

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

Заведующий кафедрой фармакологии, профессор
Грек О. Р.



ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ

- **1. Острое воспаление** – первоначальный ответ на поврежд. тканей (опосредован выделением гистамина, серотонина, брадикинина, ПГ, ЛТ)
- **2. Иммунный ответ** – реакция на присутствие чужеродных антигенов
- **3. Хронич. воспаление** – опосредовано высвобожд. специфических медиаторов (ИЛ-1,2,3; ФНО; CSF-GM; PDGF; интерфероны)

Эффекты медиаторов острого воспаления

1. **Гистамин** – вазодилат, сосуд. проницаемость
2. **Серотонин** – сосуд. проницаемость
3. **Брадикинин** – вазодилат., проницаемость, боль
4. **Простагландины** – вазодилат., проницаемость, боль, гипертермия (лихорадка)
5. **Лейкотриены** – проницаемость, хемотаксис

Эффекты медиаторов хронического воспаления

- 1. ИЛ-1,2,3** (макрофаги Т-лимфоциты) – активация лимфоцитов, продукция ПГ;
- 2. TNF** (макрофаги) – продукция простагландинов
- 3. Интерфероны** (макрофаги, эндотел. клетки, Т-лимфоциты)
- 4. Фактор роста тромбоцитов (PDGF)** (макрофаги, эндотел. клетки, фибробласты, тромбоциты) – хемотаксис фибробластов, пролиферация

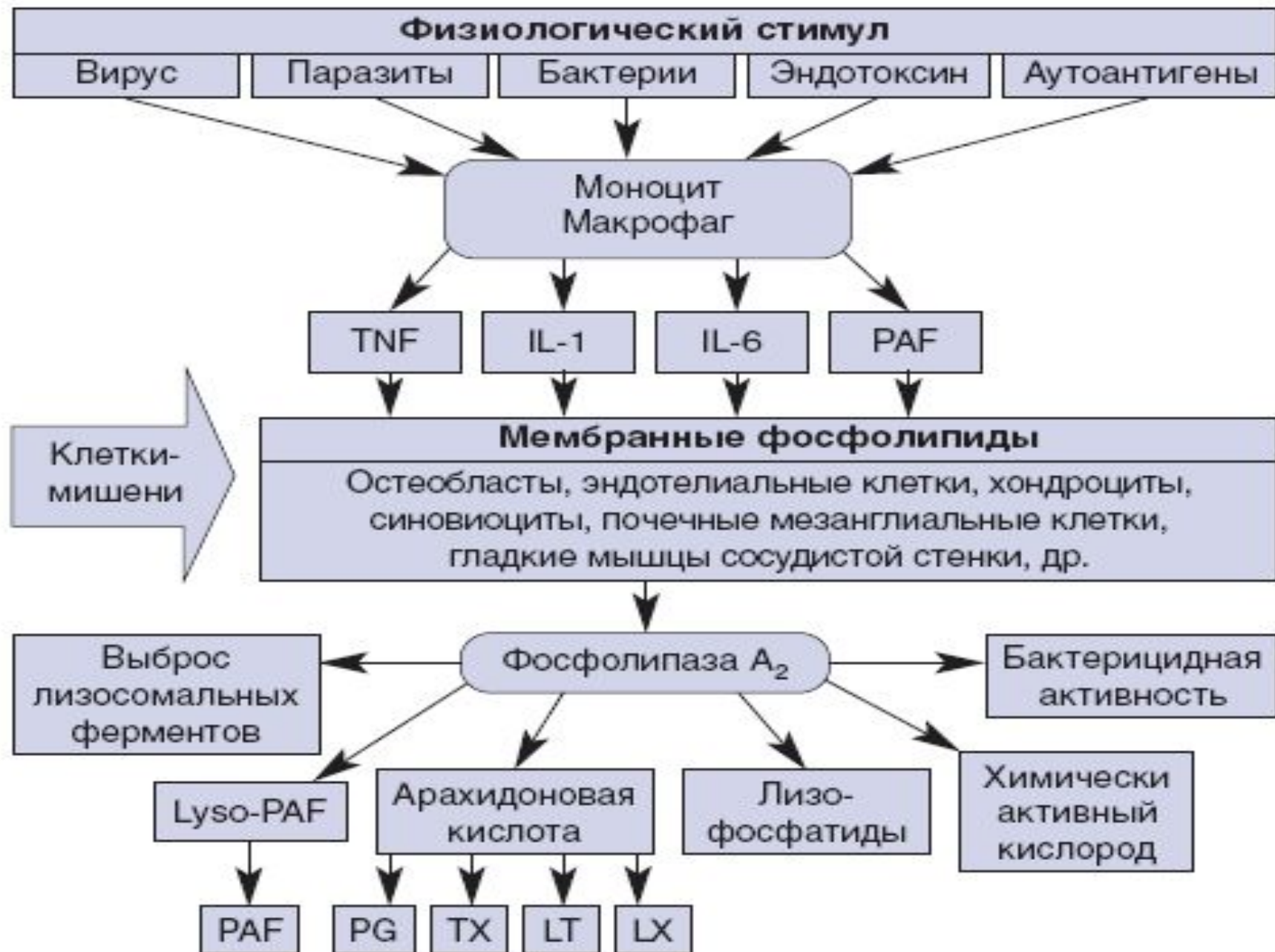


Рис. 1. Патогенез воспалительного процесса

Классификация НПВС

С преимущественным действием на острую фазу воспаления (экссудативн., альтеративная)

- 1. Пр-ные салициловой кислоты - салицилаты
(ацетилсалициловая к-та, ацетилсалицилат
лизина)**
- 2. Пр-ные пиразолидиндиона – фенилбутазон
(бутадион)**
- 3. Пр-ные индолуксусной к-ты –индометацин,
сулиндак (метиндол, клинорил)**

Классификация НПВС

4. Пр-ные фенилалкановых кислот-
ацеклофенак, **диклофенак натрия,**
ибупрофен, кетопрофен
5. Оксикамы – пироксикам, **мелоксикам,**
лорноксикам
6. Пр-ные п – аминофенола - **ацетаминофен**
(парацетамол, панадол)
7. С-ва, содержащие сульфонамидную группу –
нимесулид, целекоксиб
8. Ср-ва с разной хим. структурой – кеторолак,
к-та тиапрофеновая, набуметон

Базисные противовоспалительные ср-ва, включены в стандарт медицинской помощи больным ревматическими заболеваниями

1. Иммунодепрессанты + цитостатические ср-

ва: лефлуномид (арава),

метотрексат, азатиоприн,

циклофосфамид

2. Генно-инженерно-биоло-

гические препараты:

а. блокаторы ФНО- α (моно-

клональные антитела): **инфликсимаб**

(ремикейд), адалimumаб (хумира);



Базисные ПВС, для лечения ревматических заболеваний (продолжение)

б. Блокатор рецепторов ИЛ-6: - тоцилизумаб (актемира)

Блокатор рецепторов ИЛ-1: - **анакинра** (**кинерет**)

в. Модуляторы В-клеточного звена иммунитета: ритуксимаб (мабтера)

3. Стероидные гормоны – метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон, бетаметазон

4. НПВС – Диклофенак, индометацин, ибупрофен, мелоксикам, нимесулид



Базисные противовоспалительные ср-ва (вспомогательные)

- **Производные 4-аминохинолина (хлорохин, гидроксихлорохин)**
- **Препараты золота (кризанол, ауранофин)**
- **Производные D-пеницилламина (пеницилламин, купренил)**



Торможение молекул клеточной адгезии

- **подавляют экспрессию молекул адгезии-1, селектинов в эндотелии сосудов**
- **Подавляют экспрессию молекул адгезии на мембране лейкоцитов и тромбоцитов – интегринов**
- **Подавляют экспрессию молекул адгезии и нарушает миграцию клеток в очаг воспаления**

Антагонизм НПВС с медиаторами воспаления

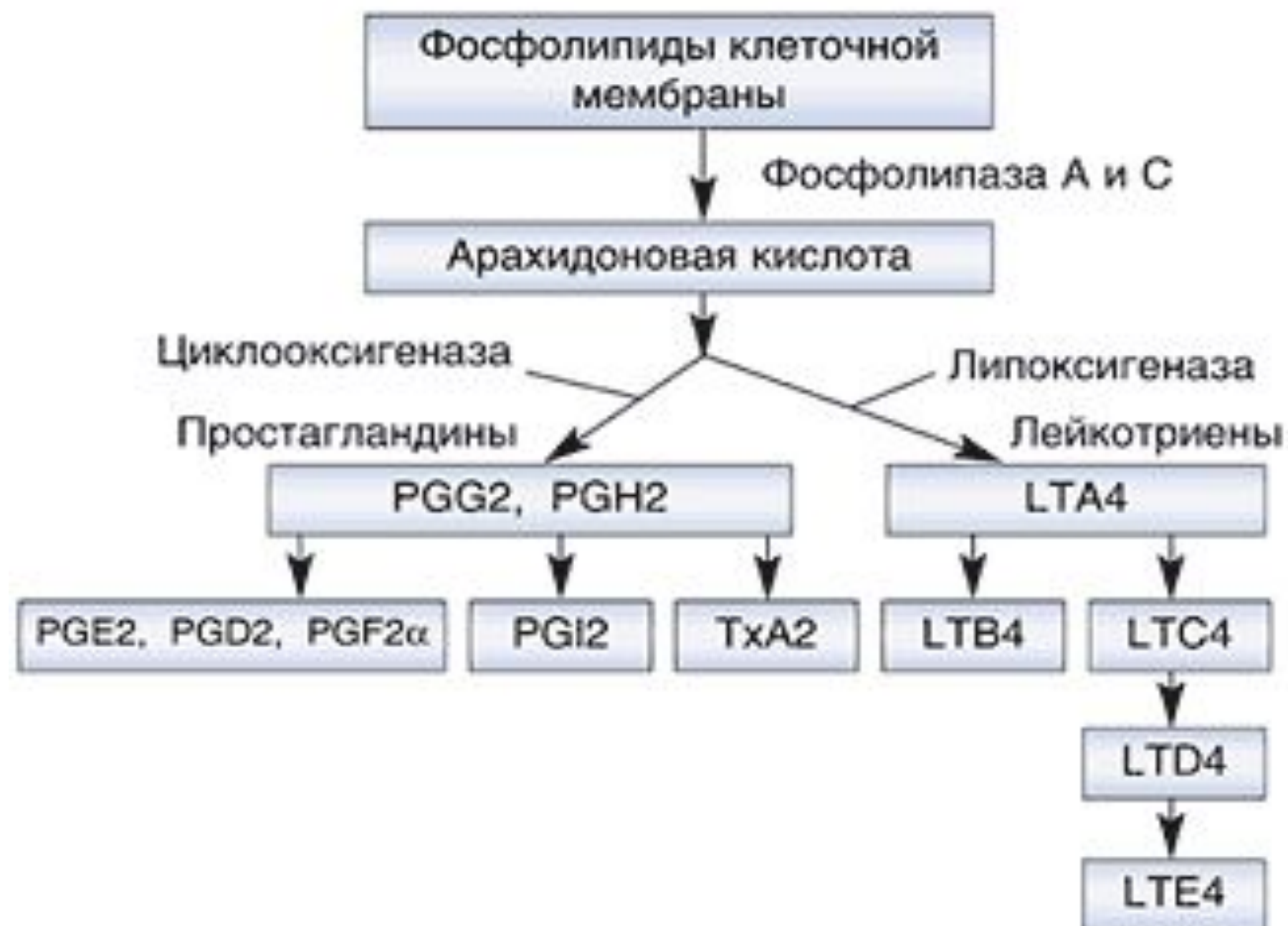
**Ингибируют ферменты участвующие в
синтезе гистамина, серотонина,
брадикинина, простагландинов.**

**Повышают содержание ц АМФ в
результате блокады ФДЭ**

Антагонизм НПВС с медиаторами воспаления

**Подавляют дегрануляцию тучных клеток
и выход из них БАВ (салицилаты,
бутадион, диклофенак натрия,
нимесулид)**

**Блокируют рецепторы гистамина и
серотонина (индометацин, бутадион)**



Индексы ингибирования ЦОГ-1/ЦОГ-2

- **Индометацин** - 30
- **Диклофенак Na** - 2,2
- **Мелоксикам** - 0,33
- **Нимесулид** - 0,2
- **Целекоксиб** - 0,001



Стабилизация лизосом. мембран и антиоксидантный (АО) эффект НПВС

Тормозят выход лизосом. гидролаз (протеаз, липаз, фосфатаз), вызывающ. тканевой некроз

- **НПВС связываясь с SH- группами цистеина мембр. белка блокируют вход в лизосомы Ca^{2+}**

- **Снижают вход ионов Ca^{2+} тормозят ПОЛ в лизосомальных мембранах**

- **АО эффект НПВС обусловлен торможением синтеза в ЦОГ реакции эндопероксидов (PGG_2 и PH_2)**

Торможение энергопродукции в очаге воспаления

**Биохимические реакции, лежащие в основе
воспаления – высоко энергозатратны:**

синтез медиаторов воспаления

хемотаксис

фагоцитоз

пролиферация соединительной ткани

**НПВС нарушают синтез АТФ (подавляю
гликолиз и аэробное окисление, разобщают ОФ)**

Влияние НПВС на процессы пролиферации

НПВС тормозят формирование соединительной ткани (синтез коллагена):

- 1. Снижают активность фибробластов**
- 2. Нарушают энергообеспечение пролиферативных процессов**

Наибольшим антипролиферативным эффектом обладают индометацин, диклофенак натрия, ацеклофенак, пироксикам, лорноксикам, мелоксикам

Иммуотропное действие НПВС

- Подавляют активацию фактора транскрипции (NF- κ B) в Т-лимфоцитах
- Ингибируют синтез цитокинов (ИЛ-1,6,8, интерферон- β , ФНО- α), ревматоидного фактора, комплемента и молекул адгезии
- Снижают общую иммунологическую реактивность
- Угнетают специфические реакции на антигены

Механизм обезболивающего действия

- Снижают гипералгезию в результате:**
блокады синтеза ПГ и простаглицлина, которые потенцируют раздражающ. дей-е ИЛ-1, ФНО- α , гистамина, серотонина, брадикинина и нейрокининов на болевые рецепторы.

Уменьшения отека и механического раздражения болевых рецепторов в замкнутых полостях

Механизм обезболивающего действия (продолжение)

- Уменьшают поток болевых импульсов из зоны воспаления в ЦНС**
- Ингибируют ЦОГ-2 и синтез ПГЕ в ЦНС, где он участвует в проведении и восприятии боли.**
- Повышают высвобождение эндорфинов и усиливают блокаду NMDA рецепторов глутаминовой кислоты**

По мере убывания обезболивающего эффекта препараты располагаются:

Кетопрофен, лорноксикам, мелоксикам, пироксикам, нимесулид

ацеклофенак → напроксен, целекоксиб → индо-

метацин → бутадион → анальгин → ибупрофен

→ парацетамол → кислота ацетилсалициловая

Механизм формирования лихорадки

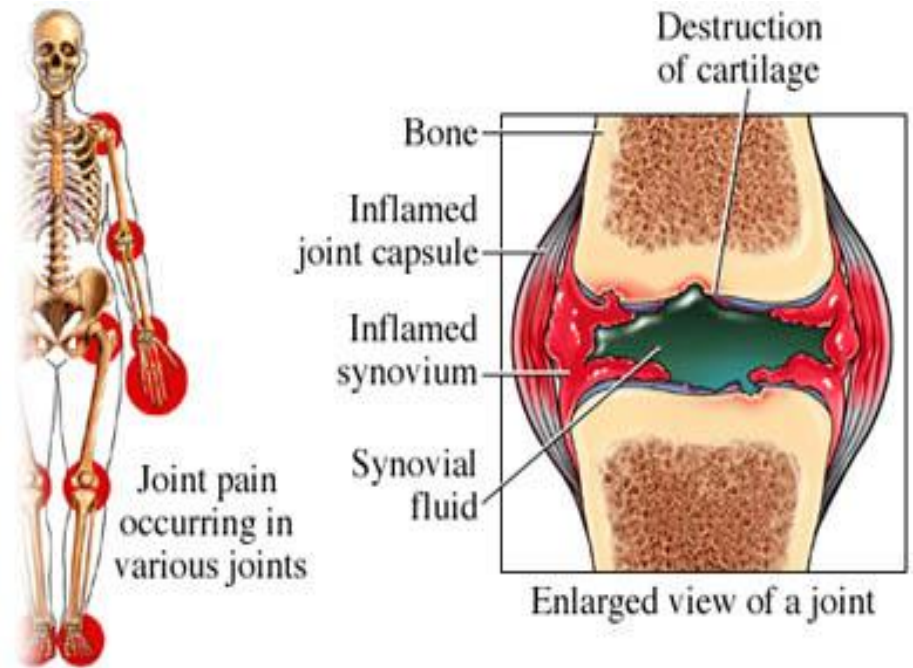
- В очаге воспаления в избытке образуются **индукторы ЦОГ-2** (ИЛ-1,6, ФНО- α , интерфероны α и γ и др. пирогены)
- **Индукция ЦОГ-2** в преоптической области гипоталамуса сопровождается увеличением синтеза **ПГЕ₂**
- В тепловом центре гипоталамуса **ПГЕ₂** увеличивает содержание ц АМФ, что сопровождается стимуляцией функции центра теплопродукции

Жаропонижающее действие НПВС

- В очаге воспаления блокируют ЦОГ-2**
- Угнетают синтез ПГЕ₂ - его содержание в тепловом центре гипоталамуса снижается**
- Восстанавливают равновесие между функциональными центрами теплопродукции и теплоотдачи в гипоталамусе**
- НПВС расширяют сосуды кожи и увеличивают теплоотдачу**

Показания к применению НПВС

- **Острые ревматич. заболевания** - подагра, псевдоподагра, обострение остеоартроза
- **Хрон. ревматич. заболевания** - ревматоидный артрит, спондилоартропатии, остеоартроз



Показания к применению НПВС (продолжение)

- **Острые неревматич. заболевания** - травмы, боли в спине, послеоперационная боль, почечная колика, дисменорея, мигрень и др.
- **Другие заболевания** - плеврит, перикардит, узловатая эритема, полипоз толстого кишечника; профилактика – тромбоз, рак толстого кишечника

Побочное действие НПВС

Ульцерогенное действие обусловлено 2-мя механизмами

- 1. Местным повреждением клеток слизистой желудка в результате накопления в нейтральной среде цитоплазмы НПВС**
- 2. Системным истощением цитопро-текторных ПГ**



Местное повреждение клеток слизистой желудка в результате накопления в цитоплазме НПВС

- Нарушают состав фосфолипидов, гликопротеинов, гликолипидов эпителиальных клеток (дезорганизация желудочного сурфактанта)**
- Разобщают окислительное фосфорилирование**
- Стимулируют карбоангидразный механизм секреции HCL (индометацин)**

Системное истощение цитопротекторных ПГ

- **Ингибирование ЦОГ-1 с последующим снижением синтеза ПГ и простаглицлина**
- **Снижение содержания ПГ в слизистой желудка сопровождается:**
 - а) **повышением кислотности и переваривающей способности желудочного сока**
 - б) **снижением энергопродукции и дефицитом цАМФ в эпителиальных клетках**

Системное истощение цитопротекторных ПГ (продолжение)

- снижение кровотока и регенераторного потенциала тканей**
- снижение секреции бикарбонатов и гликозаминогликанов слизи**
- Повышение содержания лейкотриена B_4 , вызывающего лейкоцитарную инфильтрацию**

Ульцерогенное действие

Сильное ульцерогенное д-е **Слабое ульцерогенное д-е**

**Кеторолак, пироксикам, лорноксикам, индометацин, бутадион, к-та ацетилсалициловая
(аспириновая язва), к-та тиапрофеновая**

Сулиндак, диклофенак натрия, ибупрофен, напроксен и др.

Наиболее безопасные!!

Ацеклофенак, нимесулид, целекоксиб, набуметон

Рекомендации по ведению больных с поражением ЖКТ НПВС

Симптоматические побочные эффекты

→ антагонисты H_2 рецепторов (ранитидин);
или ингибиторы протонного насоса (омепразол)

Активная язва, отменить НПВС невозможно!!

→ ингибиторы протонного насоса (омепразол)

Активная язва, отменить НПВС можно → рани-
тидин, омепразол

Профилактика → отменить НПВС, мизопро-
стол, H_2 -блокаторы, блокаторы протон. помпы

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (аспириновая астма)

- Патогенез аспириновой астмы связан с переключением метаболизма арахидоновой кислоты с ЦОГ- пути на липоксигеназный.**
- В результате шунтирования метаболизма на липоксигеназный путь ↑ синтез лейкотриенов (C_4 , D_4 и E_4), которые вызывают бронхоспазм, стимулируют образование бронхиальной слизи, отек и клеточную инфильтрацию.**
- Лечение аспириновой астмы – зафирлукаст, монтелукаст (блокаторы LT-рецепторов)**

Энцефалопатия + жировая дистрофия печени (синдром Рейе)

На фоне вирусных инфекций прием АСК может вызвать синдром Рейе (чаще страдают дети в возрасте от 4-16 лет), проявляется в течение 3-7 дней от начала вирусной инфекции.

Без лечения в 30-70% случаев синдром Рейе заканчивается летальным исходом.

Причины развития синдрома Рейе: под влиянием АСК и вирусных антигенов нарушается в митохондриях β -окисление жирных кислот. Накапливающиеся ЖК и аммиак оказывают токсическое д-е на мозг, печень

Медленно действующие БПВ средства

Производные 4-аминохинолина (**хлорохин, гидроксихлорохин**)

Фармакодинамика –

1. блокируют синтез ДНК и РНК в клетках, нарушают деление клеток;
2. угнетают продукцию лимфоцитами ИЛ-2 и моноцитами ИЛ-1
3. угнетают хемотаксис лейкоцитов

Производные 4-аминохинолина (**хлорохин,** **гидроксихлорохин**)

**4. стабилизируют мембраны лизосом,
уменьшают выход лизосомаль-
ных гидролаз**

5. антиоксидантное действие



Пенициламин (купренил)

Фармакодинамика –

1. ингибирует активность металлоферментов (супероксиддисмутаза, снижает содержание в тканях АФК);

2. Хелатирует металлы (ограничивает биологическую активность Fe^{++} ; Cu^{++} их элиминации из организма

Пенициламин (купренил)

продолжение

- 3. Угнетает Т- хелперную активность лимфоцитов, снижает хемотаксис нейтрофилов**
- 4. Угнетает синтез коллагена (ингибирует пролингидроксилазу)**
- 5. Ингибирует синтез иммунных комплексов**

Базисные противовоспалительные ср-ва (Генно-инженерно-биологические препараты)

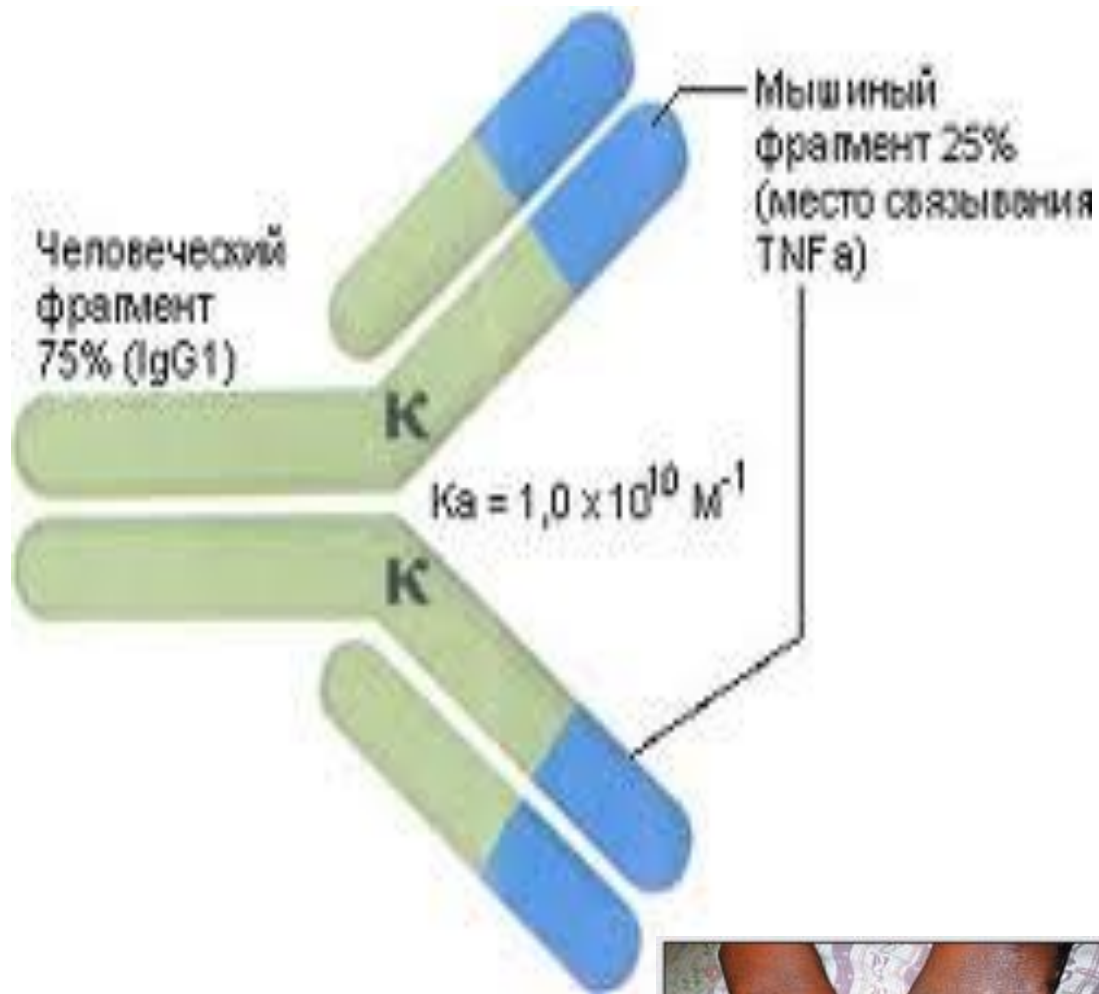
Химерные моноклональные антитела –
блокаторы ФНО - альфа - **инфликсимаб**
(**ремикейд**)

1. Инфликсимаб (ремикейд) – образует
устойчи

вое соединение с растворимой и
трансмембранной формами челове
ческого ФНО- α



Показания: Ревматоидный артрит



Периферический полиневрит

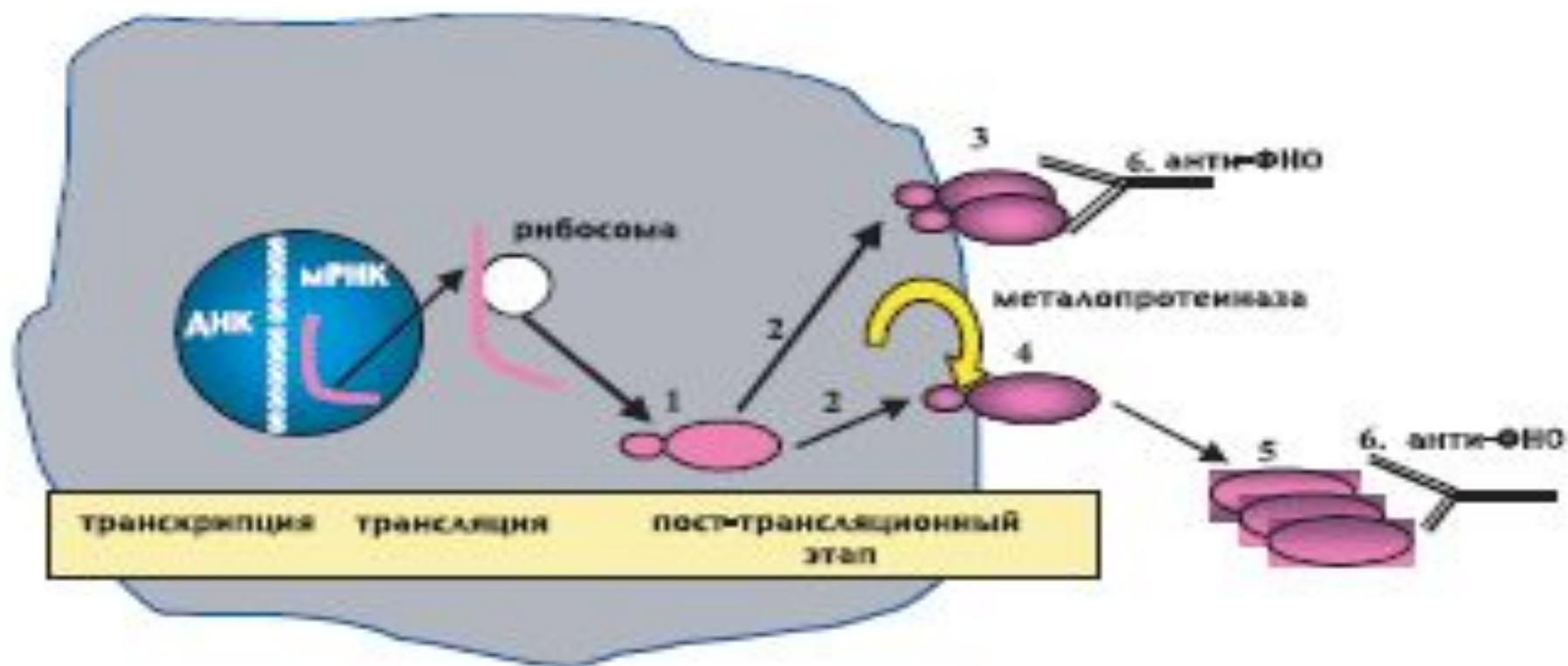


Рис. 1. Продукция фактора некроза опухолей и механизм действия инфликсимаба

1. Неактивный «первичный» ФНО. 2. Образование активного трансмембранного ФНО на пост-трансляционном этапе.
3. Трансмембранная форма ФНО. 4. Образование свободного ФНО под влиянием металлопротеиназы.
5. Растворимые тримеры ФНО. 6. Точки приложения инфликсимаба (анти-ФНО)



Базисные противовоспалительные ср-ва (Генно-инженерно-биологические препараты)

- Блокатор ИЛ-6 зависимой клеточной активации
- Ингибирует мембранные и цитозольные рецепторы ИЛ-6

Показания: Ревматоидный артрит. Эффект наблюдается на 2-ой неделе. Сохраняется более 18 недель.



Базисные противовоспалительные ср-ва (Генно-инженерно-биологические препараты)

- Ингибитор В-клеточного звена иммунитета - Ритуксимаб (мабтера)

Химерные моноклональные

антитела к CD20 антигену

человеческих В клеток

Показания: Ревматоидный

артрит,



Стоимость ревматических болезней

- Средняя стоимость одной госпитализации больного для оказания высокотехнологичных видов помощи с применением биологических агентов в условиях стационара (стандарт) – 250 000 р.
- Стоимость стандарта с применением биологических агентов амбулаторного лечения больного ЮРА в год - 300 000 р.



Затраты государства
на лечение больного ребенка
ревматоидным артритом
до 1 млн. 200 000 р. в год

Медленно действующие

противовоспалительные ср-ва

ЛЕФЛУНОМИД (АРАВА) – оказывает выраженное антипролиферативное, иммуносупрессивное, противовоспалительное действие.

Механизм антипролиферативного действия:

1. Ингибирует de novo синтез пиримидиновых нуклеотидов лимфоцитов, в поздней фазе клеточного цикла



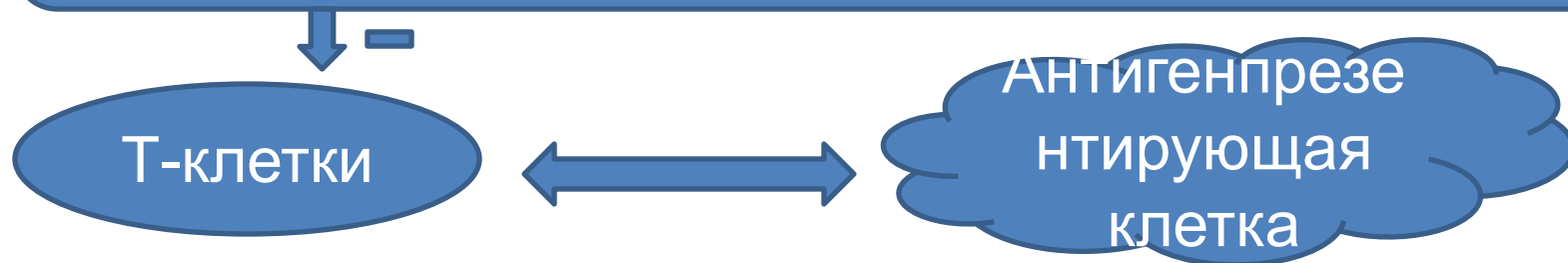
Механизм антипролиферативного действия: ЛЕФЛУНОМИДА (продолжение)

- 2. Ограничивает пролиферацию Т-лимфоцитов на стадии G1 клеточного цикла в результате ингибирования фермента дигидрооротат дегидрогеназы**
- 3. Блокирует факторы активирующие транскрипцию, регулирующие синтез провоспалительных медиаторов**

Механизм антипролиферативного действия: ЛЕФЛУНОМИДА (продолжение)

4. Тормозит экспрессию рецепторов к ИЛ-2 и ядерных антигенов (маркеров пролиферации), связанных с клеточным циклом

ЛЕФЛУНОМИД: ингибирует ДГОДГ снижает УМФ ингибирует NF-κB - арест клеток G_i/S



Провоспалительные и противовоспалительные ЦИТОКИНЫ

Активация синовиоцитов

Активация сосудистых молекул адгезии

В клетке

Активация металлопротеиназ

Лейкоциты, лимфоциты, макрофаги в суставе

Синтез иммуноглобулинов

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛЕФЛУНОМИДА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Фармакокинетика Лефлуномида

Лефлуномид (арава) пролекарство – в результате метаболизма в печени и стенке кишечника образуется активный метаболит.

**Биодоступность при приеме внутрь 80-95%,
период полуэлиминации метаболита (T_{1/2})- 14
сут**

**Лечебный эффект наблюдается через 4-6 недель,
в дальнейшем нарастает в течение 4-6
месяцев**

Базисный противоревматический препарат **Лефлуномид** (арава)

Показания к применению: лечение активной формы ревматоидного артрита, для уменьшения симптомов и задержки структурных повреждений суставов.

Побочные эффекты: повышение АД, диспепсия, повышение уровня печеночных трансаминаз, лейкопения

