



КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

ВАСИЛЕВСКИЙ И.В.

**Доктор медицинских наук,
профессор кафедры клинической фармакологии,
эксперт комиссии по ЛС МЗ РБ,
Академик Белорусского НО иммунологов и аллергологов
Академик Белорусской академии экологич. антропологии**

Цель занятия

Представить современную клинико-фармакологическую характеристику нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, подчеркнуть их гетерогенность в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры, рассмотреть вопросы безопасности при приеме НПВС при различных патологических состояниях.

Вопросы для обсуждения:

1. НПВС – механизм действия, характеристика ЛС, основные лечебные свойства.
2. Особенности использования различных НПВС для оптимального лечения воспалительных заболеваний.

**В ЧИСЛЕ МНОГООБРАЗНЫХ
МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕДУЩЕЕ
МЕСТО ЗАНИМАЕТ**

ПРИМЕНЕНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**АРСЕНАЛ ПОСЛЕДНИХ НЕПРЕРЫВНО
РАСШИРЯЕТСЯ БЛАГОДАРЯ УСПЕХАМ ХИМИИ,
ФАРМАКОЛОГИИ И РАЗВИТИЮ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ.**

**ВСЕ ЭТО ТРЕБУЕТ ОТ ВРАЧЕЙ
НЕПРЕРЫВНОГО ПОПОЛНЕНИЯ И
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЗНАНИЙ ПО
ОПТИМАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ВО ВСЕХ ОБЛАСТЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ.**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

(ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ)

ЭТО ДЕЙСТВИЕ
ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА
ОРГАНИЗМ В ЦЕЛЯХ
РЕГУЛЯЦИИ ЕГО ФУНКЦИЙ,
т.е. ПОДДЕРЖАНИЕ
ГОМЕОСТАЗА

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ОСНОВОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯВЛЯЕТСЯ**

ФАРМАКОЛОГИЯ.

**ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ
ЧРЕЗВЫЧАЙНО НЕОБХОДИМОЙ**

**ЯВЛЯЕТСЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ!!!**

**«КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ –
**ЭТО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ
МЫШЛЕНИЕ У ПОСТЕЛИ
БОЛЬНОГО»****

(АКАДЕМИК Б.Е.ВОТЧАЛ)

С позиций рациональной фармакотерапии прежде чем назначить лечение любого заболевания, врач должен ответить на следующие вопросы:

- Каких конкретно изменений в состоянии больного он хочет добиться?**
- Какие лекарственные средства могут оказать желаемое действие?**
- Какой препарат наиболее подходит больному?**
- Каким образом применить препарат, чтобы действие его было наиболее эффективным?**
- Какие побочные реакции может вызвать препарат, может ли он навредить больному?**
- Каково соотношение возможных пользы и вреда при использовании лекарственного средства, какова фармакоэкономика лечения?**

Введение в проблему НПВС

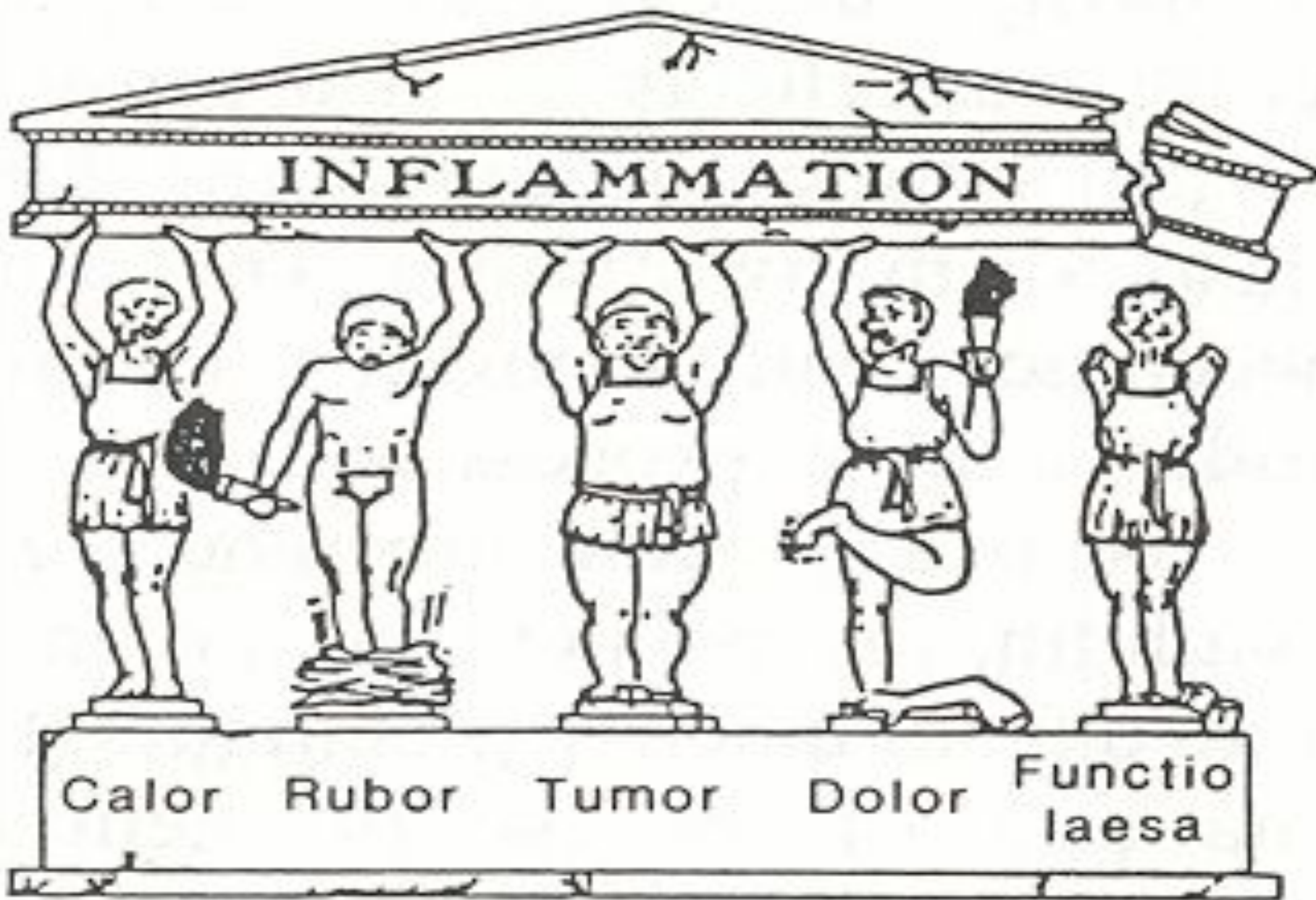
- 1) Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее важных лекарственных средств, особенно при лечении ревматических болезней.
- 2) Это определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, наиболее характерных для заболеваний ревматической природы.
- 3) Такого одновременного сочетания положительных эффектов не наблюдается ни у одного из известных в медицине лекарственных средств!!!

Воспаление

Один из важнейших патологических процессов, характеризующих многочисленные заболевания. Практически каждый врач, использует в повседневной практике нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Это объясняется их механизмом действия и основными фармакодинамическими эффектами.



Пять «китов» воспаления



НПВС являются довольно гетерогенной группой препаратов.

Они классифицируются в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры.

В первую группу включены ЛС с выраженным противовоспалительным действием.

НПВС второй группы, оказывающие слабый противовоспалительный эффект, часто обозначаются терминами "ненаркотические анальгетики" или "анальгетики-антипиретики".



КЛЮЧЕВОЙ ЭЛЕМЕНТ МЕХАНИЗМА ЭФФЕКТОВ НПВС

Для клинических целей наиболее значимой является классификация лекарственных средств данной группы, основанная на их селективности в отношении изоформ циклоксигеназы (ЦОГ). Как установлено,

ключевым элементом механизма фармакологических эффектов НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ),

обусловленное ингибированием фермента ЦОГ, основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты (АК).

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Простагландины – основные медиаторы воспаления. Они вызывают следующие биологические эффекты:



- **сенсibiliзируют ноцирецепторы к медиаторам боли (гистамин, брадикин) и понижают порог болевой чувствительности;**
- **повышают чувствительность сосудистой стенки к другим медиаторам воспаления (гистамин, серотонин), вызывая локальное расширение сосудов (покраснение), увеличение сосудистой проницаемости (отек);**
- **повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию вторичных пирогенов (ИЛ-1 и др.), образующихся под влиянием микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибки, простейшие) и их токсинов.**

- ⊕ Большинство препаратов этой группы являются неселективными ингибиторами фермента циклоксигеназы, подавляя действие обоих его разновидностей ЦОГ-1 и ЦОГ-2.
- ⊕ Циклоксигеназа отвечает за выработку простагландинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты, которая в свою очередь образуется из фосфолипидов клеточной стенки за счет фермента фосфолипазы A2.
- ⊕ Простагландины среди прочих функций являются посредниками и регуляторами в развитии воспаления.

Данный механизм был открыт Джоном Вейном, получившим впоследствии Нобелевскую премию за свое открытие

Доказано, что простагландины имеют разностороннюю биологическую активность (1):

- 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-Е2 и ПГ-І2);
- 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-Е2);

Доказано, что простагландины имеют
разностороннюю биологическую
активность (2):

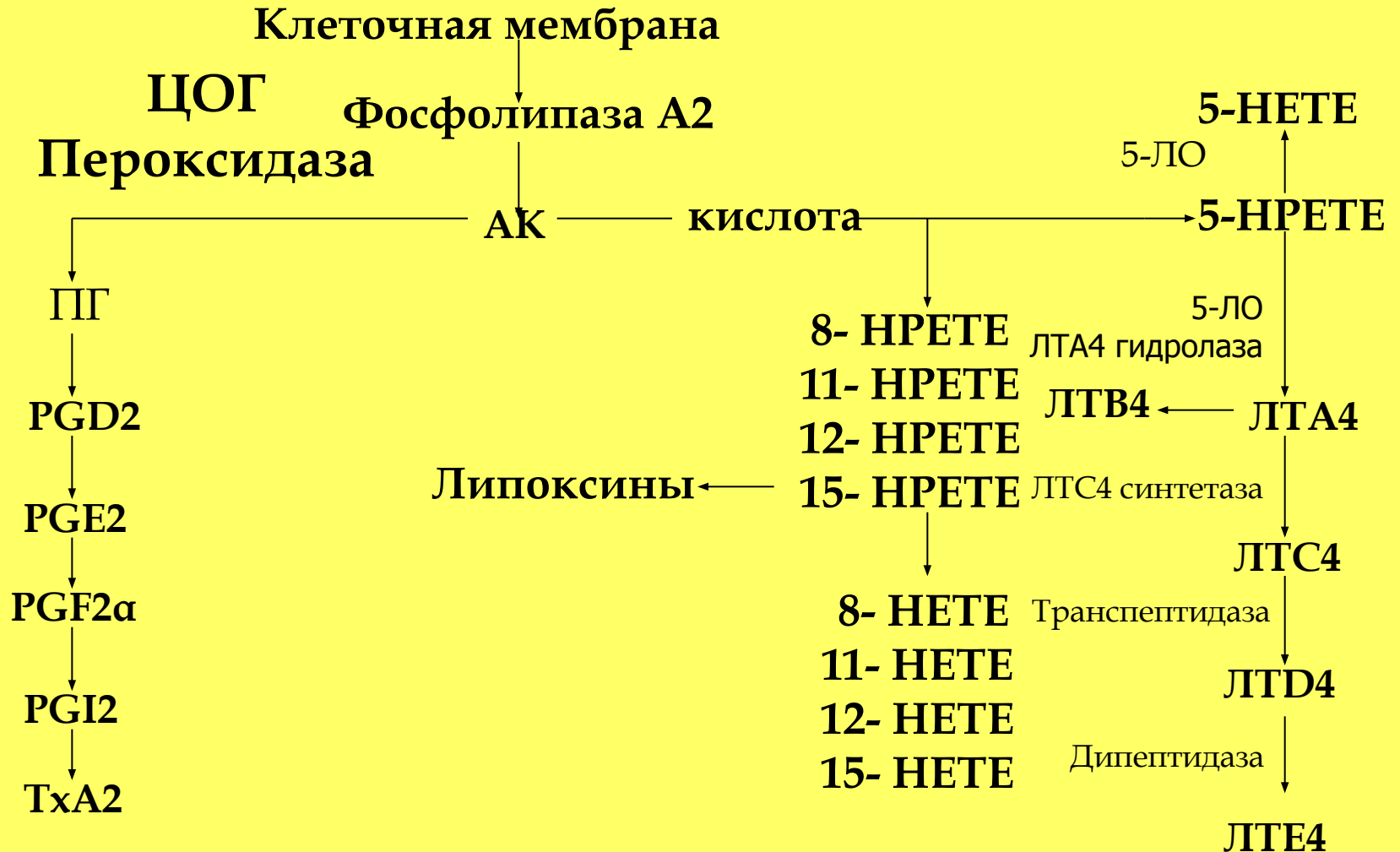
- г) **играют важную физиологическую роль в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта** (увеличение секреции слизи и щёлочи; сохранение целостности эндотелиальных клеток внутри микрососудов слизистой оболочки, способствующее поддержанию кровотока в слизистой; сохранение целостности гранулоцитов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

Арахидоновая кислота, образующаяся из мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы А2, с одной стороны – источник медиаторов воспаления (провоспалительных ПГ и лейкотриенов), а с другой – из нее синтезируется ряд биологически активных веществ, участвующих в физиологических процессах организма (простаглицлин, тромбоксан А2, гастропротекторные и вазодилатирующие ПГ и др.).

Метаболизм арахидоновой кислоты осуществляется по двум путям:

- 1) циклоксигеназный путь, в результате которого из АК под влиянием ЦОГ образуются ПГ, в том числе простаглицлин и тромбоксан А2;**
- 2) липоксигеназный путь, в результате которого из АК под влиянием липоксигеназы образуются лейкотриены.**

МЕТАБОЛИЗМ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Арахидоновая кислота

ЦОГ-1

конституциональная

ЦОГ-2

регулируемая

(-) НПВП (-)

ЦОГ-2
ингибиторы

Простагландины

Гомеостатическая функция

ЖКТ

почки

тромбоциты

эндотелий

Воспаление

Простагландины

Воспаление

ЦНС: боль

ЖКТ: клеточный обмен

апоптоз, пролиферация,

ангиогенез, заживление язв

Кишечный иммунный ответ

Почки: задержка соли

Эндотелий: PGI₂/TXA₂-баланс

- Выше уже отмечено, что в основе концепции механизма противовоспалительного, анальгетического и антипиретического эффектов НПВС лежит угнетение синтеза провоспалительных ПГ путем ингибирования циклоксигеназы.
- Ранее были идентифицированы две основные изоформы ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2.
- ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя в различном количестве) и относится к категории «конститутивных» (структурных) ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ.
- Напротив, ЦОГ-2 в норме в большинстве клеток не обнаруживается, но ее экспрессия существенно увеличивается на фоне развития воспаления.

Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВС, в то время как подавление ЦОГ-1 оказывает противовоспалительное действие и одновременно негативно сказывается на ряде физиологических процессов (защита слизистой желудочно-кишечного тракта, ренопротективное действие, участие в гемостазе).

Следует подчеркнуть, что точка зрения о том, что ЦОГ-1 является «физиологическим», а ЦОГ-2 «патологическим» ферментом в настоящее время пересматривается.

Тем не менее, НПВС условно подразделяются по селективности в отношении изоферментов ЦОГ на неселективные и селективные:

- а) к селективным ингибиторам ЦОГ-1 относится ацетилсалициловая кислота в малых дозах;**
- б) к неселективным ингибиторам ЦОГ относятся большинство «традиционных» НПВС;**
- в) селективными ингибиторами ЦОГ-2 на сегодняшний день считаются мелоксикам, нимесулид, многочисленная группа коксибов.**

В последнее время доказано наличие третьей изоформы циклоксигеназы – ЦОГ-3, которая обнаруживается в специфических тканях – коре головного мозга и сердце и подавляется ацетоминофеном (парацетамолом).

Полагают, что жаропонижающее действие ацетоминофена обусловлено его способностью селективно подавлять синтез простагландинов в центральной нервной системе и снижать уровень простагландинов в цереброспинальной жидкости путем воздействия на ЦОГ-3.

Группы НПВС в зависимости от селективности к изоферментам ЦОГ

- ▲ Неселективные ингибиторы ЦОГ - «Стандартные» («традиционные») НПВС
- ▲ Селективные ингибиторы ЦОГ-1 - Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
- ▲ Селективные ингибиторы ЦОГ-2 – Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб и др.). Другие ЛС (мелоксикам, нимесулид)
- ▲ Селективные ингибиторы ЦОГ-3 – Ацетоминофен (парацетамол)

Другие механизмы

противовоспалительного действия НПВС

- ☉ Установлен тот факт, что анионные свойства НПВС позволяют им проникать в бислой фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и непосредственно влиять на взаимодействие белков, предотвращая клеточную активацию в ранних стадиях воспаления.
- ☉ НПВС повышают уровень внутриклеточного кальция в Т-лимфоцитах, который способствует увеличению пролиферации и синтеза ИЛ-2.
- ☉ Доказано также, что НПВС прерывают активацию нейтрофилов на уровне G-белка.

НПВС обладают умеренным гипосенсибилизирующим действием, обусловленным следующими механизмами



- ▲ ингибированием простагландинов в очаге воспаления и лейкоцитах, которое приводит к снижению хемотаксиса моноцитов;
- ▲ снижением образования гидрогептанотриеновой кислоты (при этом уменьшается хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления);
- ▲ торможением бласттрансформации (деления) лимфоцитов вследствие блокады образования простагландинов.

Согласно циклоксигеназной концепции, наиболее целесообразным является назначение короткоживущих, быстродействующих и быстро выводящихся из организма НПВС.

К таковым в первую очередь относят лорноксикам, ибупрофен, диклофенак, ацеклофенак, нимесулид.

Несмотря на то, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 отличается большей безопасностью, накапливаются новые литературные сообщения о побочных эффектах указанных ЛС, в частности, развитии у пациентов острой почечной недостаточности, задержке заживления эрозивно-язвенного процесса в желудке, обратимом бесплодии.



С практических позиций следует помнить о том, что противовоспалительный эффект НПВС уже необходимо оценивать в течение 1-2 недель приема ЛС. Если лечение приводит к желаемым результатам, его продолжают до полного исчезновения воспалительных изменений. В случае наличия у пациентов синдрома болей (поражение опорно-двигательного аппарата), согласно современной стратегии лечения боли врач должен помнить об основных принципах назначения НПВС.

Основные принципы назначения НПВС

- 1) Индивидуализированный принцип: дозу, способ введения, лекарственную форму определяют строго индивидуально (особенно у детей!) с учетом интенсивности боли и на основании постоянного мониторинга клинико-лабораторных критериев.
- 2) «Лестничный принцип»: ступенчатое обезболивание при соблюдении унифицированных диагностических подходов.
- 3) Принцип своевременности введения: интервал между введениями определяют по степени тяжести боли и фармакокинетическим особенностям действия ЛС и их лекарственной формы. Возможно использование ЛС длительного действия, которые при необходимости можно дополнять препаратами быстрого действия.
- 4) Принцип адекватности способа введения: предпочтение отдают оральному введению препарата. Это наиболее простой, эффективный и наименее болезненный (психотравмирующий) способ введения.

НПВС являются основой медикаментозного лечения при большинстве заболеваний опорно-двигательного аппарата. Они позволяют достаточно быстро остановить воспалительный процесс и снять отек, благодаря чему отступает боль.

Проблема боли остается одним из фундаментальных вопросов медицины. Боль сопровождает около 70% всех известных заболеваний.

Каждый 5-й трудоспособный человек страдает от боли. Распространенность хронической боли в популяции колеблется от 2 до 49%. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (11,3 – 40%) обращений к врачу. Установлено, что распространенность хронической боли выше среди женщин, увеличивается с возрастом, зависит от эмоционального состояния, имеет культурные и этнические особенности.

Острые и хронические мышечно-скелетные боли — ведущий симптом большинства широко распространенных в популяции ревматических заболеваний.

По некоторым оценкам, каждый седьмой пациент, обращающийся в поликлинику, предъявляет жалобы на боли в суставах, мышцах или костях.

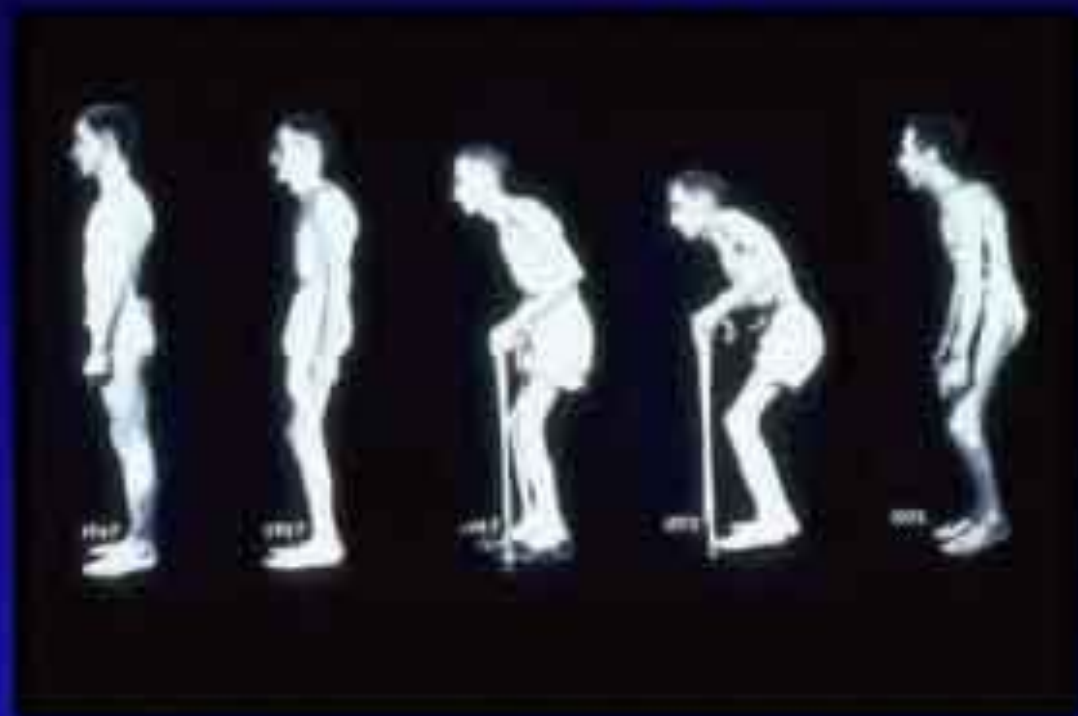
В целом «ревматические» боли встречаются более чем у 30% населения земного шара, и их распространенность существенно нарастает с возрастом!!!

**«Легче находятся люди,
которые добровольно
идут на смерть, чем те,
что терпеливо
переносят боль»**

Ю.Цезарь



Спондилоартропатии



Подагра



Определение понятия

Боль - физиологический феномен, информирующий нас о вредных воздействиях, повреждающих или представляющих потенциальную опасность для организма

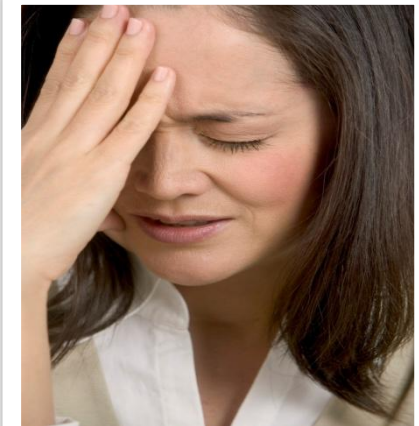
- **Болевой синдром** – совокупность реакций организма на возникновение ноцицептивной (болевой) импульсации
- **Боль острая и боль хроническая**
- **Хроническая боль** продолжается сверх нормального периода заживления. (Более 3 месяцев) (Международная Ассоциация по изучению боли (IASP), H.M Merskey, N. Bogduk, 1994).

Эпидемиология и гендерные различия

- От 11 до 40% причин обращений в учреждения первичной медико-санитарной помощи связаны с болью (Gureje O., Simon G. E., Van der Horst M., 2001).

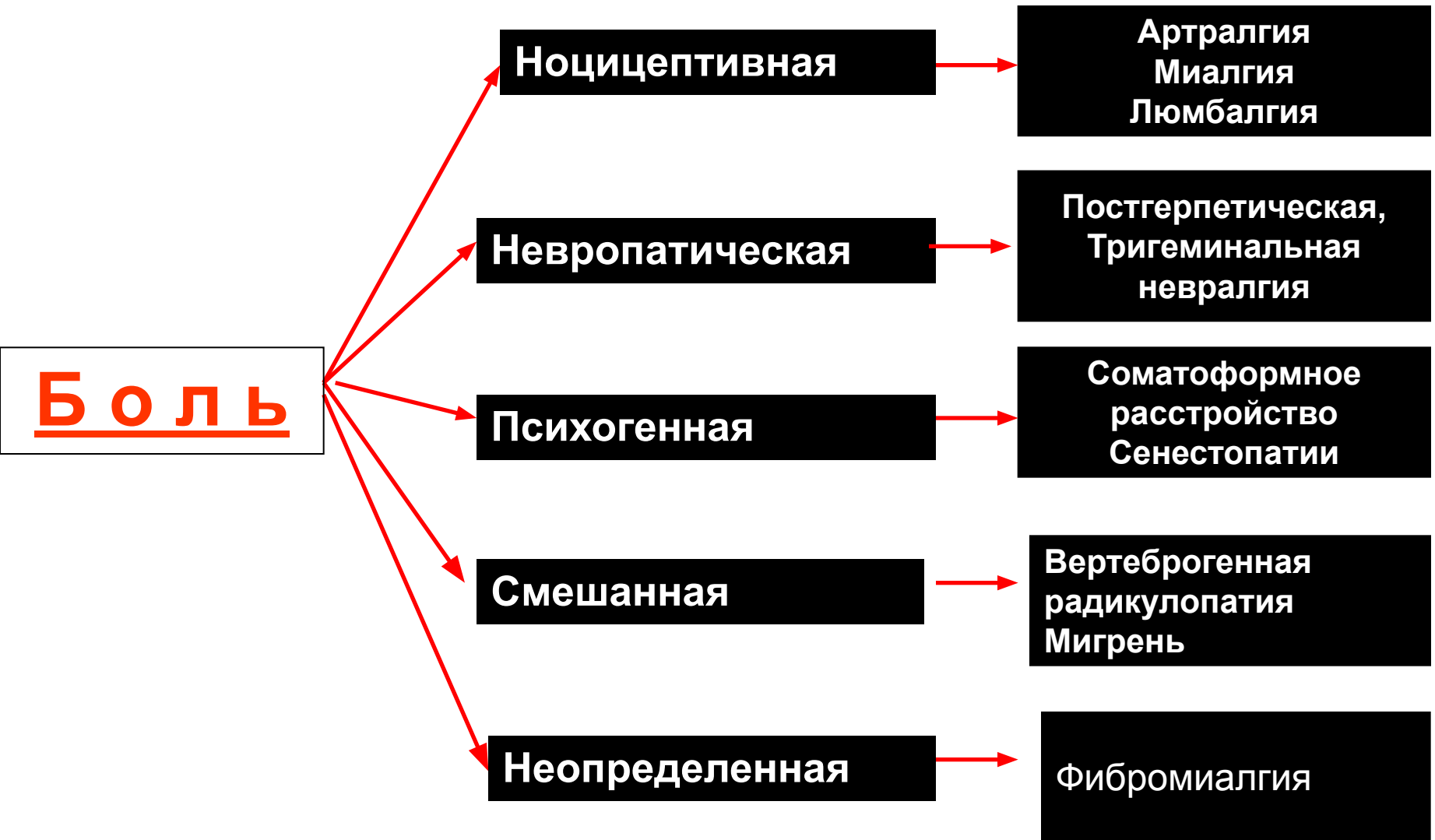


Более частой причиной являются боли в суставах (45%) и в нижней части спины (24%). (Breivik H, Collett B, Ventafridda V., Cohen R., 2006)



У девочек и женщин
толерантность к боли ниже,
чем у мальчиков и мужчин!!!

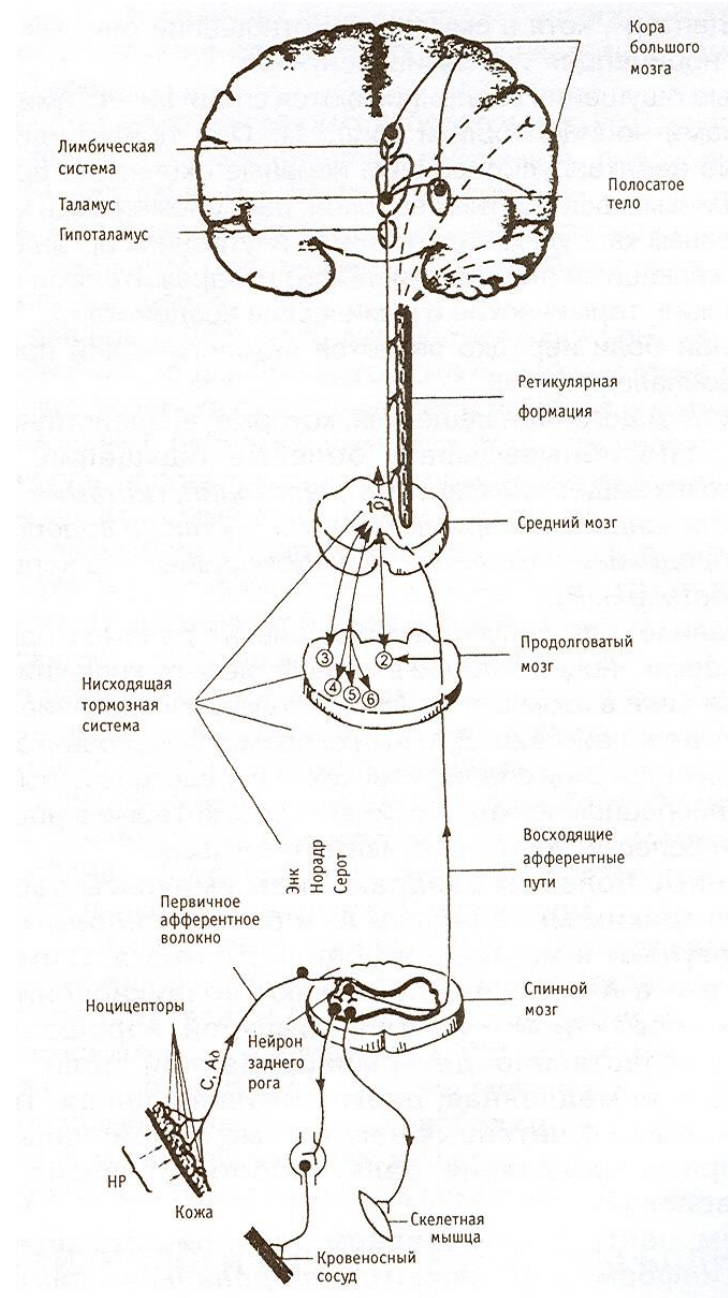
Классификация боли



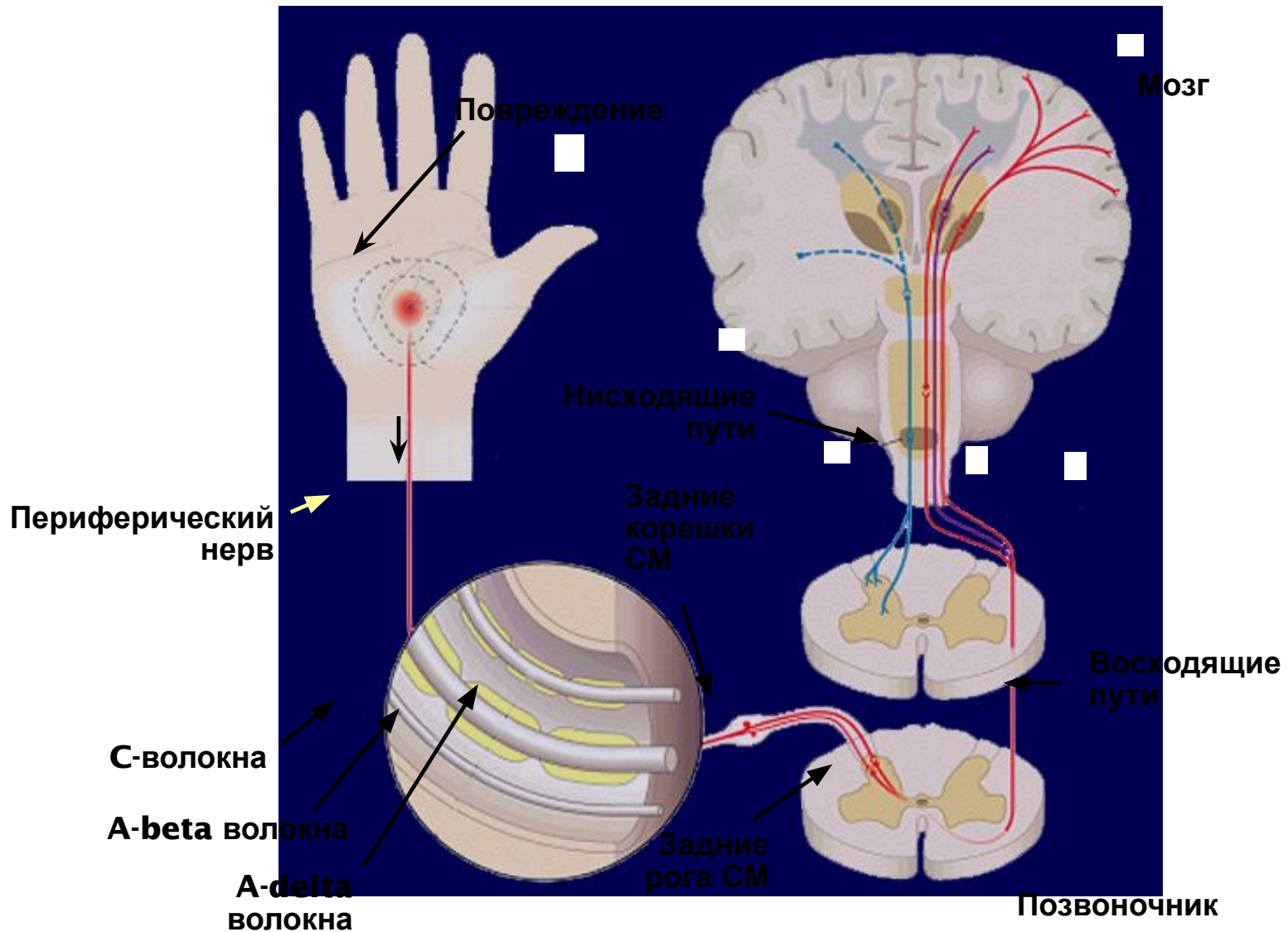
Передача болевого импульса

- Ноцицепторы
- А и С волокна
- Спинной мозг
- Тракты спинного мозга
- Таламус
- Кора

Рис. Цит. По Д.А.
Харкевич
Фармакология (2006)

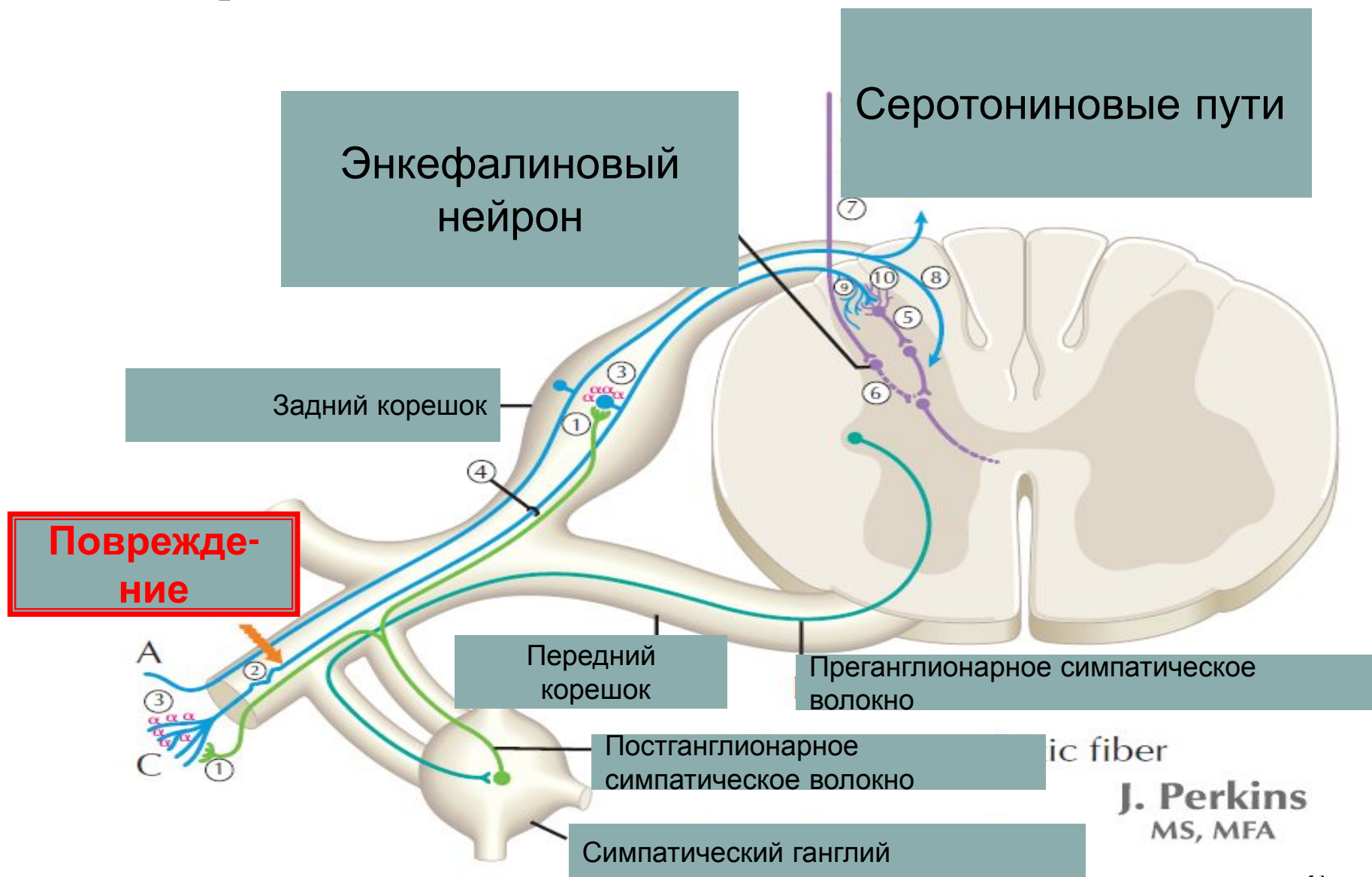


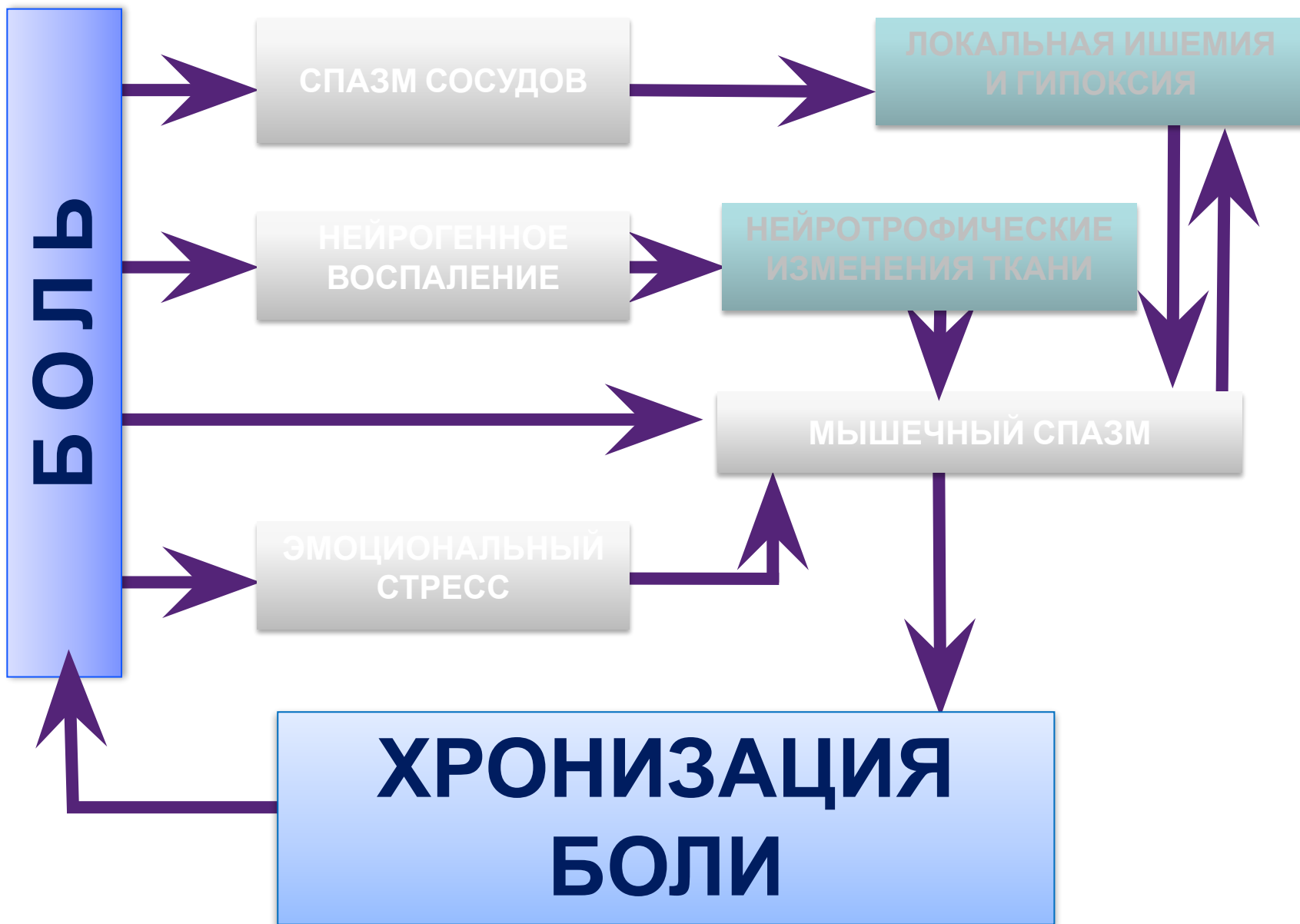
Ноцицептивная боль



Adapted with permission from WebMD Scientific American® Medicine.

Нейропатическая боль





ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛИ

- I. АНАЛЬГЕТИКИ
 - I. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, КОРТИКОСТЕРОИДЫ
 - I. МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ
 - V. МИОРЕЛАКСАНТЫ
 - V. ОПИОИДЫ
 - I. АНТИДЕПРЕССАНТЫ
 - I. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
 - I. АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ
- Средства, ограничивающие вход ноцицептивной импульсации в ЦНС,
-

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ

- **Болевые рецепторы (ноцицепторы)**
 - возникновение боли
 - **Периферические нервы и ганглии задних корешков спинного мозга**
 - проведение боли
 - **Спинной мозг (задние рога и восходящие пути)**
 - Модуляция боли
 - Спинальные болевые рефлексы
 - Проведение боли
 - **Головной мозг (продолговатый мозг, гипоталамус, таламус, кора)**
 - Когнитивные, эмоциональные, вегетативные реакции на боль
- НПВС, ГКС**
• Подавление синтеза эндогенных химических веществ
- Местные анестетики**
• Неизбирательное нарушение проведения импульсов по нервным волокнам
- Миорелаксанты**
• Торможение нейронов на уровне спинного мозга, анальгетическое действие за счет устранения мышечного спазма
- Опиоиды**
• Стимуляция опиоидных рецепторов эндогенной антиноцицептивной системы
- АНТИДЕПРЕССАНТЫ, АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ**
-

При планировании фармакотерапии врач должен учитывать следующее

- 1) Противовоспалительное действие НПВС напрямую зависит от их сродства к ЦОГ, а также от уровня кислотности раствора выбранного препарата (информация приводится в инструкциях по применению), обеспечивающей концентрацию в зоне воспаления.
- 2) Анальгетическое и жаропонижающее действие развивается тем быстрее, чем более нейтральный pH имеет раствор НПВС. Такие препараты быстрее проникают в ЦНС и угнетают центры болевой чувствительности и терморегуляции.
- 3) Чем короче период полувыведения, тем меньше выражена энтерогепатическая циркуляция, меньше риск кумуляции и нежелательного лекарственного взаимодействия и тем безопаснее НПВС.

НПВС оказывают различное действие на гиалиновый хрящ, но в основном угнетают его метаболизм

В литературе указываются различные механизмы воздействия НПВС на метаболизм гиалинового хряща, основными из которых являются:

- торможение метаболической активности хондробластов;
- снижение синтеза протеогликанов, коллагена 2 типа и гиалуроновой кислоты;
- способность к усилению преждевременной гибели хондроцитов;
- усиление дегенерации хряща;
- тенденция к усилению прогрессирования остеоартрита.

Некоторые неселективные НПВС (индометацин, ибупрофен, диклофенак) при длительном применении угнетают пролиферацию хондроцитов, вызывая тем самым усиление процессов дегенерации хрящевой ткани

J.T. Dingle J.T. и M.Parker все НПВС подразделили на 3 группы в зависимости от их влияния на синтез компонентов матрикса хряща *in vitro*:

- 1) ингибирующие (индометацин, напроксен, ибупрофен, диклофенак),**
- 2) нейтральные (пироксикам),**
- 3) стимулирующие (ацеклофенак).**

Практические

Выводы ►



Основные данные по клинико-фармакологическим особенностям НПВС, свидетельствуют о выраженной клинико-фармакологической гетерогенности ЛС указанной группы и требуют от каждого врача тщательного фармакологического мышления по пациентам, которым планируется назначение НПВС.

Особого внимания следует уделять детям с их значительными отличиями в параметрах фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, включая и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)!!!

История использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)

Началась во второй половине XIX века, когда впервые при остром ревматизме применили салицилат натрия, а в 1899 г. в практику была введена ацетилсалициловая кислота. В XVIII веке при малярии рекомендовали кору ивы, так как ива растет в заболоченных местах, где встречается и малярия, а в соответствии с «доктриной сигнатур» там, где есть больные, должно находиться и природное лекарство. Впоследствии оказалось, что кора ивы содержит салицин, из которого получают салициловую кислоту.

**В настоящее время в класс НПВП входят
около 20 лекарственных средств,
которые по химической структуре
подразделяются на несколько групп:**

**производные салициловой, индоловой,
гетероарилуксусной, пропионовой
эноликовой кислот и др.**

**К сожалению, «химическая»
классификация малополезна для
прогнозирования клинической
эффективности и токсичности того или
иного НПВП.**

Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов по химической структуре

1. Производные кислот

А) Арилкарбоновые кислоты:

Салициловая кислота: аспирин



пирфлунисал
асалицилат
торилат

салицилат натрия

Антраниловая кислота (фенаматы):

флуфенамовая кислота

мефенамовая кислота

меклофенамовая кислота

Б) Арилалкановые кислоты:

Арилуксусная кислота: **диклофенак**

ацеклофенак

фенклофенак

алклофенак

Гетероарилуксусная кислота: **толметин**

зомепирак

кеторолак

триметамин

Индол/инден уксусные кислоты:

индометацин



сулиндак

ацеметацин

Арилпропионовая кислота:

ибупрофен



рофен
ен
н
н
рен
н

супрофен

индопрофен



ноксапрофен
рофен

тиaproфеновая к-та

В) Эноликовая кислота

Пиразолидиндионы: **фенилбутазон**

оксифенилбутазон

азапропазон

фепразон

Оксикамы: **пироксикам**

изоксикам

судоксикам

мелоксикам



2. Некислотные производные

проквизон

тиарамид

буфексамак

эпипразол

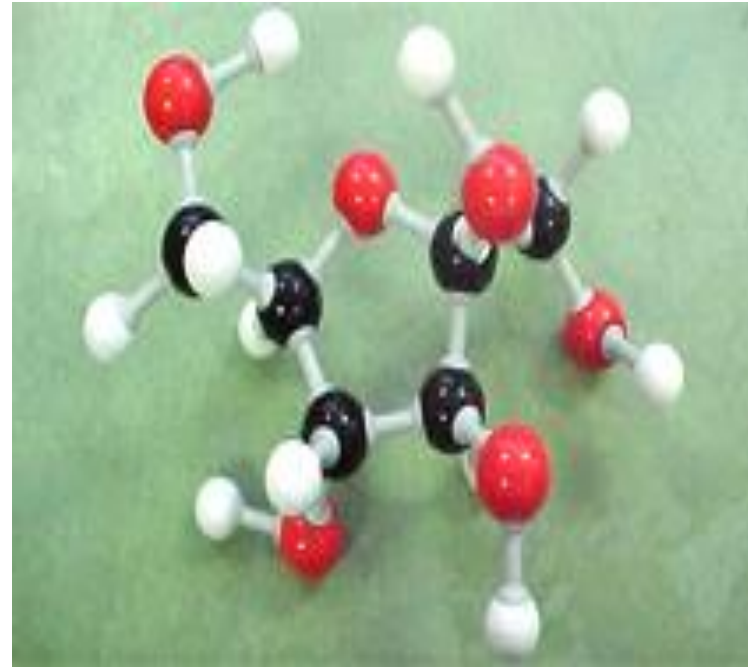
набуметон

флурпроквизон

флуфизон

тиноридин

колхицин



3. Комбинированные препараты

артротек (диклофенак+мизопростол)

**Классификация нестероидных
противовоспалительных препаратов
по селективности в отношении
различных форм циклооксигеназы**

**Степень селективности
к ЦОГ-1или ЦОГ-2**

**Название
препарата**

**1.Выраженная селективность
в отношении ЦОГ-1**



**Ацетилсалицил.
кислота
Индометацин
Кетопрофен
Пироксикам
Сулиндак**

2. Умеренная селективность

в отношении ЦОГ-1

Диклофенак

Ибупрофен

Напроксен

3. Примерно равноценное

ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Лорноксикам (ксефокам)

4. Умеренная селективность

в отношении ЦОГ-2

Этодолак

Мелоксикам

Нимесулид

Набуметон

5. Выраженная селективность

в отношении ЦОГ-2

Целекоксиб
Рофекоксиб

Все НПВП имеют ряд общих химических и фармакологических свойств.

Условно НПВП подразделяются на «короткоживущие» (< 6 ч) и «длительноживущие» (> 6 ч). Однако четкая связь между периодом полувыведения ($T_{1/2}$) НПВП в плазме и клинической эффективностью не прослеживается. Это связано с тем, что «короткоживущие» препараты накапливаются в зоне воспаления, например в полости сустава. Поэтому двукратный их прием нередко столь же эффективен, как многократный.

Лекарственные средства	Рекомендуемые дозы
Препараты с коротким $T_{1/2}$ (< 6 ч)	
Ацетилсалициловая кислота	2400–6000 мг/сут в 4–5 приемов (применяется крайне редко)
Диклофенак	75–150 мг/сут в 2 приема
Ибупрофен	1200–3200 мг/сут в 4 приема (макс. 3200 мг)
Индометацин	75–150 мг/сут в 3–4 приема
Кетопрофен	100–300 мг/сут в 2 приема
Нимесулид*	200–400 мг/сут в 2 приема
Флурбипрофен	200–300 мг/сут в 2–3 приема
Этодолак	600–1200 мг/сут в 3–4 приема
Целекоксиб*	200–400 мг/сут в 2 приема

Препараты с длительным $T_{1/2}$ (> 6 ч)

Дифлунисал	500–1500 мг/сут в 2 приема
Мелоксикам*	7,5–15 мг/сут в 1 прием
Набуметон	1000 мг мг/сут в 2 (макс. 1500 мг)
Напроксен	1000 мг/сут в 2 приема
Пироксикам	10–20 мг/сут в 1 прием
Ацеклофенак	200 мг в 2 приема
Лорноксикам	8–16 мг в 2 приема

* Препараты, относящиеся к категории ингибиторов ЦОГ-2.

Рекомендуемые дозы НПВП (у взрослых)

<u>Препарат</u>	<u>Доза, мг/сут</u>	<u>Число приемов</u>
Ибупрофен	1200-2400	3-4
Кетопрофен	100-400	3-4
Напроксен	500-1500	2-3
Диклофенак	75-150	2-3
Ацеклофенак	200	2
Индометацин	50-200	2-4
Пироксикам	20-40	1
Лорноксикам	8-16	2
Мелоксикам	7,5-15	1
Нимесулид	100-200	1-2
Целекоксиб	100-400	1-2

В действии НПВС выделяют следующие узловые звенья (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).**

В действии НПВС выделяют следующие узловые звенья (2):

- 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).

В действии НПВС выделяют следующие узловые звенья (3):

- 3. Торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и другие, неспецифические эндогенные, повреждающие факторы).**
- 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.**

В действии НПВС выделяют следующие узловые звенья (4):

- 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.**

Наиболее часто НПВП назначаются при следующих состояниях:

- Ревматоидный артрит
- Остеоартрит
- Воспалительные артропатии (анкилозирующий спондилоартрит Воспалительные артропатии (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит Воспалительные артропатии (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, синдром Рейтера))
- Подагра
- Дисменорея
- Метастазы костей, сопровождающиеся болью
- Головная боль Головная боль и мигрень
- Послеоперационный болевой синдром
- Болевой синдром слабой или средней степени выраженности при воспалительных изменениях или травме

**На основании литературных данных
схематично по определенным
свойствам НПВС можно расположить
следующим образом**

**по убыванию противовоспалительного
действия в порядке ранжирования: 1)**

индометацин → 2) флурбипрофен → 3)

диклофенак (ацеклофенак) → 4)

пироксикам → 5) кетопрофен → 6)

напроксен → 7) фенилбутазон → 8)

ибупрофен → 9) кеторолак → 10)

**лорноксикам → 11) ацетилсалициловая
кислота**

по убыванию анальгетической активности: 1) лорноксикам → 2) кеторолак → 3) диклофенак (ацеклофенак) → 4) индометацин → 5) ибупрофен → 6) ацетилсалициловая кислота → 7) кетопрофен

по риску кумуляции и нежелательному лекарственному взаимодействию: 1) пироксикам → 2) мелоксикам → 3) кеторолак → 4) ибупрофен → 5) диклофенак (ацеклофенак) → 6) лорноксикам.



Желудочно–кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/
перфорация



Печеночные

- ✓ повреждение
печеночных клеток



Кардио–ренальные

- ✓ артериальная
гипертензия
- ✓ периферические
отеки



Почечные

- ✓ снижение
 клубочковой
фильтрации
- ✓ интерстициальный
нефрит



Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска
кровотечения

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

Факторы риска поражения ЖКТ, связанного с приемом НПВП

Основные

Возраст старше 65 лет

Язвенный анамнез

Применение прямых и
непрямых антикоагулянтов

Прием АСК в низких дозах

Прием НПВП в высоких
дозах или нескольких

НПВП одновременно

Дополнительные

Применение ГК

Инфекция H.pyl.

Курение

Прием алкоголя

Тяжелые сопутствующие заболевания

Таблица 5. Мониторинг побочных эффектов НПВП

Токсические реакции, требующие мониторинга	Поражение ЖКТ и почек
Базовое обследование	Общий анализ крови, креатинин, аланин- и аспартат аминотрансфераза
Наблюдение в динамике	Мелена, диспепсия, тошнота/рвота, боли в животе, отеки, затруднение дыхания
Динамическое обследование	Общий анализ крови (раз в год), печеночные пробы, креатинин, АД (по мере необходимости)*

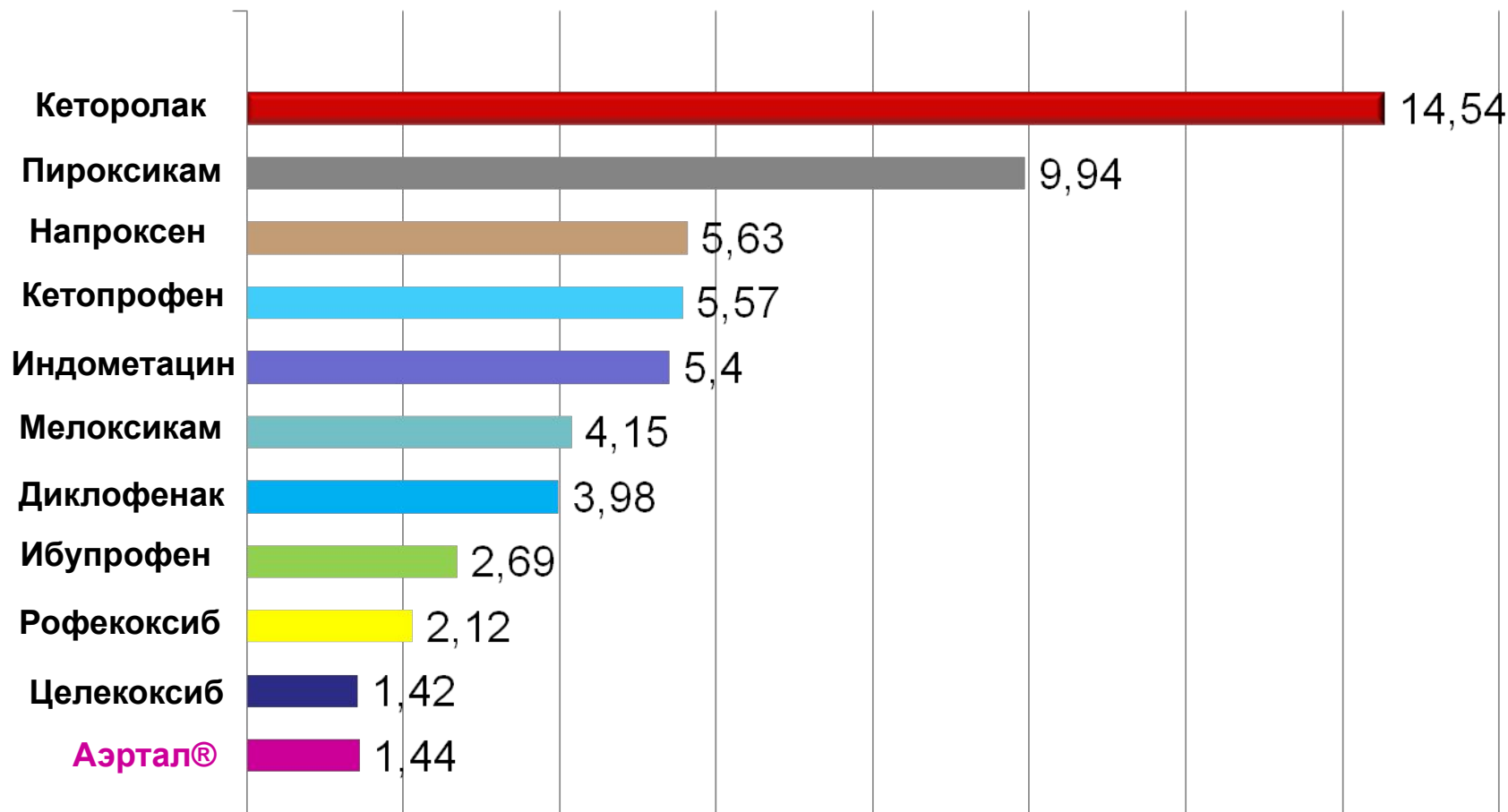
* При лечении диклофенаком следует исследовать аланин- и аспартат аминотрансферазы 1 раз в 2 мес.

При сочетанном приеме НПВП и ингибиторов АПФ исследовать сывороточный креатинин каждые 3 недели

**Мощный
ненаркотический
анальгетик для
купирования
болевого
синдрома средней
и высокой
интенсивности
различного генеза**



Риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании НПВП (мета-анализ 9 популяционных исследований 2000-2008гг.)



При приеме Аэртала наблюдается наименьший риск развития ЖКТ-кровотечений

Относительный риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВС (мета-анализ 28 популяционных исследований за период 1980-2011г.г.)

ЛС

Относит.риск

Ацеклофенак

1,43

Целекоксиб

1,45

Ибупрофен

1,84

Диклофенак

3,34

Мелоксикам

3,47

Нимесулид

3,83

Напроксен

4,10

Индометацин

4,14

Факторы риска	Комментарий
<i>Определенные</i>	
Возраст старше 65 лет	Частота в 4 раза выше, чем у лиц молодого возраста, связана с большей выраженностью основного заболевания и наличием сопутствующей патологии
Патология ЖКТ в анамнезе (особенно пептические язвы и желудочное кровотечение)	Язвенная болезнь (в сочетании с пожилым возрастом) повышает вероятность развития эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК в 12–14 раз, а также желудочного кровотечения
Сопутствующие заболевания	Застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, почечная и печеночная недостаточность
Лечение сопутствующих заболеваний (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы)	Применение НПВП лицами старше 65 лет является независимым предиктором возникновения артериальной гипертензии (риск 1,4), ухудшает возможности контроля артериального давления (снижает гипотензивный эффект большинства антигипертензивных препаратов)
Прием высоких доз НПВП	ОР: 2,5 – у лиц, принимающих низкие дозы, 8,6 – у лиц, принимающих высокие дозы НПВП; 2,8 – при лечении стандартными дозами НПВП, 8,0 – при лечении высокими дозами
Одновременный прием нескольких НПВП (кроме низких доз АСК)	Риск удваивается
Сочетанный прием НПВП и глюкокортикоидов	ОР в 10,6 выше, чем при приеме только НПВП
Сочетанный прием НПВП и антикоагулянтов	Возрастает риск желудочно-кишечных кровотечений, особенно у пожилых лиц, при недостаточном питании, гипопротеинемии
Лечение НПВП меньше 3 мес	ОР: 7,2 – у леченных в течение менее 30 дней, 3,9 – у леченных более 30 дней; 8,0 – при лечении меньше 1 мес; 3,3 – при лечении 1–3 мес; 1,9 – при лечении более 3 мес и остается стабильным на протяжении нескольких лет лечения, что связывают с процессом адаптации за счет увеличения скорости выработки слизи и появления молодых эпителиальных клеток
Прием НПВП с длительным периодом полужизни и неселективных НПВП в отношении ЦОГ-2	
<i>Возможные</i>	
Наличие ревматоидного артрита	
Женский пол	Чаще эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения встречаются у женщин, особенно в пожилом возрасте, что объясняется повышенной чувствительностью женщин к действию НПВП и более частым и не всегда оправданным приемом НПВП по поводу болевого синдрома разного генеза
Прием алкоголя	Ульцерогенное действие НПВП на слизистую оболочку желудка и ДПК потенцируется приемом алкоголя, отмечается большая частота перфорации язв при сочетании таких факторов, как прием НПВП, злоупотребление алкоголем, курение
Курение	
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	Данные противоречивы

Примечание. ОР – относительный риск.

ПАРАЦЕТАМОЛ (АЦЕТОМИНОФЕН, ПАНАДОЛ, КАЛПОЛ, ЭФФЕРАЛГАН, ТАЙЛЕНОЛ, КОЛДРЕКС)

Требуют осторожного применения препарата!!!

больные алкоголизмом, хронической сердечной недостаточностью, ИБС, цереброваскулярными заболеваниями, дислипидемией или гиперлипидемией, сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий, курящие, при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин., при язвенных поражениях ЖКТ в анамнезе, наличии инфекции *H. pylori*, длительном использовании НПВП, тяжёлых соматических заболеваниях, одновременном приёме пероральных глюкокортикостероидов (в том числе преднизолона), антикоагулянтов (в том числе варфарина), антиагрегантов (в том числе АСК, клопидогреля), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в том числе циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина), при беременности, во время кормления грудью, в пожилом возрасте и раннем грудном возрасте (до 3 мес.).

ПАРАЦЕТАМОЛ

- ▲ Исследования осложнений, вызываемых парацетамолом, велись в США несколько лет. Вопрос был поставлен на контроль FDA в связи с участвовавшими случаями передозировки, вызывающей поражение печени. Согласно официальным данным, употребление парацетамола — самая распространённая в США причина возникновения поражения печени!!!
- ▲ Ежегодно к врачам с таким диагнозом попадают 56 тыс. человек, в среднем 458 случаев заканчиваются летально.
- ▲ Отравления не предотвратила даже многолетняя образовательная кампания, проводимая властями. Американцы используют парацетамол чаще, чем другие болеутоляющие, так как считают, что он меньше вредит ЖКТ.

НПВП и печень

Анализ нежелательных явлений по базам данных ВОЗ и FDA



*представлены только НПВП, зарегистрированные в России

Для нимесулидов характерен более высокий процент возникновения гепатотоксичности

Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J., Perez-Guttham S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 Selective Inhibitors or Nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. Clin. Ther/Vol. 28, № 8, 2006:1123-1132.



Press release

European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines

Ограничить использование лечением острой боли и дисменорреи

The European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) has concluded that the benefits of systemic nimesulide-containing medicines continue to outweigh their

Нимесулид содержащие лекарственные средства не должны использоваться для симптоматической терапии остеоартритов

painful osteoarthritis and primary dysmenorrhoea.

The Committee started a full assessment of the benefits and risks of nimesulide-containing medicines for systemic use at the request of the European Commission, because of ongoing concerns over their gastrointestinal and hepatic safety.

The CHMP reviewed results of epidemiological studies conducted by the marketing authorisation holder at the request of the Committee in 2007, all available reports on adverse drug reactions and data from the published literature.

The Committee noted that, in treatment of acute pain, nimesulide is as effective as other NSAID pain killers, such as diclofenac, ibuprofen and naproxen.

In terms of safety, the CHMP noted that nimesulide has the same risk of gastrointestinal toxicity as

ЕМА пришло к выводу, что прием нимесулида ассоциируется с увеличением

риска токсического поражения печени, в сравнении с другими НПВП.

Использование нимесулида в терапии хронических заболеваний (таких как остеоартрит) увеличивает риск использования лекарственного средства для

лечебной терапии. В следствии чего повышается риск поражения печени

Лекарственные поражения печени при приеме НПВС

Алгоритм диагностики и профилактики лекарственного поражения печени на фоне приема НПВП включает следующие положения:

1. При назначении НПВС требуется мониторинг активности печеночных ферментов: АЛТ, АСТ, билирубина, γ -глутамилтранспептидазы, ЩФ - 1 раз в 2-4 нед.
2. В случае повышения активности АЛТ, но не выше чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН), или увеличения концентрации билирубина не выше чем в 2 раза от ВГН мониторинг следует проводить каждые 2 нед.
3. Терапия НПВС должна быть прекращена в случаях, если: АЛТ или АСТ в 8 раз превышает ВГН; АЛТ или АСТ в 5 раз превышает ВГН в течение 2 нед; АЛТ или АСТ выше ВГН в 3 раза и билирубин выше ВГН в 2 раза; АЛТ или АСТ выше ВГН в 3 раза, а также отмечается появление усталости, тошноты, рвоты, боли или дискомфорта в правом подреберье, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (выше 5%).
4. Важно помнить, что диагноз лекарственного поражения печени является диагнозом исключения, т.е. для его постановки требуется тщательное обследование для выявления других возможных причин появления симптомов и изменения печеночных показателей.



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

Субъекты обращения
лекарственных средств

25.07.2013 № 16И-812/13

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственных препаратов,
содержащих диклофенак

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо «Новартис Фарма» относительно новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих диклофенак.

Приложение: на 3 л. в 1 экз.

Врио руководителя

М.А. Мурашко

Уважаемый медицинский работник!

Настоящее письмо рассылается в соответствии с требованиями Европейского агентства по оценке лекарственных средств (EMA) и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) МЗ РФ с тем, чтобы проинформировать Вас о важных ограничениях, связанных с применением лекарственных препаратов, содержащих диклофенак (а именно лекарственных форм для системного применения), после европейского анализа сердечно-сосудистой безопасности их применения.

- В целом, польза от применения диклофенака превышает риски, однако данные, полученные к настоящему времени, указывают на то, что применением диклофенака, так же как и с применением избирательных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), связан повышенный риск **явлений артериального тромбоза.**
- В настоящее время диклофенак **противопоказан к применению** у пациентов с подтвержденной хронической сердечной недостаточностью (функционального класса II–IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)), ишемической болезнью сердца, поражением периферических артерий или цереброваскулярными нарушениями. У пациентов с перечисленными заболеваниями схема лечения следует пересмотреть.
- У пациентов со значительными факторами риска сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение) лечение препаратами, содержащим диклофенак, следует начинать только после тщательного обследования и анализа.
- У всех пациентов, получающих диклофенак, следует применять его **минимальной эффективной дозе в течение максимально короткого времени** требуемого для уменьшения выраженности симптомов.

от 17.10.2013 № 01-11-14/7859

Представительствам
фармацевтических компаний и
производителям лекарственных
средств согласно реестру рассылки

О внесении изменений в инструкции
по применению лекарственных средств

Министерство здравоохранения Республики Беларусь на основании рекомендаций комиссии по лекарственным средствам (протокол от 24.09.13 г. № 9) приняло решение **обязать производителей лекарственных средств с международным непатентованным наименованием ДИКЛОФЕНАК, для системного применения, внести в разделы «Противопоказания», «Предостережения и особые указания», «Побочные реакции» и «Способ применения и дозы» инструкции по медицинскому применению информацию о риске развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, а также меры направленные на снижение данного риска.**

Проект инструкции по медицинскому применению должен быть представлен в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в течение 6-х месяцев. В противном случае Министерство здравоохранения Республики Беларусь оставляет за собой право приостановить действие регистрационного удостоверения вышеуказанных лекарственных средств.

Заместитель Министра

И.Г. Лосицкий



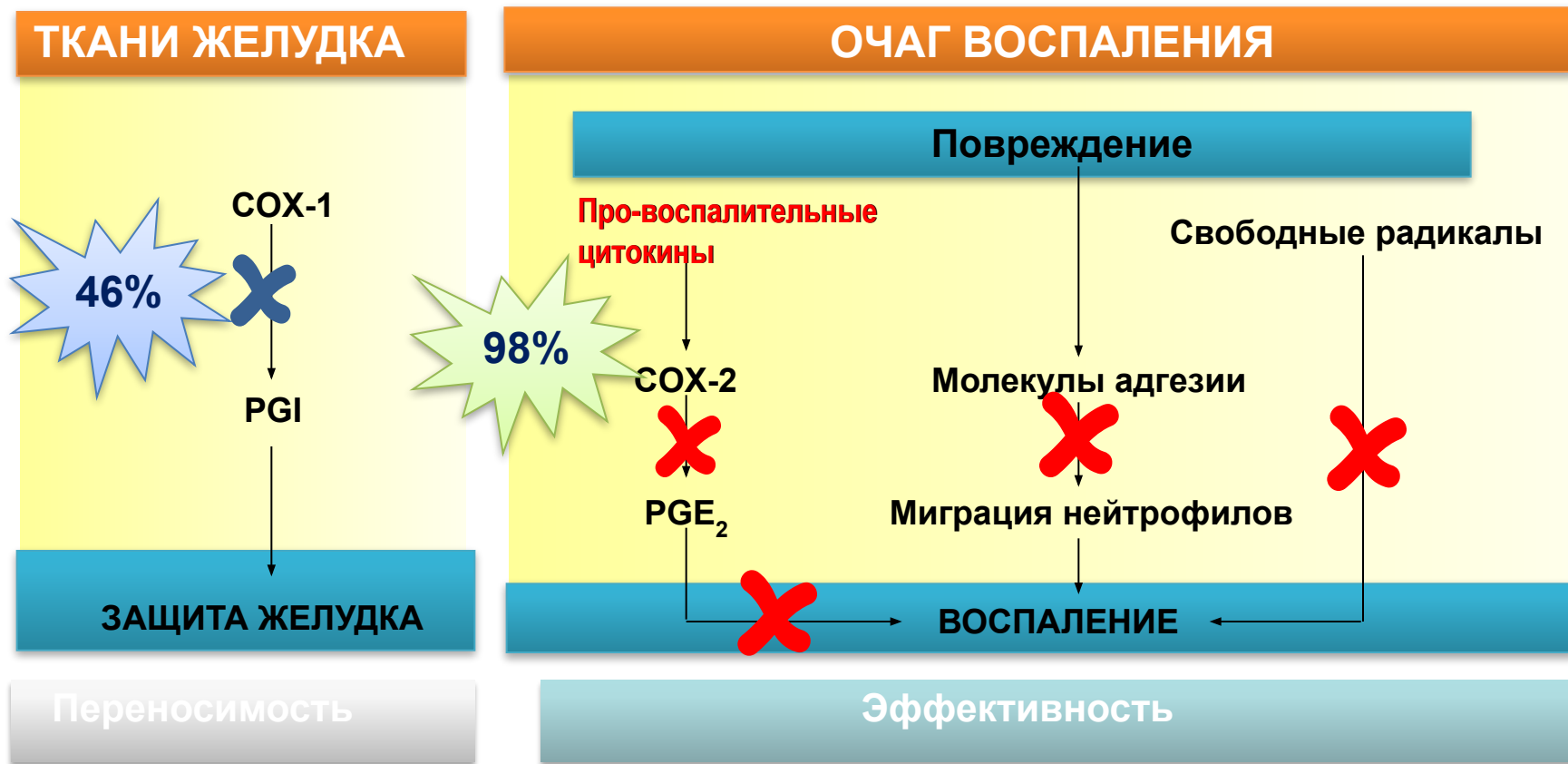
АЭРТАЛ®

ацеклофенак

Новое
поколение
золотого
стандарта
НПВП



Многокомпонентный механизм противовоспалительного действия Аэртала



✓ Не повреждает
слизистую желудка
и кишечника

✓ Блокирует все звенья
воспалительного процесса

ацеклофенака

1. Подавление синтеза важнейших провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО)



2. Снижение активности металлопротеиназ



3. Подавление катаболизма хрящевой ткани



4. Активация антиметаллопротеиназ

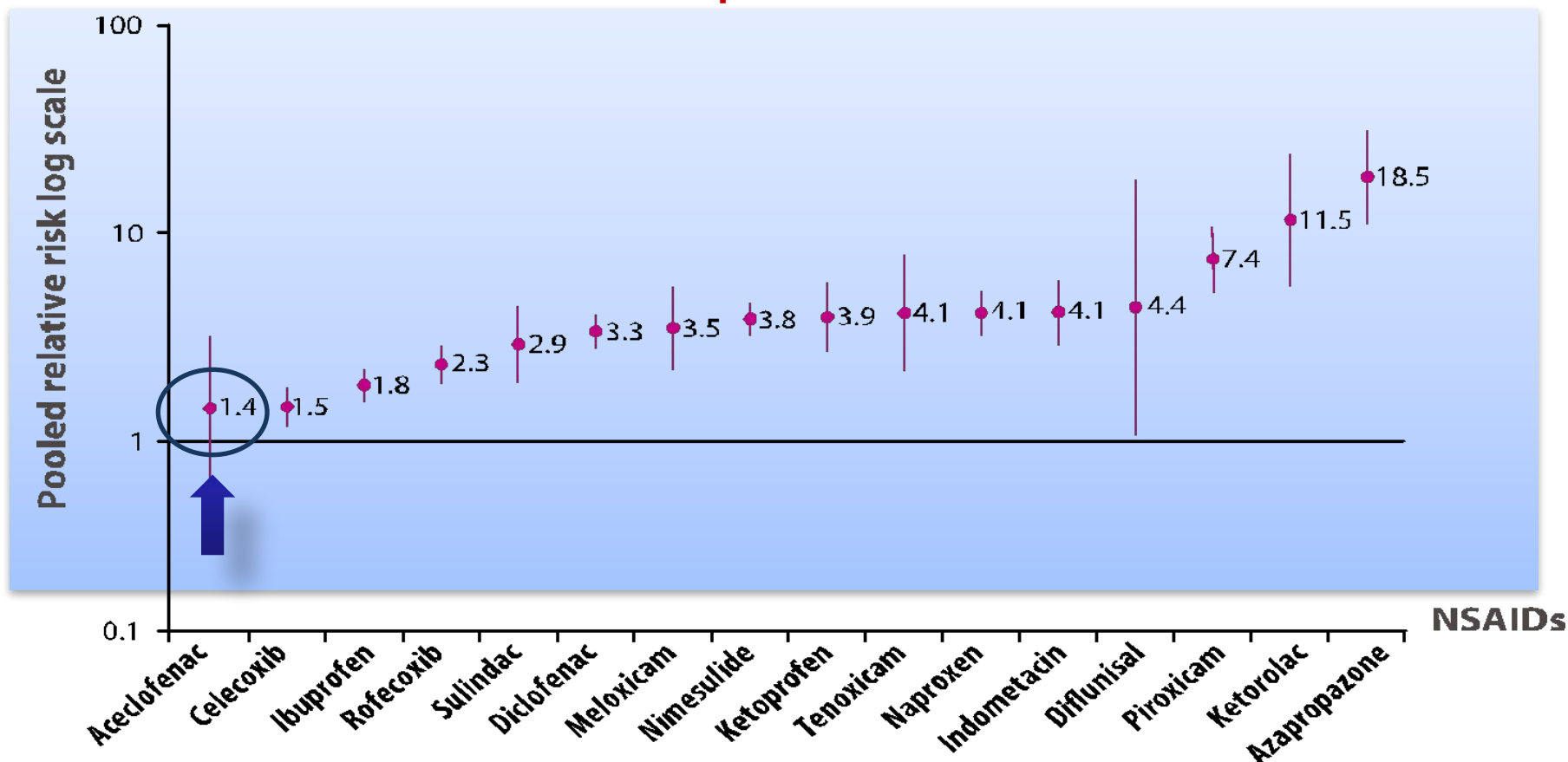


5. Активация анаболической активности в хрящевой ткани



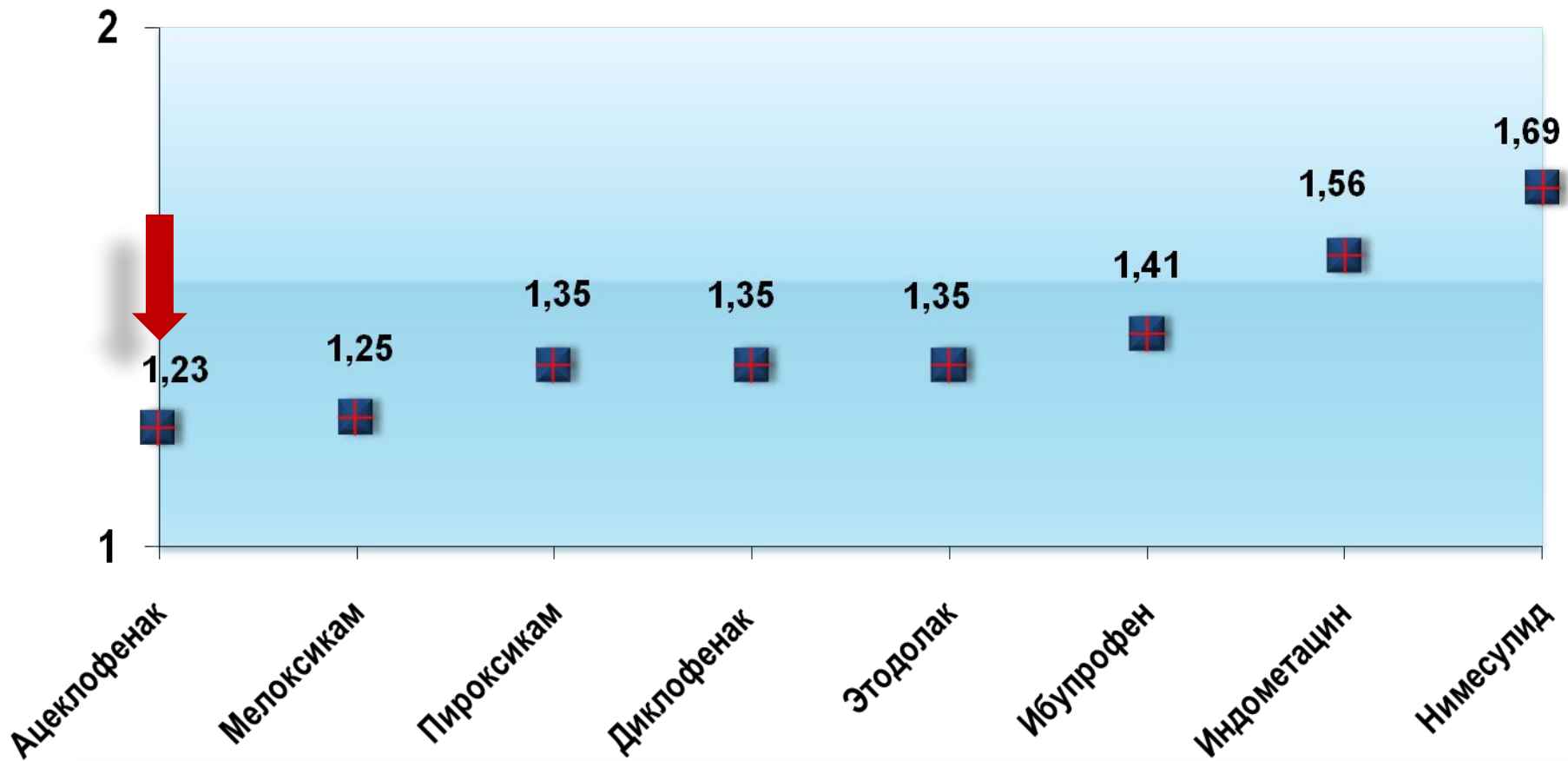
6. Стимуляция синтеза протеогликанов суставного хряща

Суммарный относительный риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении различных НПВП



По данным метаанализа 28 исследований Аэртал обладает наиболее высокой безопасностью по отношению к ЖКТ

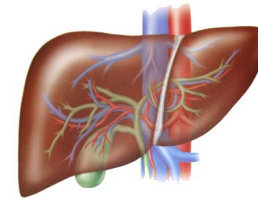
Прием НПВП и риск развития инфаркта миокарда



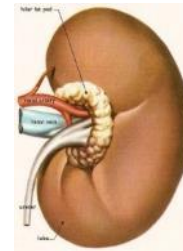
Аэртал не увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений

Безопасность

✓ Не оказывает повреждающего действия на печень



✓ Не влияет на функцию почек



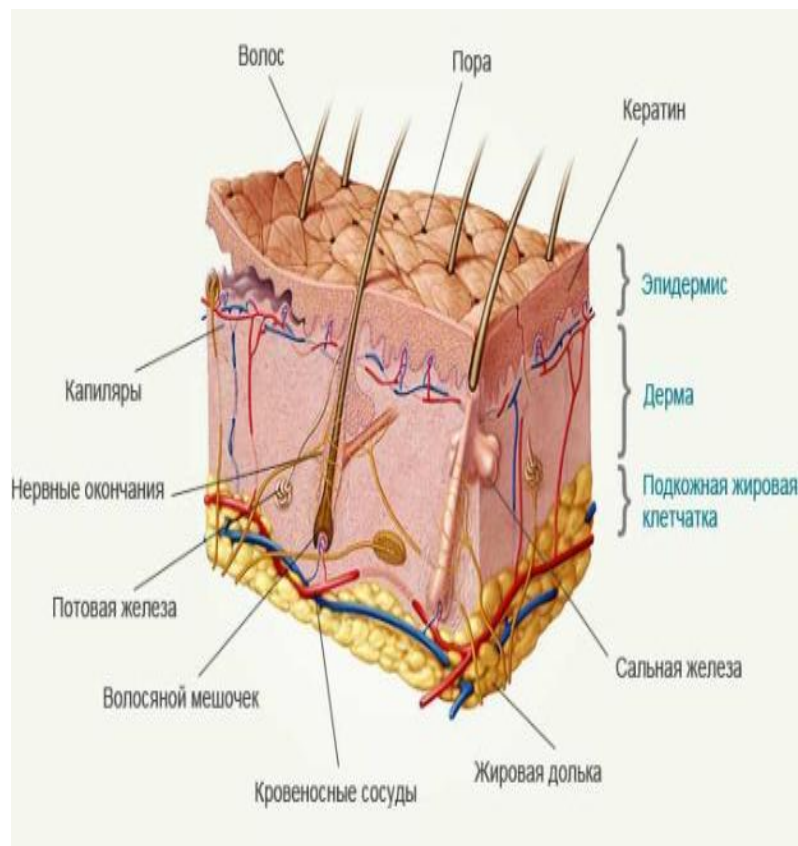
Возможно назначение Аэртала пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени и почек

Аэртал – широкий спектр форм выпуска

- ❖ *Лечение острых и хронических заболеваний*
- ❖ *Системная терапия*
- ❖ *Локальная терапия*
- ❖ *Сочетанная терапия одним лекарственным средством*
- ❖ *Более быстрый анальгетический эффект*
- ❖ *Индивидуальный подход*



АЭРТАЛ крем 1,5% - Новинка! 2014г.



Для наружного
применения



100%

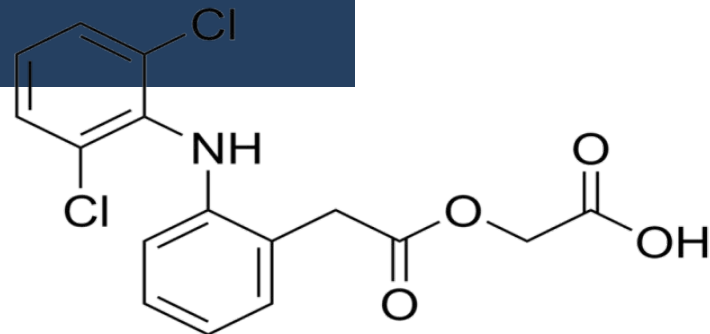
микронизирован-
ный ацеклофенак



Микронизация

- Уменьшение размера частиц (микронизация) осуществляется для увеличения степени растворимости лекарственного вещества и площади всасывания.
- Микронизированная форма ЛС обеспечивает оптимальную биодоступность препарата, которая зависит от размера его частиц в суспензии, характера масел, входящих в состав в качестве вспомогательных веществ
- Микронизация частиц ЛС позволяет увеличить площадь всасывания, степень проникновения препарата в десятки раз, при одновременном уменьшении дозы препарата (уменьшается риск развития побочных эффектов!)
- По некоторым гормональным препаратам разница в площади всасывания между обычным и микронизированным веществом составляет 56 раз.

АЭРТАЛ крем 1,5%



Форма выпуска

Крем для наружного применения , 1,5 %, белый однородный

Показания к применению

- *Лечение всех типов локальной боли и воспаления вследствие любых повреждений опорно - двигательного аппарата, в том числе спортивные травмы*
- *Уменьшение воспаления и боли при тендинитах, миозитах, люмбаго, кривошее, тендосиновитах, периартритах, ушибах, вывихах*

Режим дозирования

1,5 – 2 г крема размером примерно с горошину (5-7 см² поверхности кожи)

Наносить три раза в день легкими втирающими движениями



Преимущества АЭРТАЛ крем 1,5%

- Благодаря микронизации субстанции ацеклофенака, Аэртал крем глубоко и быстро проникает в подлежащие ткани, создавая терапевтическую концентрацию в очаге воспаления и обеспечивая быстрое наступление противовоспалительной активности
- Ацеклофенак - липофильная молекула, поэтому хорошо проникает через все слои кожного покрова
- Отсутствие системного действия делает применение Аэртала крема безопасным
- Благодаря водной основе, Аэртал крем не оставляет следов, быстро впитывается, легко наносится на кожу и не оставляет жирного блеска
- Совместное применение Аэртала крема и Аэртала таблетки, благодаря аналогичной молекуле, позволяет усилить эффективность и повысить безопасность терапии



АЦЕКЛОФЕНАК

Входит в клинические протоколы лечения пациентов с ревматическими заболеваниями¹

Входит в клинические протоколы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии²

Входит в Республиканский формуляр³

Отпускается из аптек без рецепта врача⁴

1. Приказ МЗ РБ №522 от 10.05.2012г.

2. Приказ МЗ РБ №1182 от 09.10.2012г.

3. Приказ МЗ РБ №33 от 22.01.2014г.

4. Постановление МЗ РБ №55 от 05.06.2012г.

**Клинические протоколы лечения пациентов
с ревматическими заболеваниями (Приказ МЗ
РБ №522 от 10.05.2012г.)**

- Острая ревматическая лихорадка (I00-I04)
- Реактивные артропатии (M02)
- Болезнь Рейтера (M02.3)
- Псориатические и энтеропатические артропатии (M07)
- Анкилозирующий спондилит (АС) (M45)
- Недифференцированный спондилоартрит (M46.9)
- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05-05.9)
- Другие ревматоидные артриты (M06-06.9)
- Недифференцированный артрит (M 13.0; M 13.9)
- Подагра (M10-M10.9)

Клинические протоколы лечения пациентов с ревматическими заболеваниями (Приказ МЗ

РБ №522 от 10.05.2012г.)

НПВС:



ацеклофенак 100 мг 2 р. в день или диклофенак 100-150 мг/сут. внутрь или в/м., или ибупро-фен 1200-2400 мг/сут., или мелоксикам 15 мг/сут. внутрь или в/м., или нимесулид 200-400 мг/сут., или целекоксиб 400 мг/сут.

Профессор А.Е.Каратеев

«...можно констатировать, что ацеклофенак является качественным препаратом, обладающим сбалансированным сочетанием анальгетического, противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости. Это универсальный анальгетик, который можно применять как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических ревматических заболеваниях. По фармакологическим свойствам он занимает удачную позицию «золотой середины» между коксибами и неселективными НПВП, что делает его использование целесообразным у подавляющего большинства ревматологических больных»

**Противопоказания к применению
нестероидных
противовоспалительных препаратов**
**НПВП противопоказаны при следующих
состояниях:**

- Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки
- **Анемия**
- Склонность к кровотечениям
- **Высокое артериальное давление**
- Заболевания сердца, печени и почек.
- **Беременность**

Противопоказания к использованию НПВС у пациентов с болью в спине и

НПВП гастропатия



НПВП энтеропатия



Бронхиальная
астма



Артериальная
гипертензия



Если НПВС назначить трудно!

	диклофенак	ацеклофенак	мелоксикам	нимесулид	эторикоксиб	лорноксикам
НПВС-гастропатия	I	II	V	IV	VI	III
Кардиотоксичность	II	III	VI	IV	I	V
Нефротоксичность	IV	V	VI	I	III	II
Гепатотоксичность	II	V	VI	I	IV	III
Хондротоксичность	III	V	VI	I	IV	II
Аллергия	III	IV	VI	V	II	I

Ранжирование проведено по частоте возникновения и тяжести основных побочных эффектов НПВС. I место - наибольшее число побочных эффектов, VI место - наименьшее.



**Благодарю
за внимание!!!**