняет защитных функций, приносит страдания и снижает качество жизни**



# Боль

- **Головная боль – 22% всех обращен.**
- **Боли в спине – до 80% всех обращений**
- **Боли в суставах – 17%**
- **Хр.тазовая боль – 31-52%**
- **Боли у онкологических пациентов – 3,5 млн. Ч в всем мире и 300 тыс. - в России**

# **Боль**

- **«Хроническая боль – не просто проблема, а ... бессмысленный элемент жизни»**
- **Современное обезболивание базируется на трехступенчатой терапии**

# Ступенчатая схема лечения ХБ

Мощный опиоид  
+  
Ненаркотический  
анальгетик или  
НПВС

**III ступень**

Средний опиоид +  
Ненаркотический  
анальгетик или  
НПВС

**II ступень**

Ненаркотический  
анальгетик или  
НПВС

**I ступень**

(ВОЗ, Женева, 1996)

# Боль

- Анальгетики должны назначаться:
  - Перорально (по возможности)
  - По времени, НЕ «по требованию»
  - Поэтапно
  
- Всегда необходимо начинать с ненаркотического анальгетика или НПВС!

(ВОЗ, 1996)

# ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ

- **Болевые рецепторы**

- возникновение боли

- **Периферические нервы и ганглии задних корешков СМ**

- проведение боли

- **СМ**

- Модуляция боли
- Спинальные болевые рефлекссы
- Проведение боли

- **ГМ (продолговатый мозг, гипоталамус, таламус, кора)**

- Когнитивные, эмоциональные, вегетативные реакции на боль

**НПВС**



**Местные  
анестетики**



**Миорелаксанты**



**Наркотические  
анальгетики**



# Наркотические анальгетики (НА)

- **Методы обезболивания на основе НА не устраняют пусковых механизмов боли (местная поражение), а блокируют проведение и восприятие в ЦНС.**
- **Увеличение доз НА с целью более полного обезболивания приводит к тяжелым ПЭ: угнетение дыхания и кровообращения, адинамия и сонливость**



# Типы опиоидных рецепторов

**μ- (мю) – анальгезия, эйфория,  
физич.зависимость,**

**угнетение дыхания, ↑ моторики ЖКТ**

**↓ ЧСС**

**κ- (каппа) – анальгезия, седативный эффект,  
дисфория**

**δ- (дельта) - анальгезия**

# Морфин

- М. гидрохлорид, М. сульфат (*МСТ континус, морфилонг*)
- Бронхоспазм, судороги, внутричерепная гипертензия, угнетение дыхания, ↓ АД
- Спазм ЖКТ, ЖВП, МВП
  
- П/показан при алкогольной интоксикации, психозах
- П/показан при тяжелой печеночной недостаточности

# Промедол

- **Агонист**
- **В 2-4 раза слабее морфина**
- **Длительность эффекта - 2-4 часа (<морфина)**
- **Умеренный спазмолитик, меньше повышает тонус ЖКТ, ЖВП, МВП**
- **Не вызывает рвоты**
- **Усиливает тонус и сокращения матки**
- **Как и морфин, < давление в малом круге (показан при отеке легких)**

# Бупренорфин (норфин, нопан)

- **Частичный агонист ( $\mu$ ,  $\kappa$ ) - < наркогенность**
- **Активнее морфина в 20-50 раз**
- **Меньше угнетает дыхание**
- **Действует 6-8 часов - только при длительных (> 4 ч) операциях**
- **Сублингвальные таблетки - при массовых поражениях**
- **Посленаркозная депрессия дыхания**
- **Налоксон как антидот малоэффективен**

# Буторфанол (стадол)

- Агонист-антагонист (стимулирует  $\kappa$ - и угнетает  $\mu$ -рецепторы)
- >>морфина в 3-5 раз
- << наркогенный потенциал
- Меньше угнетает дыхание
- Существенно не влияет на тонус гладкомышечных органов
- ↑ системное АД и Д в легочной артерии
- Сильнее фентанила по антистрессовым свойствам
- Налоксон - малоэффективен

# Трамадол

- Агонист с моноаминаргическим компонентом (↓ серотонина и НА), нарушает проведение боли –
- Не входит в перечень наркотиков
- Умеренная эффективность (между морфином и промедолом) - более эффективен при хронической боли
- Не влияет на кровообращение, тонус внутренних органов
- Не давать при депрессии, опьянении, вн/черепной гипертензии
- Налоксон – слабый антидот

# Миорелаксанты

- Баклофен (баклозан)
- Тизанидин (сирдалуд)
- Толперизон (мидокалм)
- Угнетают спинальные рефлексy - << мышечное напряжение и боль
- Но!! Мышечная слабость, сонливость, головокружение



# **НПВС – патогенетическое лечение**

- - Прерывают формирование боли уже на периферии, в очаге повреждения за счет фармакологической блокады синтеза медиаторов боли - ПГ

# Адьювантная терапия

- ГКС – Преднизолон, дексаметазон
- А/депрессанты – Amitриптилин, Азафен
- А/конвульсанты – Карбамазепин
- Нейролептики – Левомепромазин
- Транквилизаторы – Диазепам
- А/гистаминные – Супрастин
- Миорелаксанты

# КАТАДОЛОН®

- МНН:
  - *флупиртина малеат*
- Лекарственная форма:
  - Капсулы 100 мг №10, №30, №50
- Фармакотерапевтическая группа:
  - Анальгезирующее ненаркотическое средство



# Флупиртина малеат (катадолон)

- МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:
  - **первый** представитель нового класса веществ **SNEPCO**  
= **Selective NEuronal Potassium Channel Opener**  
= **Селективный Активатор Калиевых Каналов Нейронов**

# Клинические эффекты Флупиртина (Катадолона)

- Торможение возбуждения в нервных клетках на уровне СМ – **анальгезия**
- Блокада передачи возбуждения на мотонейроны – **миорелаксация**
- Снижение токсического действия  $Ca^{++}$  на нервные клетки, а/оксидантное действие – **нейропротекция**



# Эффективность Флупиртина (Катадолона)

- **При оперативных вмешательствах**

Riethmuller-Winzen, 1987

- **При новообразованиях**

Scheef W., 1987

- **Патология опорно-двигательного аппарата**

Mastronardi P. et al., 1988, Ringe J. et al., 2003

- **Головная боль напряжения; мигрень**

Tilscher H. et al., 1989, Million K. et al., 1984

# Катадолон «от головной боли»

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Мигрень                  | Катадолон (52,0%) > парацетомол (46,2%) |
| Сосудистая головная боль | Катадолон (64,3%) > парацетомол (50%)   |
| Другие причины           | Катадолон (66,7%) > парацетомол (45,5%) |





# Флупиртин (КАТАДОЛОН®)

- Хорошая эффективность в течение всего курса лечения
- Отсутствие ПЭ, связанных с ЖКТ, характерных для НПВС;
- Отсутствие лекарственной зависимости
- Отсутствие синдрома отмены в течение последующих 2-х недель по окончании приема препарата
- Возможная комбинация с НПВС, опиоидами или антидепрессантами

# **Катадолон – аналгетик выбора у лиц среднего и пожилого возраста**

- Отлично комбинируется с сопутствующей терапией
- Улучшает сон
- Не вызывает соматических осложнений
- Не вызывает мышечной слабости у пожилых
- Повышает порог боли (бытовые травмы)
- Нейропротектор – при инсульте и б.  
Альцгеймера
- Не вызывает привыкания и толерантности

# **Остеоартроз (остеартрит)**

**Хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща и структурными изменениями субхондральной кости, а также явно или скрыто протекающим умеренно выраженным синовитом**

**В.А.Насонова, Н.В.Бунчук/Ревматические болезни: Рук-во д/врачей, 1997**

# Остеоартроз



- Признаки ОА найдены в останках первобытных людей и египетских фараонов
- Наиболее распространенное заболевание:
- ОА – у 20% населения Земли
- В 50 лет – у каждого второго
- В 70 лет и старше – у 80-90%

Reginster J.Y. et al., 2001



# Актуальность ОА в России

- **Каждый пятый житель России – пенсионного возраста**  
Л.И.Алексеева, 2012
- **ОА страдает более 1700000 человек, постоянно растет заболеваемость (более чем на 25% за 3 года)**  
Фоломеева О.М и др., Тер.архив, 2003, 75(5):5-9
- **Распространенность ОА в России составляет > 20 на 1000 населения в возрасте  $\geq 18$  лет**
- **Первичная заболеваемость превышает 5 на 1000 взрослого населения**
- **Ежегодно в России впервые регистрируется  $\approx 600$  тыс.случаев ОА**  
Фоломеева О.М, Эрдес Ш., Научн-практ.Ревматология, 2006, (2):4-10

# Факторы риска развития ОА

- Пожилой возраст
- Избыточная масса тела
- Постменопауза
- Профессиональные и спортивные нагрузки более 5 лет
- Травмы суставов
- Сахарный диабет, подагра
- Артериальная гипертензия,
- Курение, диеты
- Аномалии развития суставов
- Наследственность





## Остеоартроз



**Здоровый  
коленный  
сустав**



**Сустав, пораженный остеоартрозом:  
видны разрастания костной ткани  
вокруг эрозированного суставного  
хряща**



# Основные цели терапии ОА

- Уменьшение боли
- Коррекция функции суставов
- Уменьшение прогрессирования заболевания
- Улучшение качества жизни

# Симптом-модифицирующая ФТ ОА

- Парацетамол – до 4г/сут (пожилой возраст – до 3 г)
- НПВС – перорально – противовоспалительный, болеутоляющий эффект (кетопрофен, ибупрофен, диклофенак)
- Гастро-, нефро-, гепатотоксичность, ↑ АД, ↓ L,
- ФР гастропатий: Возраст > 65 лет
- ЯБ в анамнезе
- Прием максимальных доз НПВП
- Одновременный прием ГКС, антикоагулянтов,
- Сопутствующая патология почек, печени, ССС

# Остеоартроз (остеартрит)

- **ОА – агрессивный катаболизм суставного хряща, требующий активного хондропротективного лечения**

L.G.Raisz, 1999; S.Laufer et al., 2003; G.Grushko et al., 1989

- **Хондропротекторы – препараты на основе естественных компонентов суставного хряща – базисная терапия**

# Болезнь-модифицирующие препараты

**I. Крупномолекулярные экстракты (румалон, артепарон, алфлутоп)**

**II. Среднемолекулярные соединения:  
хондроитина сульфат - структум, хондролон**

**III. Низкомолекулярные соединения:  
глюкозамина сульфат – дона**

**Комплексы: глюкозамин + хондроитин**

# Причины ограничения использования крупномолекулярных экстрактов (румалон, артепарон, алфлутоп)

- Частые аллергические реакции
- Увеличение риска кровотечений из-за их гепариноподобной структуры
- Риск передачи прионовых болезней  
(из тканей животных)



# Причины ограничения использования крупномолекулярных экстрактов (румалон, артепарон, алфлутоп)

- Отсутствует доказательная база эффективности при ОА (слабое непродолжительное симптоматическое действие)
- Не рекомендуется использование в медицинской практике Г.Ш.Голубев и др., 2008
- Алфлутоп ограничен при миоме и мастопатии, т.к. является биостимулятором,
- Доза 10 мг- эффективность???



## Обзор межрегионального общества специалистов доказательной медицины, 2006 (алфлутоп)

- Препарат не представлен в Перечне ЖНиВЛС.
- Препарат не представлен в Формулярном руководстве по использованию лекарственных средств.
- Рандомизированных контролируемых испытаний в Medline не найдено.
- **Заключение для практики:** «данные по эффективности препарата не найдены, не рекомендуется его использование в медицинской практике».



**Средне-молекулярные препараты для наружного применения (Хондроксид) не могут быть отнесены к «базисным»**

- 1. Неизвестна степень чрескожного проникновения этих компонентов и поступления их в суставы (min).**
- 2. Постоянное многомесячное применение, необходимое для реализации структурно-модифицирующего действия, маловероятно.**



# **Рекомендации Международного общества по изучению ОА, 2008**

## **Структурно-модифицирующие препараты:**

- 1. Глюкозамин сульфат**
- 2. Хондроитин сульфат**
- 3. Неоомыляемые соединения сои и авакадо**
- 4. Гиалуроновая кислота**

**Назначение других препаратов –  
нецелесообразно!**

# Болезнь-модифицирующие препараты

- **Хондроитина сульфат** (структум, хондролон)
  - основной компонент хрящевой ткани (упругость, эластичность)
  - предшественник гиалуроновой кислоты
  - ↓ активность протеолитических ферментов
  - ↓ образования свободных R
  - а/тромботический эффект
- **Глюкозамин** (Дона) – естественный компонент, предшественник хондроитина
  - ↓ активность хондролитических ферментов
  - **умеренное п/воспалительное действие**
  - способствует отложению  $Ca^2$  в костной ткани

# Сравнительная характеристика: глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат

| <b>Глюкозамина сульфат</b>  | <b>Хондроитина сульфат</b>  |
|---|---|
| 1. Низкомолекулярный моносахарид  | 1. Среднемолекулярный полисахарид   |
| 2. Биодоступность - <b>26%</b> per os;<br><b>95%</b> (в/м)  | 2. Биодоступность - <b>~5-13%</b> per os  |
| 3. Не метаболизируется в печени   | 3. Метаболизируется в печени  |
| 4. <u>Противопоказания:</u><br>а) <b>Фенилкетонурия</b> (порошки)<br>б) <b>Непереносимость лидокаина</b> (ампулы) | 4. <u>Противопоказания:</u><br>а) <b>Тромбофлебиты</b><br>б) <b>Склонность к кровоточивости</b> |

**Оригинальный Глюкозамина сульфат предотвращает полную замену сустава у пациентов с остеоартритом коленного сустава.**

|   | <b>Контроль (N=67)</b> | <b>Глюкозамина Сульфат (N=69)</b> |
|---|------------------------|-----------------------------------|
| <b>Число (и %) пациентов с полной заменой коленного сустава</b>                       | <b>11 (16,4%)</b>      | <b>3 (4,3%)</b>                   |
| <b>Число (и %) пациентов, с полной заменой коленного и/или тазобедренного сустава</b> | <b>13 (19,4%)</b>      | <b>5 (7,2%)</b>                   |

**Снижение относительного риска эндопротезирования коленного сустава через 5 лет после окончания приема препарата составило 73%**

# Глюкозамин

| Глюкозамина г/хлорид (ГГ)  | Глюкозамина сульфат (ГС)<br>(ДОНА)   |
|--|--|
| 1. <b>ГГ</b> - промежуточный продукт при синтезе ГС                              | 1. <b>ГС</b> – непосредственно усваивается хондроцитом   |
| 2. <b>ГГ</b> в организме сульфатируется, тем самым заимствуя эндогенные сульфаты | 2. Компоненты хряща в норме в основном <b>сульфатированы</b> : хондроитин- <u>сульфат</u> , кератан- <u>сульфат</u> , дерматан- <u>сульфат</u> |
| -  | 3. <u><b>Сульфаты</b></u> – нужны для поддержания эластичности и гидрофильности хряща  |

# Сравнительная характеристика двух солей глюкозамина

| <b>Глюкозамина<br/>гидрохлорид (ГГ)</b>  | <b>Оригинальный<br/>глюкозамина сульфат (ГС)</b>  |
|--|---|
| <p>1. В трех РКИ* <b>ГГ</b> оказался <u>не лучше</u> плацебо в отношении симптомов (!)</p> <p>2. структурно-модифицирующий эффект не доказан</p> <p><i>*Haupt J 1999; Rindone J 2000; Hughes R. 2002</i></p> | <p>Систематические обзоры и мета-анализы многочисленных РКИ (от 4-х нед до 3-х лет), доказали симптоматическую и структурную модификацию остеоартрита (<b>Дона</b>)</p> |

**Вывод:** нет данных об эффективности  
глюкозамина гидрохлорида



# Все ли препараты глюкозамина одинаковы?

(Tanveer E.Towhead.Cochrane review. Current status of glucosamine therapy in osteoarthritis. 2003)

**Благоприятные результаты РКИ глюкозамина в Кокрановском обзоре имеют отношение в большинстве случаев к препарату производимому Rottapharm**

## Ограничения для экстраполяции

**Отклонение в содержание глюкозамина в различных неоригинальных препаратах может отличаться от того, которое указано на этикетке от 0% до более чем 115%.**

(Adebowale AO.Analysis of glucosamine sulfate content in marketed products.(*JAMA*) 2000, 283)

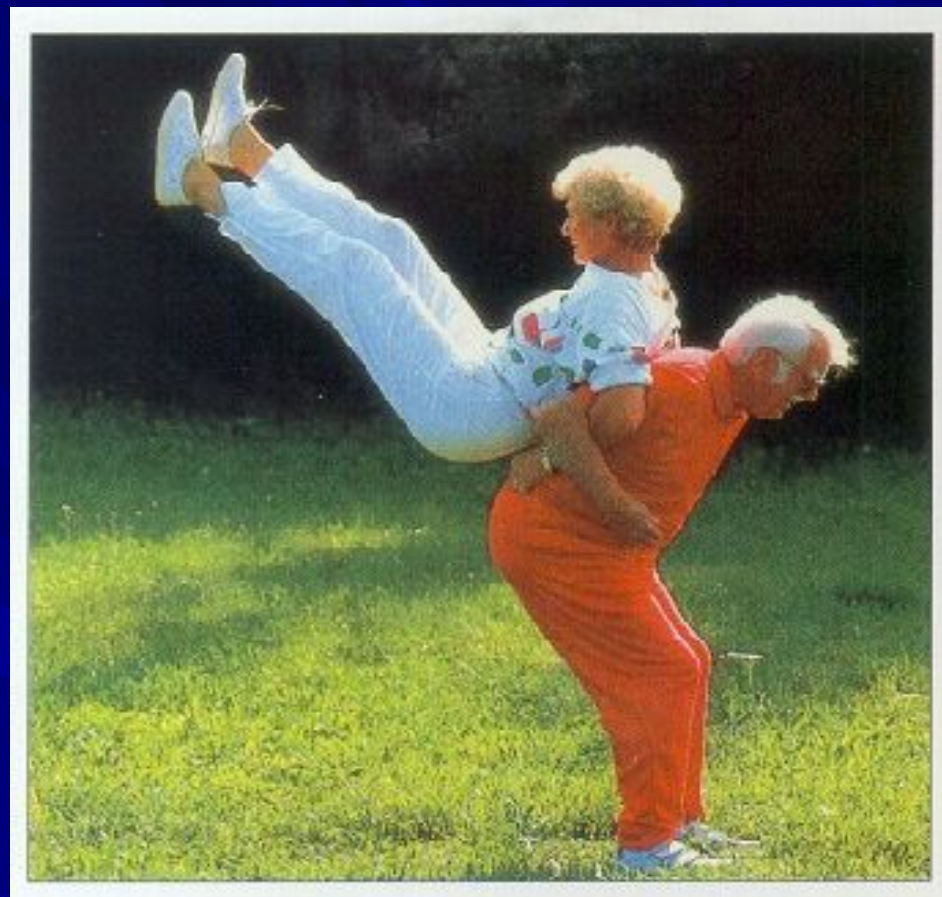
**Частота, эффективность глюкозамина варьирует в широких пределах в различных препаратах.**

# Оригинальный кристаллический ГС и комплексы

|   | <b>Глюкозамин сульфат (Дона)</b>   | <b>Комплексные препараты</b> |
|---|------------------------------------|------------------------------|
| <b>Ассоциация ревматологов России (2005г)</b>     | <b>рекомендует</b><br>1500мг/сут   | <u>не</u> рекомендует        |
| <b>EULAR (Европейская Антиревматическая Лига)</b> | <b>включен</b><br>1500мг/сут       | <u>не</u> рекомендует        |
| <b>APS (Американское общество изучения боли)</b>  | <b>включен</b><br>1500мг/сут       | <u>не</u> рекомендует        |
| <b>Основания для рекомендаций</b>                 | <b>есть доказательства эффекта</b> | <u>доказательств нет</u>     |

**«...Все в  
наших  
руках,  
поэтому их  
нельзя  
опускать...»**

**К.Шанель**



## Увеит

**Острый передний увеит  
(ирит, иридоциклит)**

**Задний увеит  
(хориоретинит, нейроретинит)**