

# Слайд-лекция №11

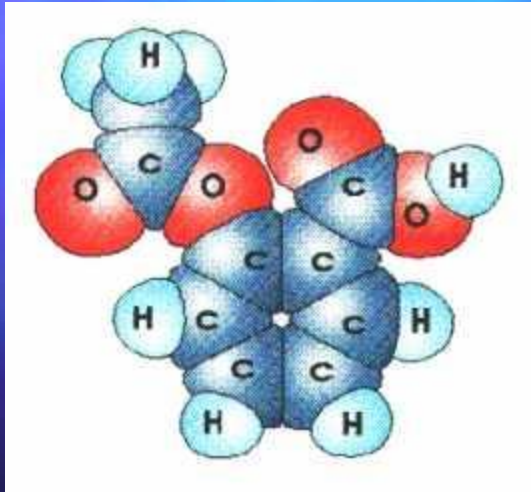
---

Нестероидные  
противовоспалительные  
средства (НПВС)

# Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

## 1. Салицилаты



- а) ацетилированные:
  - - ацетилсалициловая кислота (АСК) - (аспирин);
  - - лизинмоноацетилсалицилат (аспизол, ласпал);
- б) неацетилированные:
  - - салицилат натрия;
  - - холинсалицилат (сахол);
  - - салициламид;
  - - долобид (дифлунизал);
  - - дисалцид;
  - - трилисат.



# Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- **2. Пиразолидины**

- - азапропазон (реймокс);
- - клофезон;
- - **фенилбутазон (бутадион);**
- - оксифенилбутазон.



# Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- ***3. Производные индолуксусной кислоты***

- - **индометацин (метиндол);**
- - сулиндак (клинорил);
- - этодалак (лодин);





# Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- **4. Производные фенилуксусной кислоты**



- - диклофенак натрия (ортофен, вольтарен);
- - диклофенак калия (вольтарен – рапид);
- - фентиазак (донорест);
- - лоназалак кальция (ирритен).

# Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

## • 5. Оксикамы



- - **пироксикам (роксикам);**
- - **теноксикам (теноктин);**
- - **мелоксикам (мовалис);**
- - **лорноксикам (ксефокам).**



# Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

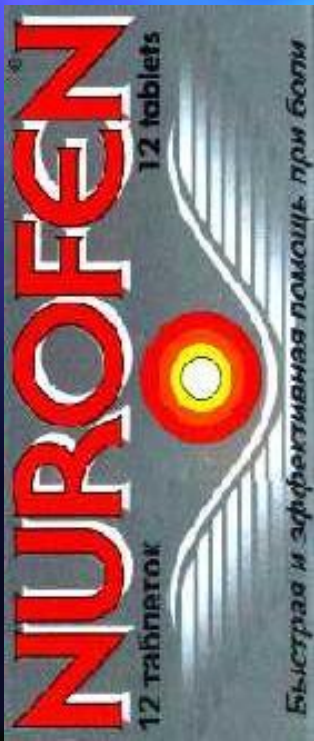
---

- *6. Алканоны*
- - набуметон (релифекс).

# Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- **7. Производные пропионовой кислоты**
  - - ибупрофен (бруфен, нурофен, солпафлекс);
  - - напроксен (напросин);
  - - натриевая соль напроксена (апранакс);
  - - кетопрофен (кнавон, профенид, орувель);
  - - флурбипрофен (флугалин);
  - - фенопрофен (фенопрон);
  - - фенбуфен (ледерлен);
  - - тиапрофеновая кислота (сургам).





# Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

- *Производные антраниловой кислоты (фенаматы)*

- - **мефенамовая кислота (помстал);**
- - **меклофенамовая кислота (мекломет);**
- - **нифлумовая кислота (доналгин, нифлурил);**
- - **морнифлумат (нифлурил);**
- - **толфенамовая кислота (клотам).**



# Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

---

- *Пиразолоны*
  - - метамизол (анальгин);
  - - аминофеназон (амидопирин);
  - - пропифеназон.

# Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

---

- *Производные парааминофенола*
  - - фенацетин;
  - - парацетамол.

# Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

- *Производные гетероарилуксусной кислоты*



- **кеторолак;**
- - толметин (толектин).





# Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

- *Разные*



- - проквуазон (биаризон);
- - бензидамин (тантум);
- - **нимесулид (месулид);**

# Новейшие ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы)

- целебрекс (целекоксиб),
- виокс (рофекоксиб),
- бекстра (валдекоксиб)
- Династат (Парекоксиб натрия) для инъекций



DYNASTAT  
  
ДИНАСТАТ

DYNASTAT Ltd.

**OBRAZETS Vizitki**

*General Director*

Telefax: (095) 000-00-00  
Leningradsky prospect -36, SSA

# Классификация НПВС

- 1. Короткого действия ( $T_{1/2} = 2-8$  часов):
  - - ибупрофен; - кетопрофен;
  - - индометацин; - фенопрофен;
  - - вольтарен; - фенаматы.
  - - толметин;
- 2. Средней продолжительности действия ( $T_{1/2} = 10-20$  часов):
  - - напроксен;
  - - сулиндак;
  - - дифлюнизал.
- 3. Длительного действия ( $T_{1/2} = 24$  и более часов):
  - - оксикамы;
  - - фенилбутазон.

# Фармакодинамика (общие черты)

1. **Неспецифичность противовоспалительного эффекта.**
2. Сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действий.
3. Относительно хорошая переносимость.
4. Тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов.
5. **Связывание с альбуминами сыворотки**, причем между различными препаратами существует конкуренция за места связывания. Это имеет существенное значение, поскольку с одной стороны, несвязанные лекарства быстро выводятся из организма и не оказывают дополнительного действия, а с другой стороны, освобожденные из связи с альбумином лекарственные средства, могут создать необычно высокую концентрацию и вызвать побочные эффекты.



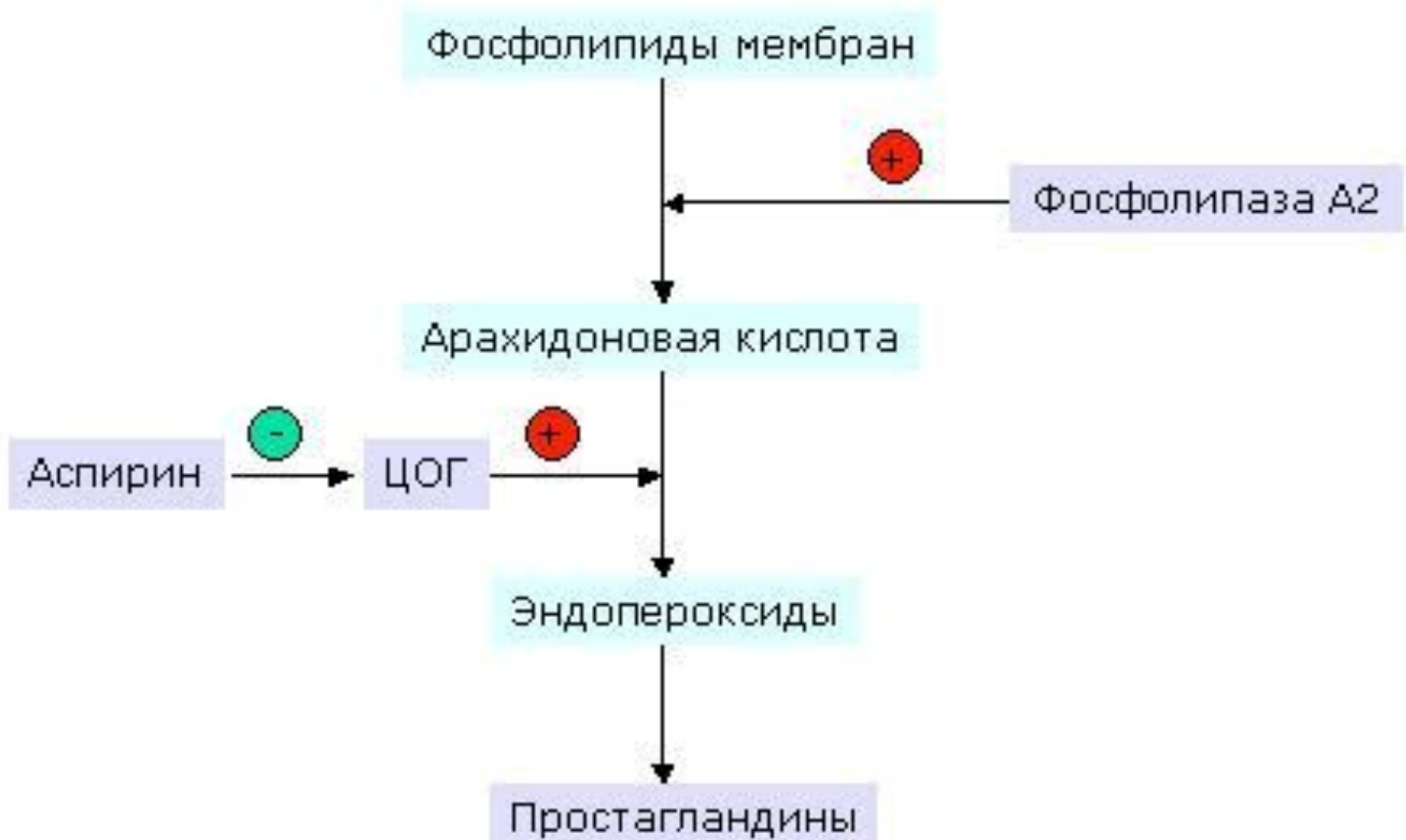
# Узловые звенья в действии НПВС 1.

- 1. Предупреждение повреждения клеточных структур, уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативные проявления воспалительного процесса (торможение перекисного окисления липидов, стабилизация лизосомальных мембран, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомальных гидролаз, способных разрушать протеогликаны, коллаген, хрящевую ткань).
- 2. Снижение интенсивности биологического окисления, фосфорилирования и гликолиза, что приводит к торможению выработки макроэргов, необходимых для биосинтеза веществ, транспорта жидкости и ионов металлов через клеточную мембрану, и для многих других процессов, играющих важную роль в патогенезе воспаления (снижение энергообеспечения воспалительной реакции). Кроме того, влияние на тканевое дыхание и гликолиз изменяет пластический обмен, т.к. промежуточные продукты окисления и гликолитических превращений субстратов служат строительным материалом для различных синтетических реакций (например, биосинтез кининов, мукополисахаридов, иммуноглобулинов).
- 3. Торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления, (гистамин серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и другие, неспецифические эндогенные, повреждающие факторы).

## Узловые звенья в действии НПВС 2.

- 4. Модификация субстрата воспаления, т.е. некоторое изменение молекулярной конфигурации тканевых компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами.
- 5. Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению поствоспалительной фазы склеротического процесса.
- 6. Торможение продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом.
- 7. Нарушение проведения болевых импульсов в спинном мозге (метамизол).
- 8. Тормозящее влияние на гемокоагуляцию (прежде всего на угнетение агрегации тромбоцитов), оказывается дополнительным, вторичным фактором противовоспалительного эффекта: уменьшение интенсивности свертывания в капиллярах воспаленных областей препятствует нарушению микроциркуляции.

# Общая схема биосинтеза простагландинов





# Виды биологической активности 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-Е<sub>2</sub> и ПГ-І<sub>2</sub>);
- б) сенсibiliзируют 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-Е<sub>2</sub>);
- 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) влияют на функцию почек: вызывают вазодилатацию, поддерживают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, повышают высвобождение ренина, выделение натрия и воды, участвуют в гомеостазе калия.



# НПВС - механизм действия



# Изоферменты ЦОГ

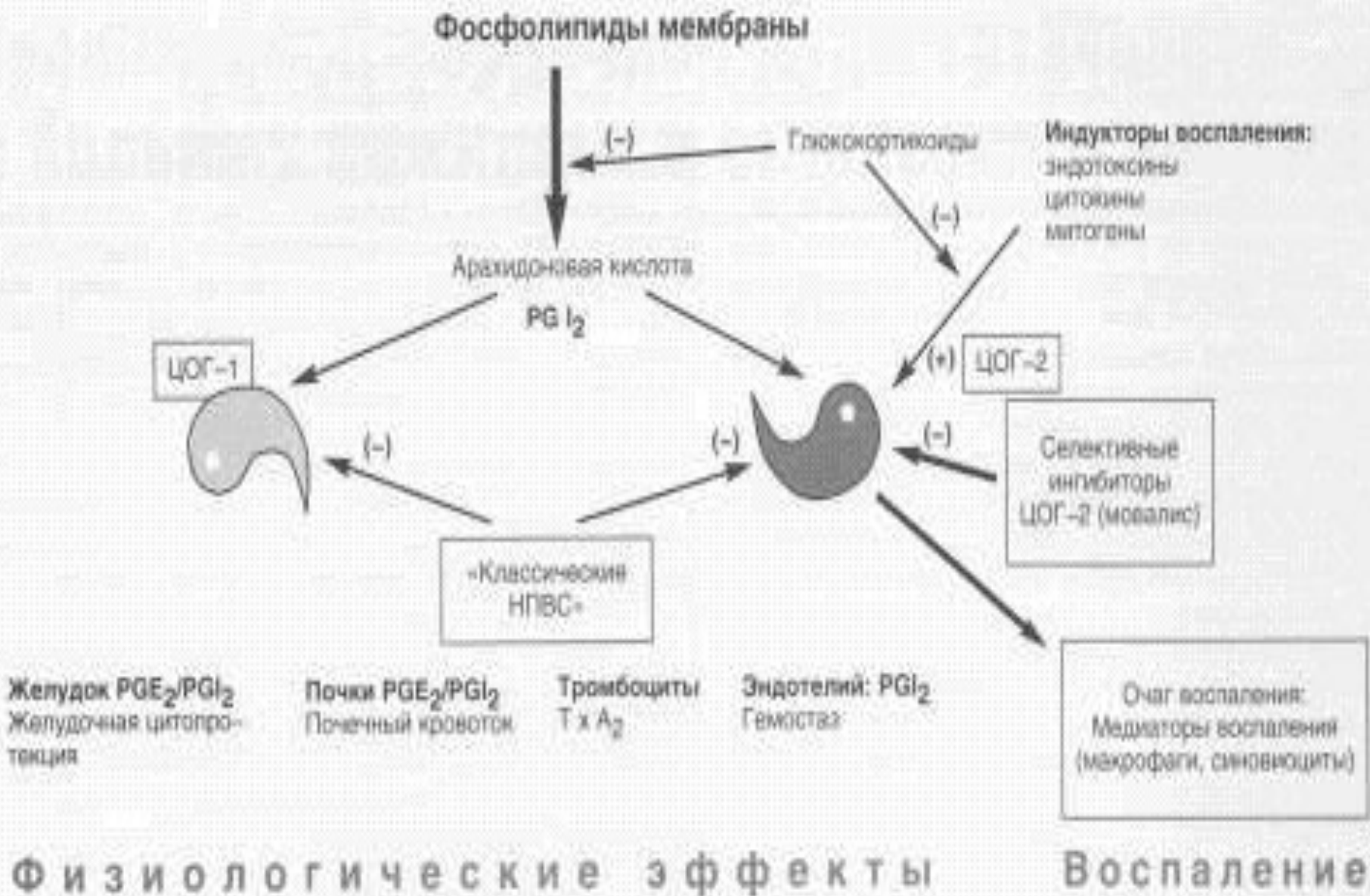
- **Первый изофермент - ЦОГ-1** - контролирует выработку ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток.
- **Второй изофермент - ЦОГ-2** - участвует в синтезе ПГ при воспалении.

# ЦОГ - 2

ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и другие).

В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции - ингибированием ЦОГ-1.

# Схема локализации эффектов ЦОГ-1 и ЦОГ-2





**Таблица 1. Основные механизмы влияния НПВП, низких доз ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов ЦОГ-2 (по Cleland L.G. с соавт., 2001)**

Местный эффект	НПВП (неселективные)	ЦОГ-2 ингибиторы	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Артрит	Ингибируют ЦОГ-2 ↓ Уменьшают PGE <sub>2</sub> ↓ Уменьшают боль и припухлость	Ингибируют ЦОГ-2 ↓ Уменьшают PGE <sub>2</sub> ↓ Уменьшают боль и припухлость	Не оказывает эффекта
Желудок	Ингибируют ЦОГ-1 ↓ Уменьшают PGE <sub>2</sub> ↓ Уменьшают гастропротекцию	Не оказывают эффекта на ЦОГ-1	Ингибирует ЦОГ-1 ↓ Снижает PGE <sub>2</sub> ↓ Уменьшает гастропротенцию
Тромбоциты	Ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Не оказывают эффекта на ЦОГ-1	Ингибирует ЦОГ-1 ↓ Уменьшает TXA <sub>2</sub> ↓ Уменьшает протромботический эффект
Сосуды	Ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Ингибируют ЦОГ-2 ↓ Уменьшают PGI <sub>2</sub> ↓ Уменьшают антитромботический эффект	Небольшой эффект или вообще не влияет на синтез ЦОГ-2 и PGI <sub>2</sub> в эндотелии

# Антикальциевый механизм

- НПВС не только угнетают циклооксигеназный метаболизм, но и активно влияют на синтез ПГ, связанный с мобилизацией Ca в гладких мышцах.
- Бутадион, ингибирует превращения циклических эндоперекисей в простагландины E2 и F2 $\alpha$
- Фенаматы кроме этого могут блокировать рецепцию этих веществ в тканях

# Брадикининовый компонент в действии НПВС

- В терапевтических дозах индометацин, ортофен, напроксен, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота (АСК) на 70-80% снижают образование брадикинина.
- НПВС блокируют взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, что приводит к восстановлению нарушенной микроциркуляции, уменьшению перерастяжения капилляров, снижению выхода жидкой части плазмы, ее белков, провоспалительных факторов и форменных элементов, что опосредованно влияет на развитие других фаз воспалительного процесса.

# Антигистаминовый и антисеротониновый компоненты

- НПВС ингибируют освобождения гистамина и серотонина, эти биогенные амины, которые играют существенную роль в воспалительном процессе.
- Внутримолекулярное расстояние между реакционными центрами в молекуле антифлогистиков (соединений типа бутадиона) приближается к таковому в молекуле медиаторов воспаления (гистамина, серотонина). Это дает основание предположить возможность конкурентного взаимодействия упомянутых НПВС с рецепторами или ферментными системами, участвующими в процессах синтеза, высвобождения и превращения указанных веществ.



# Мембраностабилизирующее действие

- НПВС обладают мембраностабилизирующим действием. Связываясь с G-белком в клеточной мембране, антифлогистики влияют на передачу через нее мембранных сигналов, подавляют транспорт анионов, влияют на биологические процессы, зависящие от общей подвижности мембранных липидов.
- Свое мембраностабилизирующее действие они реализуют путем повышения вязкости мембран. Проникая через цитоплазматическую мембрану внутрь клетки, НПВС воздействуют также на функциональное состояние мембран клеточных структур, в частности лизосом и препятствуют провоспалительному эффекту гидролаз.

# Противовоспалительный эффект

1. Выраженность противовоспалительных свойств НПВС коррелирует со степенью ингибирования ЦОГ. Среди них отмечен следующий порядок активности:

- меклофенамовая кислота,
- супрофен,
- индометацин,
- диклофенак,
- мефенамовая кислота,
- флуфенамовая кислота,
- напроксен,
- фенилбутазон,
- ацетилсалициловая кислота,
- ибупрофен.

# Противовоспалительный эффект

- 2. НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты
  - -индометацин,
  - диклофенак,
  - фенилбутазон

Действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу.

На фазу альтерации НПВС практически не влияют.

# Противовоспалительный эффект

---

- 3. Среди НПВС первой группы наиболее мощной противовоспалительной активностью обладают
  - индометацин
  - диклофенак,
  - а наименьшей
  - ибупрофен.



# Анальгезирующий эффект

- НПВС не действуют на болевые рецепторы, но блокируя эксудацию, стабилизируя мембраны лизосом, они опосредованно снижают число чувствительных к химическим раздражителям рецепторов.
- Анальгетический эффект НПВС в большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной и зубной боли. При сильных висцеральных болях, связанных с травмой большинство НПВС не эффективны.
- Существует гипотеза относительно стимулирующего влияния НПВС на продукцию эндогенных пептидов, обладающих анальгетическим действием (типа эндорфинов)

# Сравнительная анальгетическая активность НПВС

- Сравнительная характеристика анальгезирующего действия наиболее часто используемых в клинике НПВС (Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995):
- кеторолак 30 мг > (кетопрофен 25 мг = ибупрофен 400 мг; флурбипрофен 50 мг) > (АСК 650 мг = парацетамол 650 мг = фенпрофен 200 мг = напроксен 250 мг = этодолак 200 мг = диклофенак 50 мг = мефенамовая кислота 500 мг) > набуметон 1000 мг.
- Наиболее мощный анальгезирующий эффект проявляет **кеторолак**. Установлено, что 30 мг кеторолака, введённого внутримышечно, эквивалентны 12 мг морфина.

# Жаропонижающий эффект (пирогены)

- Пусковым звеном гипертермической реакции являются экзогенные пирогены (бактерии, вирусы, токсины, аллергены, медикаменты), которые, попадая в организм, влияют на тепловой центр гипоталамуса через посредство медиаторов лихорадки. Первым и наиболее важным является эндогенный пироген-низкомолекулярный белок, вырабатываемый лейкоцитами (моноцитами, макрофагами) после активации их лимфокинами. Эндогенный пироген является специфическим для лихорадки и действует на термочувствительные нейроны преоптической области гипоталамуса, где с участием серотонина индуцируется синтез ПГ-Е1, Е2.
- Второй большой группой медиаторов лихорадки являются неспецифические, но весьма активные нейромедиаторы, выделяемые в мозге. К ним относятся ацетилхолин, серотонин, гистамин, ПГ-Е и другие нейромедиаторы. Нейромедиаторами активируются клетки заднего гипоталамуса, что приводит с одной стороны к интенсификации теплопродукции, а с другой - периферической вазоконстрикции и уменьшению теплоотдачи, что в целом ведет к лихорадке.



# Жаропонижающее действие НПВС

- Сущность жаропонижающего действия НПВС сводится к торможению передачи возбуждения в ядрах гипоталамуса.
- Поскольку в поддержании нормальной температуры тела ПГ не участвуют, НПВС не влияют на величину нормальной температуры, чем отличаются от "гипотермических" средств (хлорпромазин и другие).
- Тормозящее действие НПВС на теплорегуляцию выражается также в снижении выделения клетками гипоталамуса серотонина, адреналина, ацетилхолина.
- Антипиретическое действие НПВС частично можно объяснить их ингибирующим влиянием на синтез в фагоцитах, моноцитах и ретикулоцитах эндогенных пирогенов.



# Антиагрегационный эффект

- По механизму взаимодействия с ЦОГ выделяют 3 группы НПВС:
- 1. *Препараты, вызывающие медленное и обратимое конкурентное торможение фермента: индометацин, вольтарен.*
- 2. *Препараты, вызывающие медленное и необратимое ингибирование фермента: салицилаты.*
  - Синтез тромбоксана A<sub>2</sub> восстанавливается только за счёт появления новых популяций тромбоцитов из костного мозга (продолжительность жизни тромбоцита 7 дней), в то время как исходный уровень простаглицина восстанавливается по мере синтеза новых порций ЦОГ имеющимися эндотелиоцитами. В результате АСК вызывает сдвиг равновесия между тромбоксаном A<sub>2</sub> и простаглицлином в пользу последнего, что приводит к снижению агрегации тромбоцитов.
- 3. *Препараты, вызывающие быстрое обратимое и конкурентное торможение фермента: бруфен, напроксен, бутадион.*

# Влияние на иммунную систему

- Индометацин, бутадион, напроксен, ибупрофен вызывают первичное иммунодепрессивное действие.
- Вторичное иммунодепрессивное действие определяется также:
  - - уменьшением капиллярной проницаемости, что затрудняет контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, антител с субстратом;
  - - стабилизацией лизосомальных мембран в макрофагах, что ограничивает расщепление плохо растворимых антигенов, необходимое для развития следующих этапов иммунной реакции.

# Десенсибилизирующее действие

- Уменьшают содержание ПГ-Е2 и лейкоцитов в очаге воспаления, что угнетает хемотаксис моноцитов;
- Угнетают образования гидрогептанотреновой кислоты, что уменьшает хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления;
- Тормозят бласттрансформации лимфоцитов, для которой необходимы ПГ.

# Фармакокинетика НПВС

- Все НПВС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте.
- Практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные средства.
- Наиболее опасны в этом отношении салицилаты и фенилбутазон.
- Большинство НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов.
- Метаболизируются НПВС в печени, выделяются через почки.



# Показания к применению

## 1. Ревматические заболевания

Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.

При больших коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и другие) НПВС часто малоэффективны.

**2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата** Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВС (мази, кремы, гели).

**3. Неврологическое заболевание** Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.

**4. Почечная, печёночная колика**

**5. Болевой синдром** различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли.

**6. Лихорадка** (как правило, при температуре тела выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ ).

**7. Профилактика артериальных тромбозов**

**8. Дисменорея** НПВС применяют при первичной дисменорее для купирования болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции ПГ- $\text{F2}\alpha$ . Помимо анальгезирующего действия НПВС уменьшают объём кровопотери.

- Хороший клинический эффект отмечен при применении *напроксена*, и особенно его натриевой соли, *диклофенака*, *ибупрофена*, *кетопрофена*. НПВС назначают при первом появлении болей 3-дневным курсом или накануне месячных. Нежелательные реакции, учитывая кратковременный приём, отмечаются редко.

# Противопоказания

- эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта,
- выраженных нарушениях функции печени и почек,
- цитопениях,
- индивидуальной непереносимости,
- беременности.
- Нельзя применять фенилбутазон и содержащие его комбинированные препараты (реопирин, пирабутол) как анальгетики или антипиретики в широкой клинической практике.
- Индометацин и фенилбутазон не следует назначать амбулаторно лицам, профессии которых требуют повышенного внимания.

# Предупреждения

- НПВС должны с осторожностью назначаться больным бронхиальной астмой, а также лицам, у которых ранее выявлялись нежелательные реакции при приёме любых других НПВС.
- Для больных гипертензией или сердечной недостаточностью следует выбирать те НПВС, которые в наименьшей степени влияют на почечный кровоток.
- У лиц пожилого возраста необходимо стремиться к назначению минимальных эффективных доз и коротких курсов НПВС.

# Нежелательные реакции ЖКТ 1.

---

- В настоящее время выделен специфический синдром - НПВС-гастродуоденопатия
- Повреждения ЖКТ чаще встречаются у женщин.
- Иногда они протекают бессимптомно и первым признаком является кровотечение.



# Нежелательные реакции ЖКТ 2.

- Главной причиной повреждающего действия НПВС на ЖКТ является ингибирование синтеза ПГ и простаглицлина. Это приводит к:
  - нарушениям в микроциркуляции,
  - снижается рН;
  - нарушается процесс образования защитных мукополисахардов;
  - снижается репаративная способность слизистой;
  - уменьшается устойчивость к кислотной агрессии;
- Механизм повреждения слизистой обшолочки желудка (СОЖ) включает и местное действие высоких доз АСК.
  - Одной из причин может быть снижение разности трансмукозного потенциала в желудке.
  - НПВС поражают гидрофобный слой на поверхности СОЖ.
  - Определенную роль играет изменение ПОЛ;
  - Уменьшается синтез лейкотриенов, что приводит к уменьшению количества слизи.

# Основные факторы риска развития НПВС-гастропатии

- возраст старше 65 лет,
- курение,
- злоупотребление алкоголем,
- наличие в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта,
- сопутствующий приём глюкокортикоидов,
- иммуносупрессантов,
- антикоагулянтов,
- длительная терапия НПВС,
- приём больших доз или одновременный приём двух или более препаратов этой группы.

# Схема механизмов участвующих в ульцерогенном действии НПВС



НПВП  
(слабые органические кислоты)

## **Локальные эффекты**

Прямое повреждение клеток

- усиление проницаемости клеточных мембран (отек, гибель клеток)
- снижение биосинтеза слизи (нарушение слизистого барьера)

## **Системные эффекты**

Подавление синтеза простагландинов

- ослабление антисекреторного действия на синтез желудочной кислоты
- снижение синтеза бикарбоната
- нарушение кровообращения слизистой желудка
- ослабление адаптивных цитопротективных механизмов

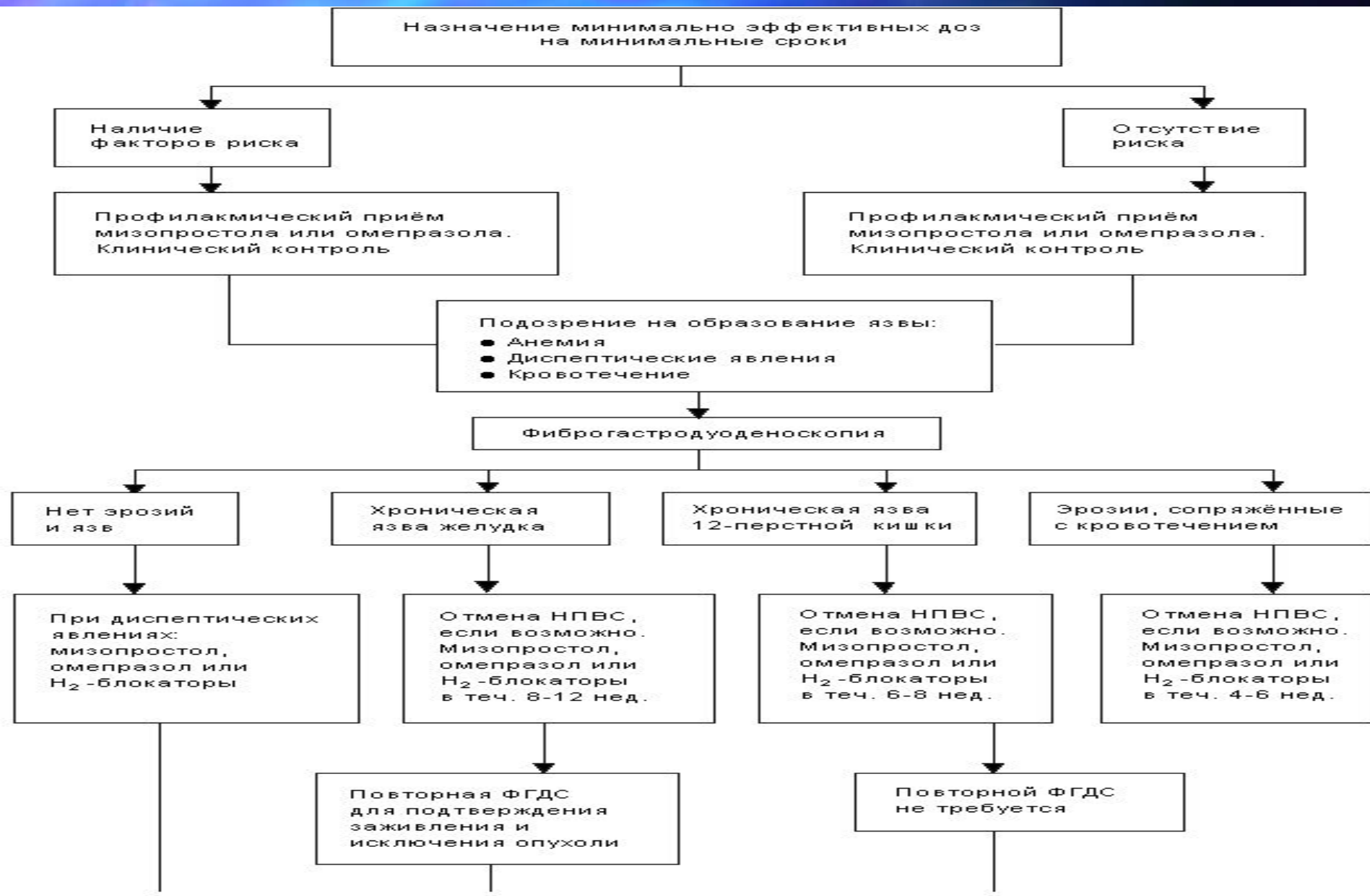
Повреждение желудка

# Методы улучшения переносимости НПВС

- **Использование селективных ЦОГ-2 ингибиторов (мелоксикам, целебрекс)**
- Использование синтетических аналогов простагландинов **риопростил и мизопростол**, которые не только тормозят секрецию соляной кислоты, но и стимулируют образование слизи и бикарбоната, оказывая тем самым двойное протективное действие.
- Создан комбинированный препарат артротек, в состав которого входит диклофенак (50 мг) и мизопростол (200 мкг).
- Для предотвращения аутолиза клеток СОЖ, индуцируемого НПВС, предлагается совместное использование протонсвязывающие лекарственные средства (**натрия гидрокарбонат, холинолитики**)
- **Мезокарб** и антиоксидант - **токоферол** усиливают противовоспалительное действие АСК и уменьшают ее токсичность
- **Минкрестин** - представляет собой гранулированный микрокристаллический препарат АСК
- Минимальное ульцерогенное действие оказывает **АСК с кишечнорастворимым покрытием**
- **Комплексы меди с АСК** усиливают противовоспалительное действие и снижают ульцерогенное.
- **Парацетамол**, обладая антиоксидантными свойствами и стимулируя синтез ПГ в сочетании с другими НПВС уменьшает их ульцерогенное действие.
- Пролекарства **набуметон и сулиндак**.



# Тактика применения НПВС для снижения угрозы ульцирогенного действия



# Рациональная тактика применения НПВС

- Снижение дозы (использование минимальных эффективных доз)
- переход на парентеральное, ректальное или местное введение
- Применение селективных ЦОГ-2 ингибиторов (мелоксикам, набуметон, целебрекс (целекоксиб), виокс (рофекоксиб), бекстра (валдекоксиб))
- Использование анатагонистов простогландиновых рецепторов (в стадии разработки)
- НИТРОФЕНАК (диклофенак обогащенный NO).

# Нежелательные реакции (почки)

**I. Путём блокады синтеза ПГ-Е2 и простагклинов в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока.**

- Это ведёт к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объёма диуреза. В результате могут происходить нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отёки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления.

Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают **индометацин** и **фенилбутазон**, **бутадион**, **АСК**.

**II. НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит (так называемая "анальгетическая нефропатия").** Наиболее опасным и в этом отношении являются **фенацетин**, **бутадион**, **анальгин**, **индометацин**, **ибупрофен**.

# Нежелательные реакции

## Гематоксичность

- Развитие гипохромной микроцитарной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении производные пиразолона, индометацина и АСК. Отмена препарата приводит к нормализации гемограммы в течение 1-2 недель.
- Осложнения, связанные с угнетением кроветворения в костном мозге (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения). Высокая степень риска развития этих осложнений связана с приемом **анальгина**, единичные случаи описаны при приеме фенилбутазона и индометацина.



# Нежелательные реакции (Коагулопатия)

- НПВС тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счёт торможения образования протромбина в печени. В результате могут развиваться кровотечения, чаще из желудочно-кишечного тракта.

# Нежелательные реакции (Гепатотоксичность)

НПВС проявляют гепатотоксическое действие, которое развивается по иммуноаллергическому, токсическому или смешанному механизму.

- Для иммуноаллергических гепатитов характерны развитие в начале приёма (производных пиразолона) и отсутствие связи между дозой и тяжестью клинической симптоматики.
- Токсический гепатит развивается на фоне длительного приема (несколько месяцев) и, как правило, проявляется желтухой.
- Более часто эти осложнения развиваются при использовании **фенилбутазона, сулиндака и диклофенака натрия**; крайне редко - при лечении толметином, меклофенамовой и мефенамовой кислотами.

# Нежелательные реакции (Нейросенсорная сфера)

- Чаще отмечаются при использовании НПВС, хорошо проникающих через ГЭБ (в 1-6%, а при использовании индометацина - до 10% случаев). В основном они проявляются головокружением, головными болями, чувством утомления и расстройствами сна.
- Для индометацина характерно развитие ретинопатии и кератопатии (отложение препарата в сетчатке и роговице).
- Длительный прием ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва.
- Нарушения психики могут проявляться в виде галлюцинаций, спутанности сознания (до 1,5-4% случаев на фоне приема индометацина), что связано с высокой степенью проникновения препарата в ЦНС.
- Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приёме АСК, индометацина, ибупрофена и препаратов группы пиразолона.

# Нежелательные реакции (Аллергия)

- Частота реакций гиперчувствительности при терапии НПВС убывает в следующей последовательности (*Committee on Safety of Medicines, 1986*):
  - диклофенак > напроксен >
  - пироксикам > ибупрофен >
  - индометацин > кетопрофен.



# Нежелательные реакции (Бронхоспазм)

- Как правило, развивается у больных бронхиальной астмой и чаще при приеме АСК. Его причинами могут быть аллергические механизмы, торможение синтеза простагландина ПГ-E<sub>2</sub>, который является эндогенным бронходилататором, а также преобладание альтернативного пути метаболизма арахидоновой кислоты, завершающегося образованием лейкотриенов (ЛТ-C<sub>4</sub>, Д<sub>4</sub>, Е<sub>4</sub>), вызывающих бронхоспазм.

# Нежелательные реакции (Тератогенность)

- **АСК** (особенно в первом триместре беременности) приводит к развитию расщепления верхнего неба у плода (8-14 случаев на 100 наблюдений).
- Приём НПВС в последние недели беременности (особенно индометацина) провоцирует торможение родовой деятельности. **Индометацин** может привести к преждевременному закрытию артериального протока у плода, что вызывает гиперплазию лёгочных сосудов и гипертензию в малом круге кровообращения.

# Нежелательные реакции (Мутагенность, канцерогенность)

- Описаны случаи развития острого лейкоза у 0,8% больных, принимавших в течение 6-12 месяцев **бутадион** в суточной дозе более 0,45г.
- Частые и серьезные осложнения привели к запрету на применение в ряде стран **флуфенамовой кислоты, индопрофена, беноксапрофена, зомакса, оксифенбутазона, изоксикама.**
- **Исключён из медицинского применения амидопирин** ввиду возможной канцерогенности. Выявлены также канцерогенные свойства (развитие рака мочевого пузыря) у фенаcetина. Во многих странах **фенаcetин запрещён к применению.**

# Нежелательные реакции (Пролонгация беременности и замедление родов)

---

- Данный эффект связан с тем, что простагландины (ПГ-E<sub>2</sub> и ПГ-F<sub>2α</sub>) стимулируют миометрий.



# Нежелательные реакции (нарушение катаболизма хрящевой ткани)

- Не исключено, что интерлейкины (IL-1) играют наиболее значительную роль в стимулировании процессов дегенерации суставного хряща при остеоартрозе или опосредованно (в качестве одного из медиаторов воспаления), или непосредственно, через механизмы синтеза матрикса суставного хряща. При этом, подавление синтеза интерлейкинов может быть спровоцировано приёмом некоторых НПВС (в особенности **индометацина**).

# Правила назначения и дозирования НПВС

- **Индивидуализация выбора препарата**
- В качестве противовоспалительного необходимо назначать препарат из I группы.
- Чувствительность больных к НПВС даже одной химической группы может варьировать в широких пределах, поэтому неэффективность одного из препаратов ещё не говорит о неэффективности группы в целом.
- При использовании НПВС в ревматологии, особенно при замене препарата другим, необходимо учитывать, что *развитие противовоспалительного эффекта отстаёт по времени от анальгезирующего.*
  - Последний отмечается в первые часы, в то время как противовоспалительный - через 10-14 дней регулярного приёма, а при назначении напроксена или оксикамов ещё позднее - на 2-4-й неделе.

# Правила назначения и дозирования НПВС

- **Дозировка**
- Любой новый для данного больного препарат необходимо назначать сначала *в наименьшей дозе*.
- При хорошей переносимости через 2-3 дня суточную дозу повышают.
- Наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз (напроксен, ибупрофен),
- Сохраняются ограничения на максимальные дозы аспирина, индометацина, фенилбутазона, пироксикама.

# Правила назначения и дозирования НПВС

## • **Время приёма**

- При длительном курсовом назначении (например, в ревматологии) НПВС принимают после еды.
- Но для получения быстрого анальгетического или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать их за 30 минут до еды или через 2 часа после еды, запивая 1/2-1 стаканом воды.
- После приёма в течение 15 минут желательно не ложиться в целях профилактики развития эзофагита.
- Момент приёма НПВС может определяться также временем максимальной выраженности симптомов заболевания (боль, скованность в суставах), то есть с учётом хронофармакологии препаратов. дозе.
- При выраженной утренней скованности целесообразен как можно более ранний (сразу после пробуждения) приём быстро всасывающихся НПВС или назначение длительно действующих препаратов на ночь.



# Дополнительные фармакологические воздействия при артритах

- **Сирдалуд** - НОВЫЙ миорелаксант центрального действия.
- Избирательно подавляет полисинаптические механизмы передачи возбуждения, отвечающие за избыток выброса медиаторов возбуждения из интеронейронов.
- Обладает собственным антиноцицептивным действием на болевую симптоматику.



# Дополнительные фармакологические воздействия при артритах

## Хондропротекторы

- Дона (глюкозаминсульфат) - стимулирует синтез протеогликанов с нормальной полимерной структурой, а также подавляет активность металлопротеаз, разрушающих хрящ. Обладает анальгетическим противовоспалительным и хондропротективным действием



# Дополнительные фармакологические воздействия при артритах

- **Хондроксид** - первый препарат местного действия, сочетающим в себе противовоспалительные и хондропротективные свойства. Хондраэтинсульфат - участвует в синтезе нормальных протеогликанов хондроцитами, что определяет его хондропротективные свойства.

# Дополнительные фармакологические воздействия при артритах

---

- **Системная энзимотерапия** - метод основан на наличии дефицита ферментных систем в очаге воспаления, что является причиной формирования «порочных кругов», извращенных реакций иммунной системы.



# Дополнительные фармакологические воздействия при ишеалгиях

- Антагонисты глутаминовых рецепторов «не-NMDA» класса («каинатные рецепторы» задних корешков спинного мозга)
- Антагонисты «метаботропных» глутаминовых рецепторов (MGLuR)
- Антагонисты тахикининовых рецепторов
- Габалентин (нейронтин)
- Лиганды никотиновых рецепторов
- Средства, влияющие на потенциалзависимые натриевые каналы