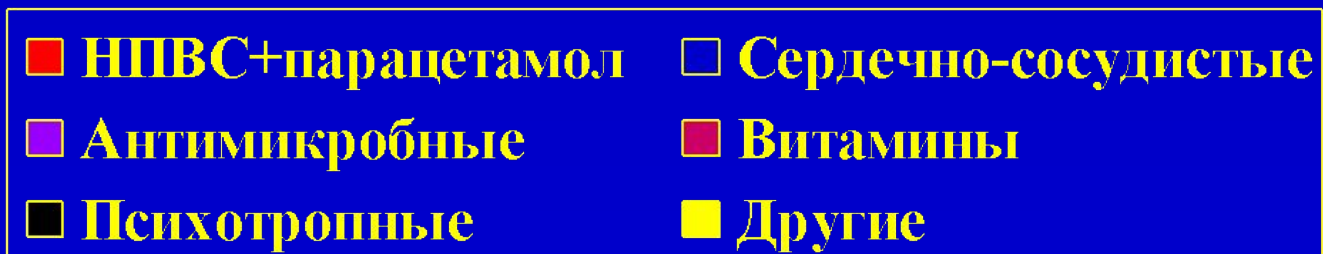
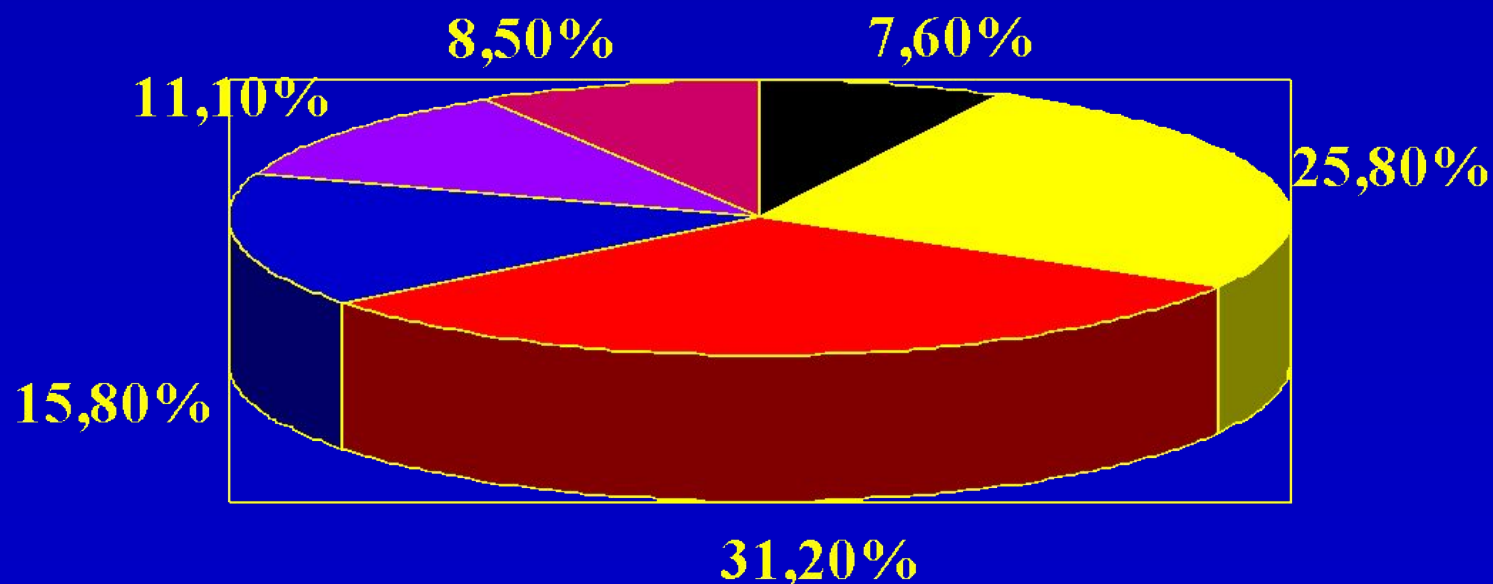


Проблемы современной  
неспецифической  
противовоспалительной  
терапии

# Частота использования НПВС

- Около 20% населения регулярно принимают НПВС (Blot W. И соавт. 1998).
- В США ежегодно выписывается 100 млн. рецептов на НПВС на общую сумму более 1 млрд. долларов (Griffin и соавт. 1998).
- В Великобритании ежегодно производится более 20 млн. врачебных назначений НПВС (Hawkey и соавт. 1998).
- Ежегодное потребление аспирина составляет около 45 тыс. тонн (Vane и соавт. 1996).

# Соотношение продаж ЛС в России в 1998 году (IMS, 1999)



# Остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА)

- Наиболее распространенные ревматические заболевания в мире
- Частота в популяции ОА 10-20%; РА 1-2%
- ОА - основная причина протезирования суставов<sup>1</sup>
- ОА-тяжелое заболевание<sup>2</sup>
  - 4-е - по воздействию на состояние здоровья у женщин
  - 8-е - по значимости у мужчин
- Частота применения НПВП при ОА/РА достигает 44%<sup>3,4</sup>

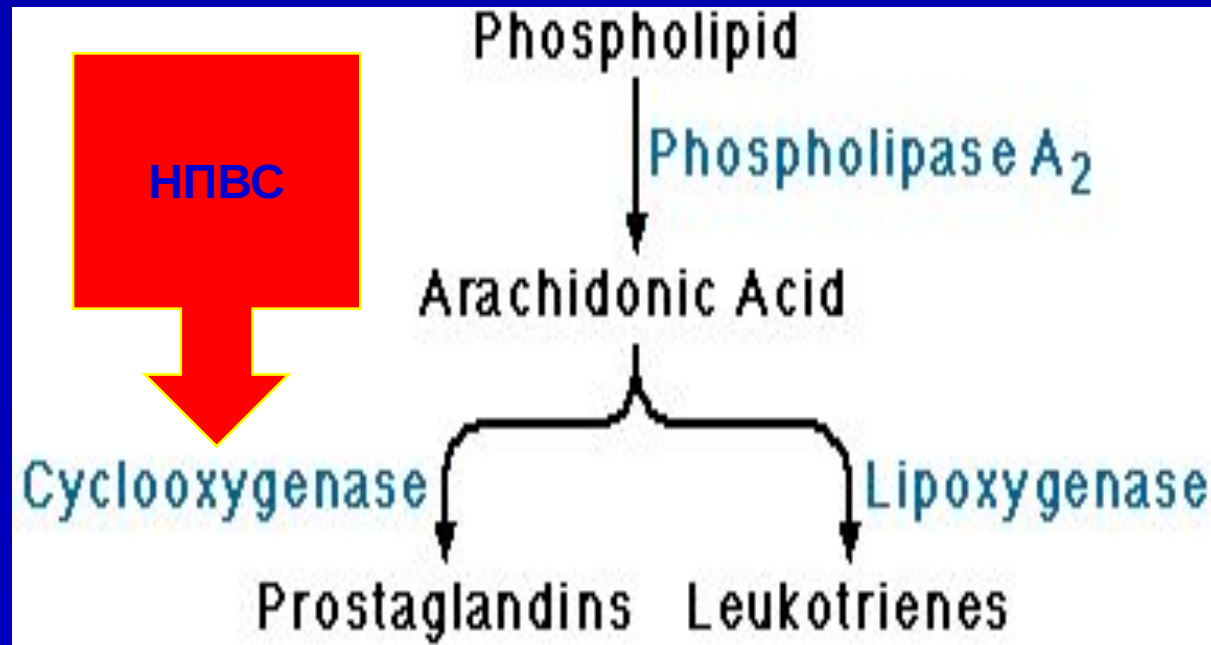
1 Dieppe P. BMJ, 1999, 318, 1299-1300

2 Murray CJL & Lopez AD. The Global Burden of Disease. WHO 1997

3 Lanes. Arthritis & Rheum, 1997, 40, 1475-81

4 Simon I. Clin. Therap. 1998, 1218-35

# Молекулярный механизм действия НПВС



## Роль простагландинов в воспалении

- Повышают чувствительность сосудистой стенки к медиаторам воспаления, вызывающим вазодилатацию и повышение проницаемости
- Повышают чувствительность нервных окончаний к брадикинину (снижение болевого порога)
- Являются вторичными пирогенами

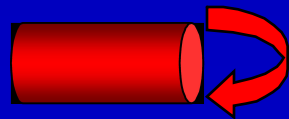
# Нежелательные лекарственные реакции НПВС связанные с их фармакодинамическими эффектами

## 1. Желудочно-кишечные расстройства



- ⇒ Диспепсия, боли, тошнота (34-46%)
- ⇒ эндоскопические эрозии и язвы (80%)
- ⇒ Язвы - кровотечения/перфорации (15-17%)

## 2. Геморрагический синдром



⇒ Кровотечение

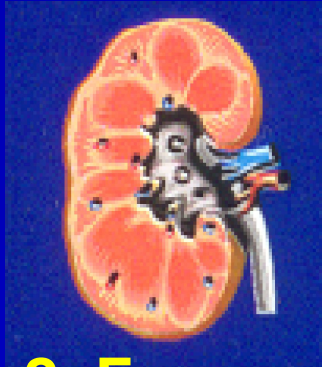
## 3. Бронхоспазм

## 4. Токолитический эффект

## 5. Некроспермия

# Нежелательные лекарственные реакции НПВС связанные с их токсическими эффектами

## 1. Нефротоксичность



## 2. Гепатотоксичность

## 3. Гематотоксичность



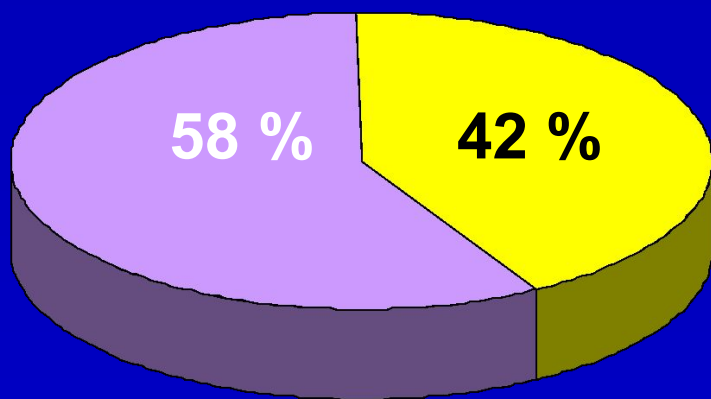
НПВС-  
индуцированная  
стриктура толстой  
кишки

**NSAID-induced strictures** Enteroclysis showing NSAID-induced strictures (between arrows) that are difficult to appreciate, and resembling exaggerated plicae circularis.

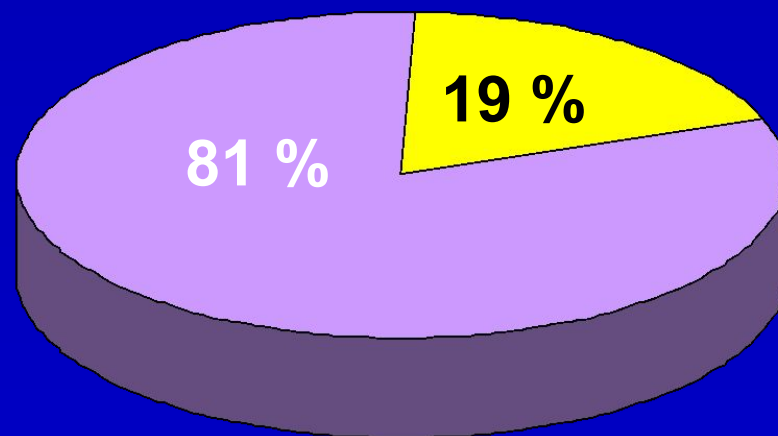


**БОЛЬНЫЕ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ,  
ПРИНИМАЮЩИЕ НПВС,  
В 6 РАЗ ЧАЩЕ  
ГОСПИТАЛИЗИРУЮТСЯ  
ПО ПОВОДУ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПО СРАВНЕНИЮ С БОЛЬНЫМИ,  
НЕ ИСПОЛЬЗУЮЩИМИ НПВП,  
А СМЕРТНОСТЬ  
ОТ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
У ЭТИХ БОЛЬНЫХ  
В 2 РАЗА ВЫШЕ,  
ЧЕМ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ**

**Осложнения со стороны ЖКТ \*,  
связанные с применением НПВС,  
(у большинства больных протекают  
бессимптомно)**



**Armstrong, Blower**  
*Gut.* 1987; 28:527-532.



**Singh et al.**  
*Arch. Intern. Med.*  
1996; 156:1530-1536.

\* Кровотечение, перфорация, обструкция пилорического отверстия желудка.

# Факторы риска поражения ЖКТ при применении НПВС (Шептулин А.А., 1999)

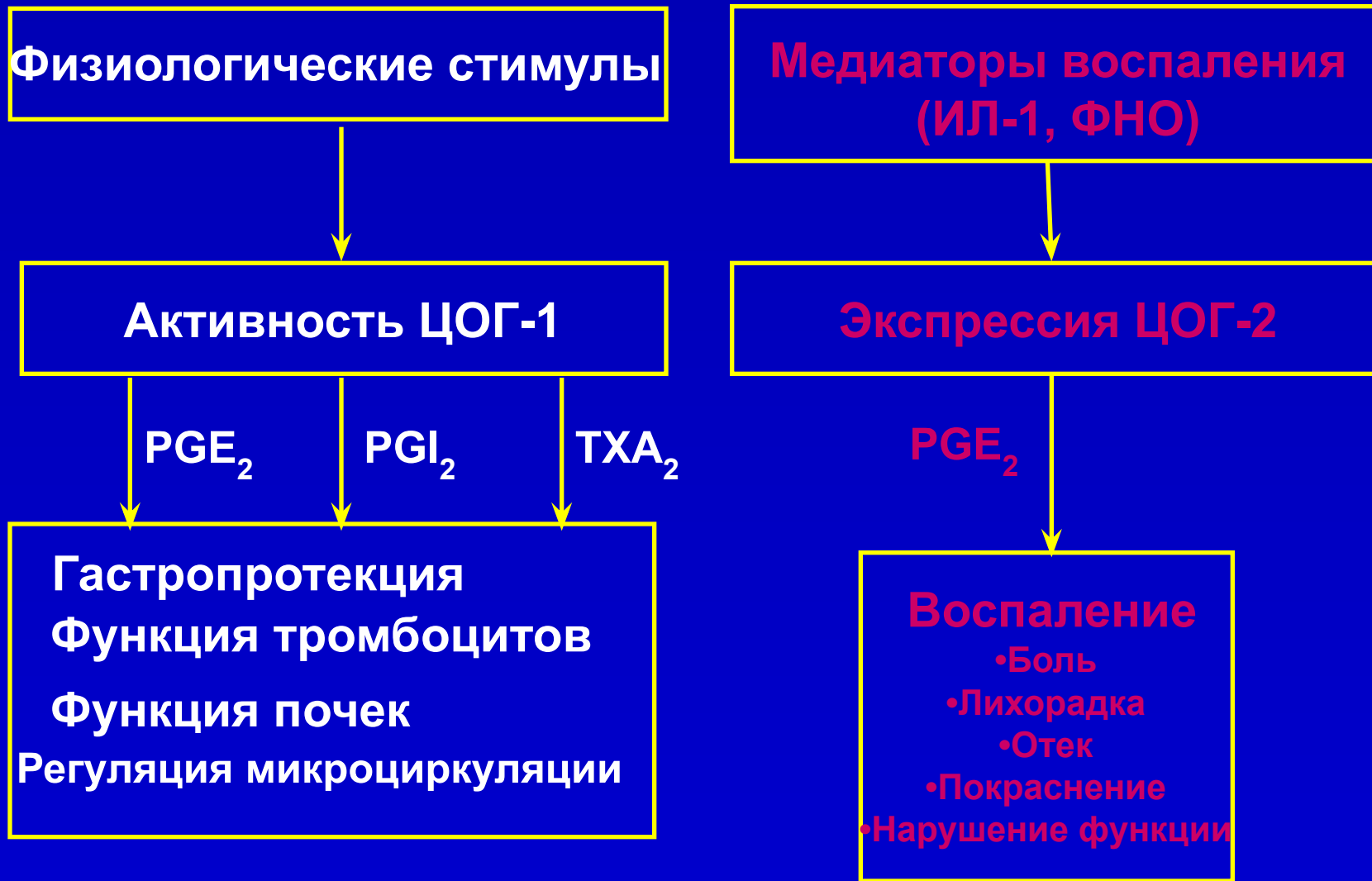
- Длительность применения НПВС
- Наличие в анамнезе язвенной болезни, желудочно-кишечных кровотечений ( риск в 14-17 раз по сравнению с контролем)
- Возраст старше 60 лет (риск выше в 4 раза по сравнению с контролем)
- Большие дозы НПВС (?)
- Селективность НПВС по отношению к ЦОГ-2
- Одновременный прием ГКС, антикоагулянтов
- Ассоциация с *H. pylori* (?)
- Тяжелые сопутствующие заболевания (ХСН)
- Злоупотребление алкоголем

# Риск возникновения НПВС-гастропатий

- Пироксикам
- Кеторолак
- Индометацин
- Напроксен
- Ибупрофен
- Нимесулид, мелоксикам, коксибы



# Концепция двух изоформ ЦОГ (Vane и соавт.1994)



Вал = валин

Арг = аргинин

АК = арахидоновая кислота

# ЦОГ-2

Пероксидаза

523

В

а

л



АК

А

рг

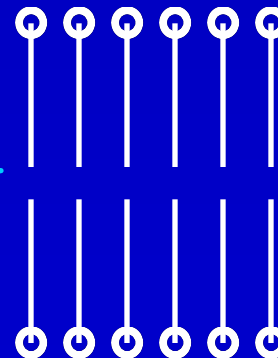


Циклооксигеназа

Гидрофильный  
(ЦОГ-2-специфичный)  
канал

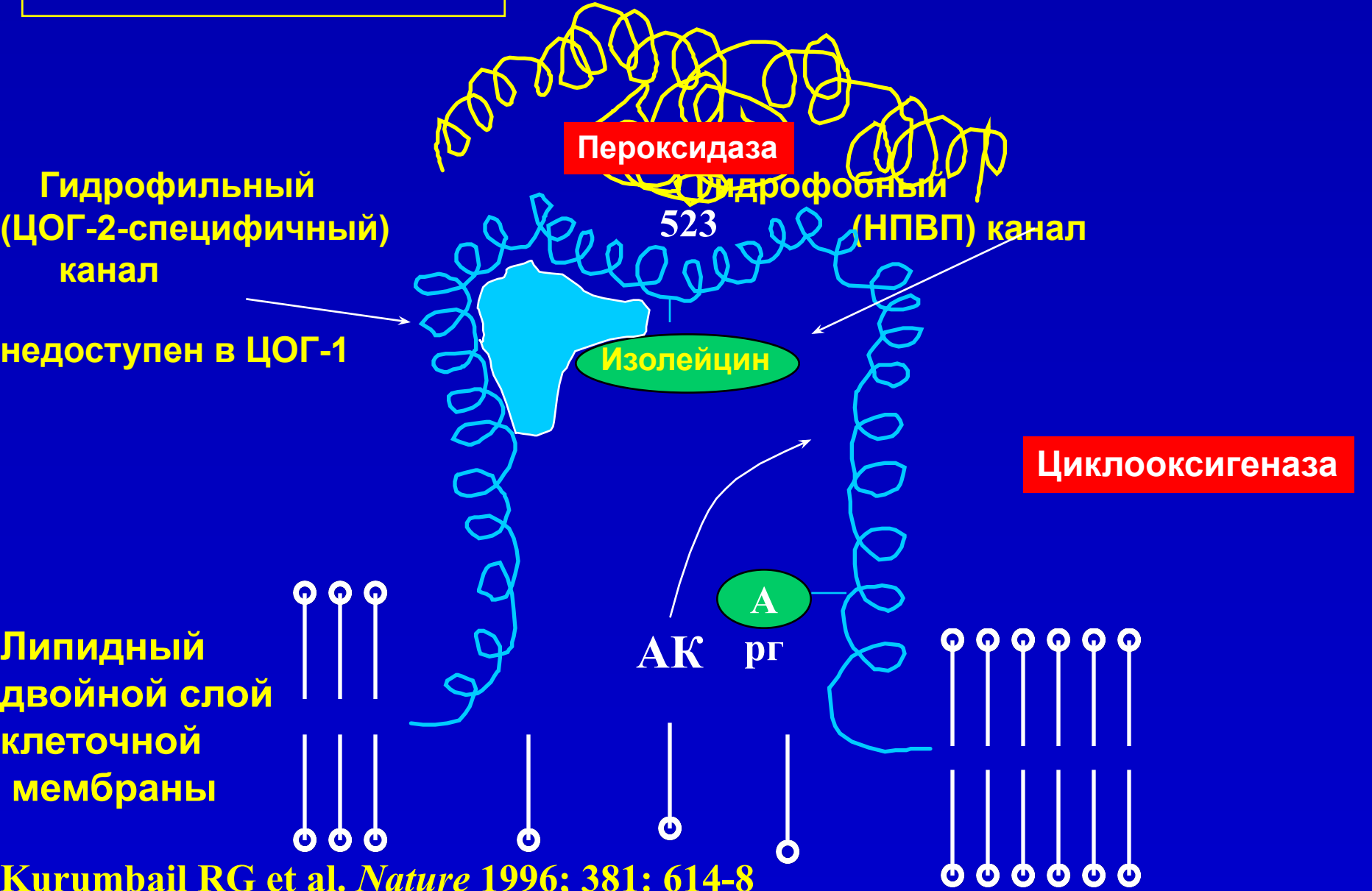
Гидрофобный  
(НПВП) канал

Липидный  
двойной слой  
клеточной  
мембраны



Арг = аргинин  
АК = арахидоновая кислота

# ЦОГ-1



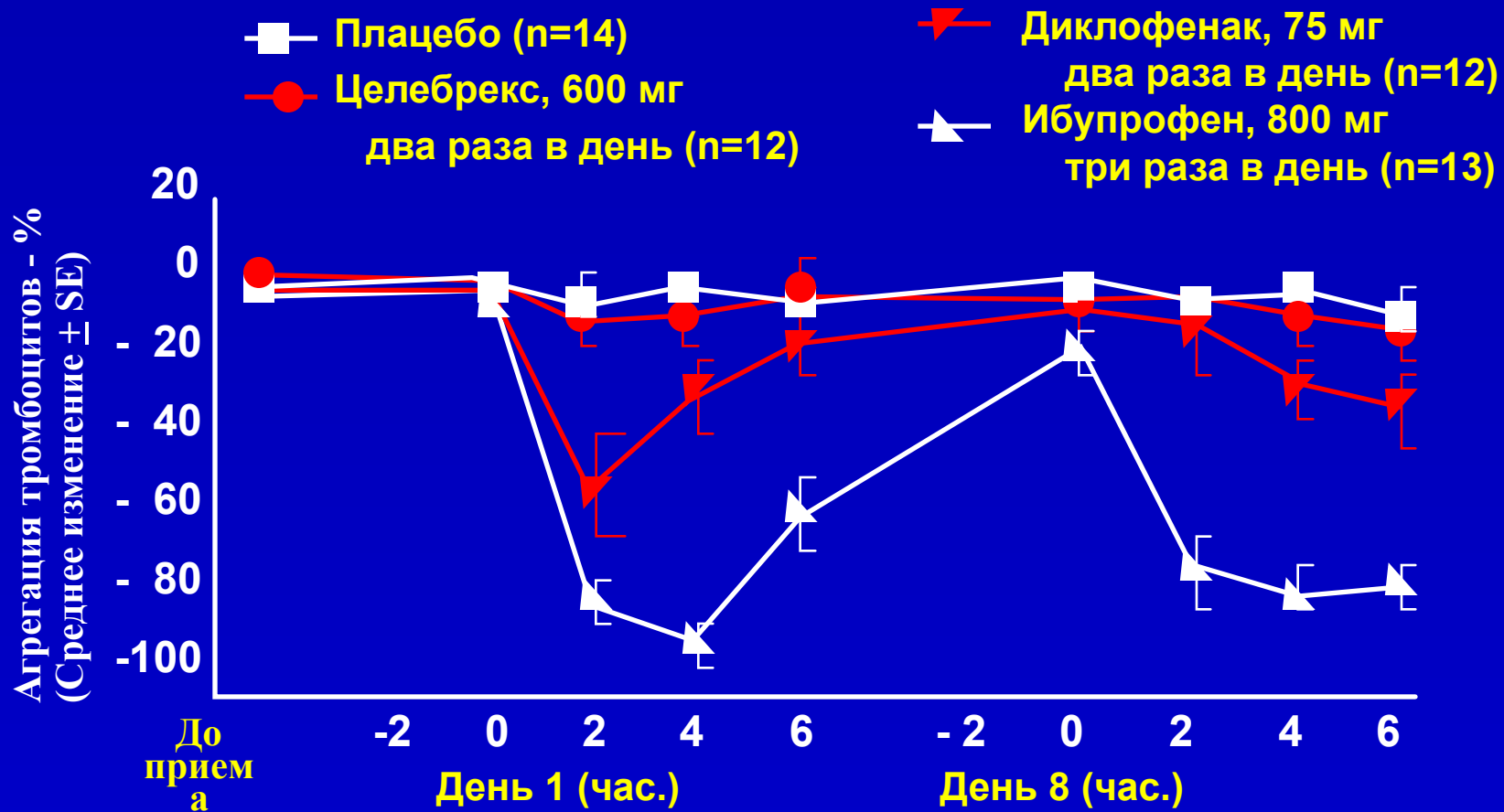
# «Новая» классификация НПВС с учетом селективности в отношении ингибиции изоформ ЦОГ

- СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-1 (аспирин в низких дозах)
- НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2 (большинство НПВС)
- СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2 (мелоксикам, набуметон, этодолак, нимесулид)
- ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб)



# Фармакодинамика целекоксиба: агрегация тромбоцитов под действием арахидоновой кислоты

Целекоксиб ( 600 мг два раза в день )  
по сравнению с диклофенаком (75 мг два раза в день )  
и ибупрофеном (800 мг три раза в день)



# Целекоксиб: нежелательные лекарственные реакции, связанные с геморрагическим синдромом (Североамериканские исследования при артрите)

Побочное явление	Плацебо (n=1864)	Целекоксиб 200-400 мг/сут.	НПВП (n=2098)
Любое кровотечение	1,6	1,7	3,8*
Анемия	0,4	0,5	1,6*
Экхимозы	0,3	0,3	1,0**

\*  $p < 0,001$  по сравнению с Целекоксибом

\*\*  $p = 0,015$  по сравнению с Целекоксибом

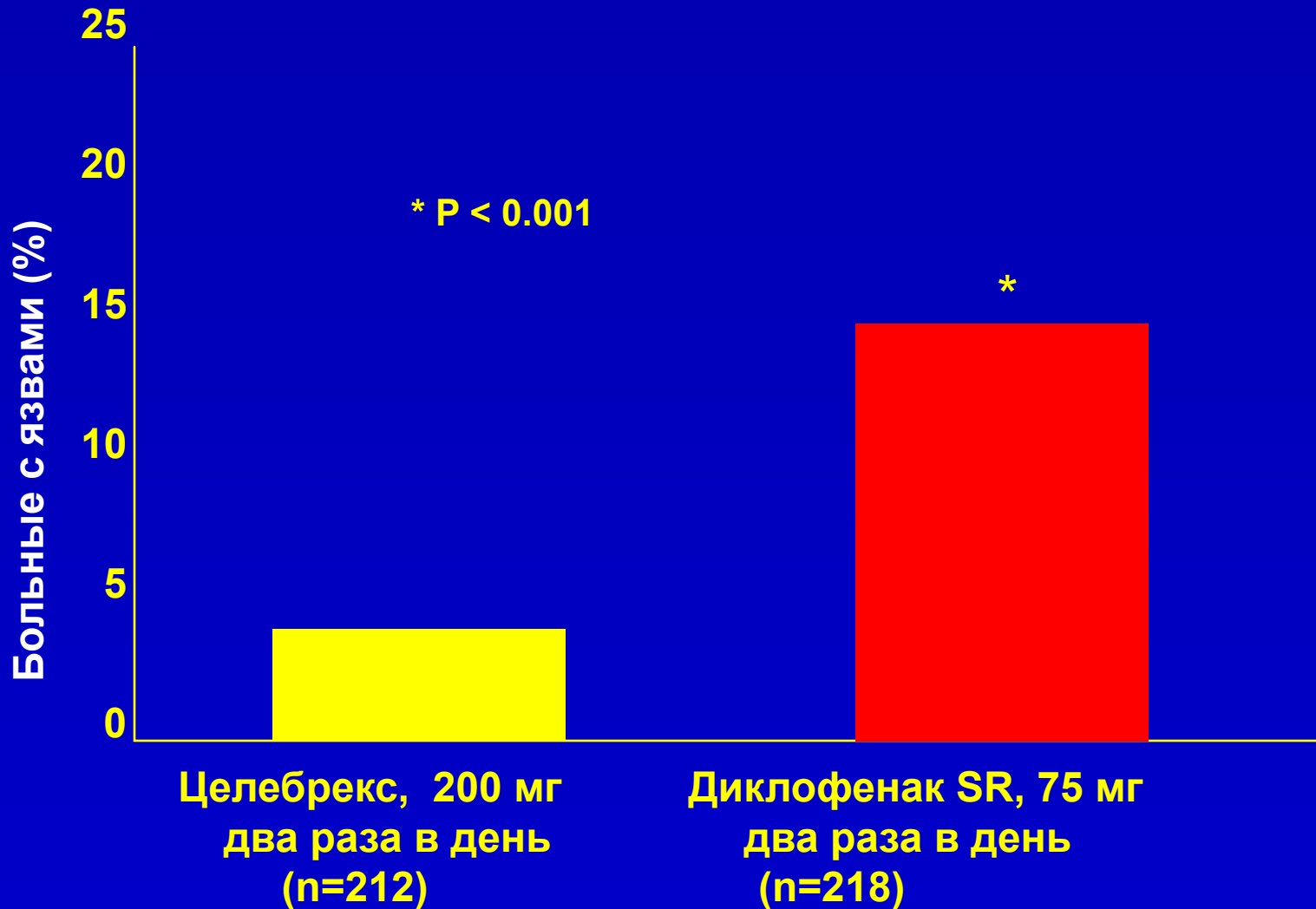
# Частота образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки - 12-я неделя

Целекоксиб - Клинические испытания III фазы по ЖК безопасности при РА и ОА

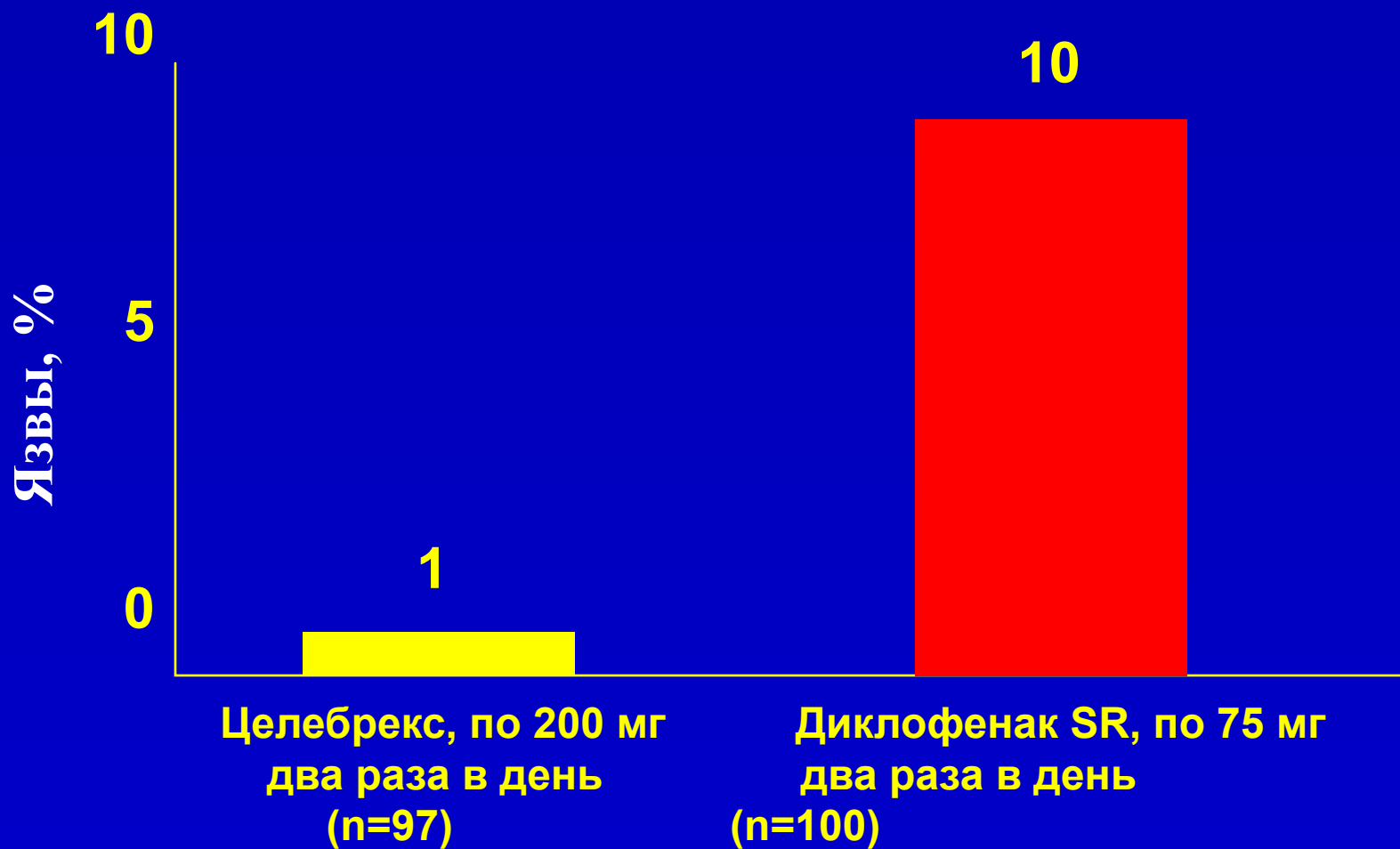


# Клинические испытания III фазы по ЖК безопасности по данным эндоскопии

Частота образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки - 6 месяцев

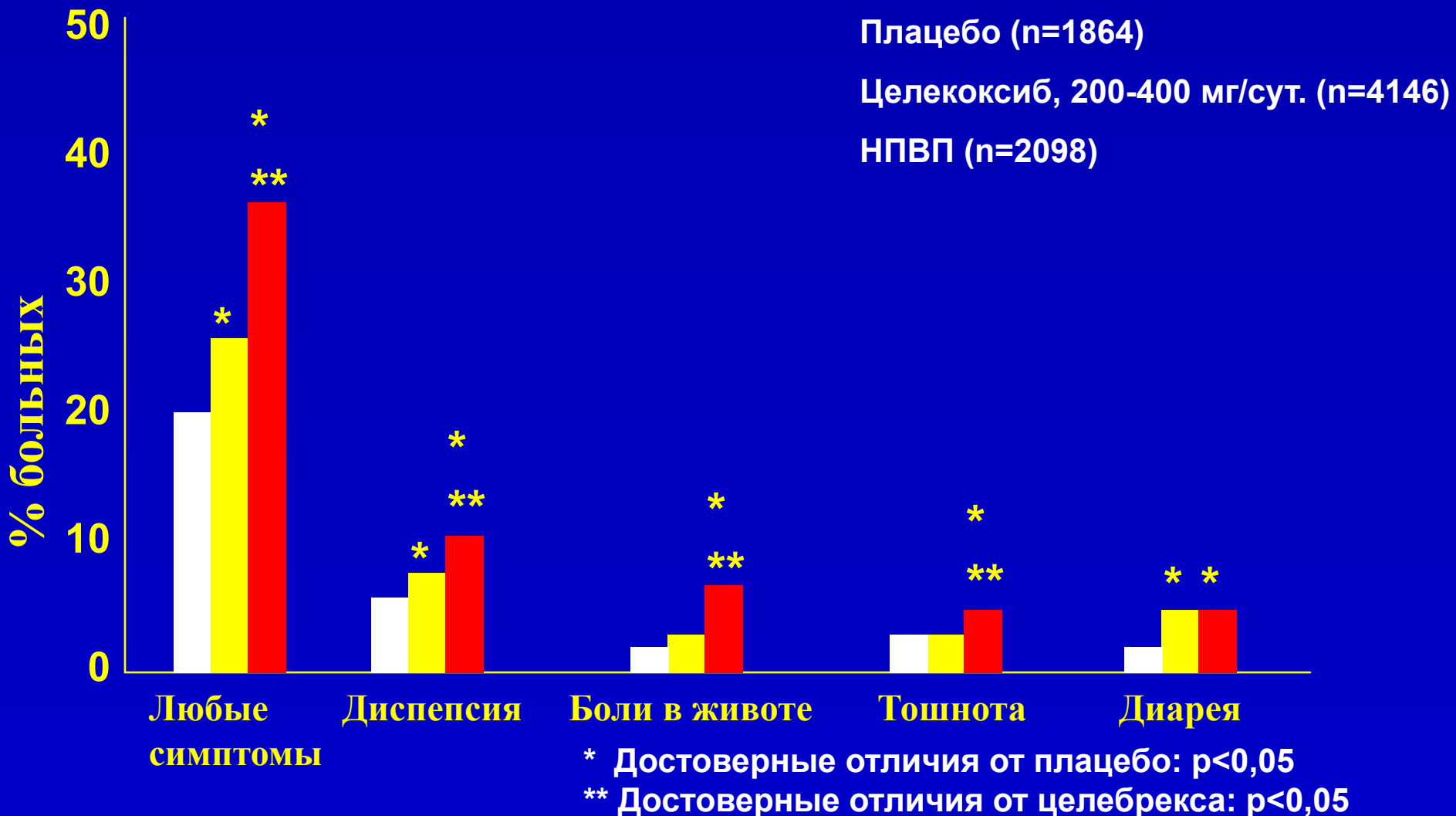


**Частота язвообразования у больных,  
серонегативных по *H.pylori***  
**- Больные РА на 24-й неделе лечения -**

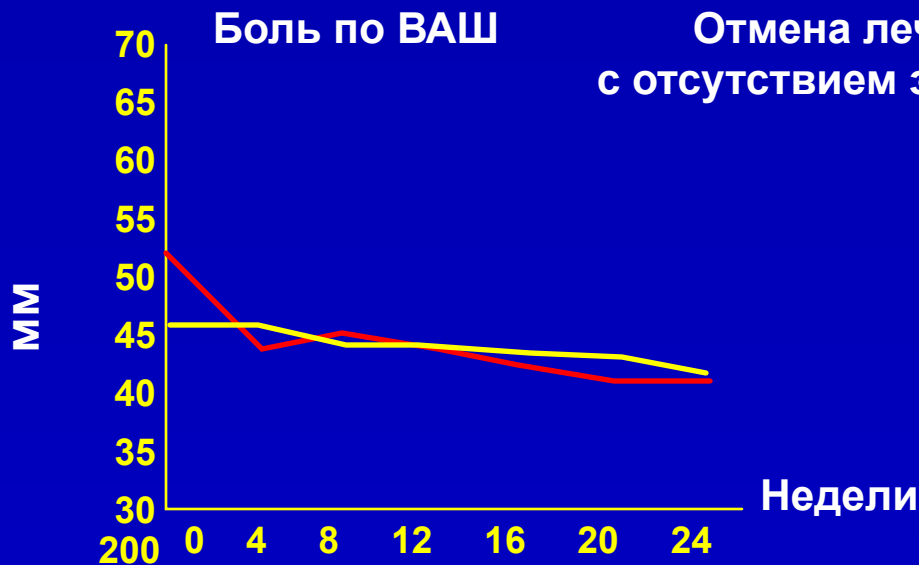


# Частота ЖКТ симптомов

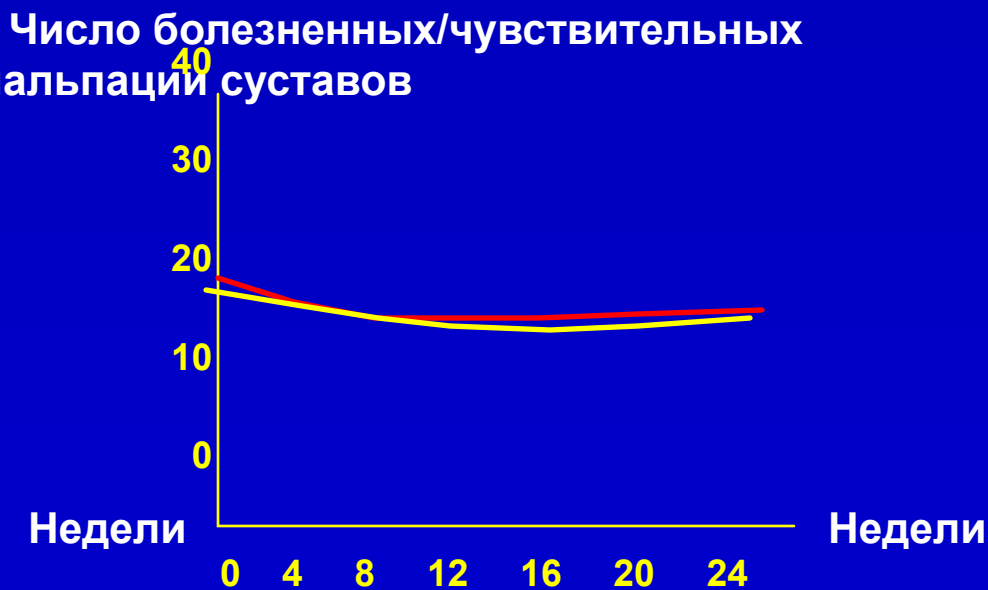
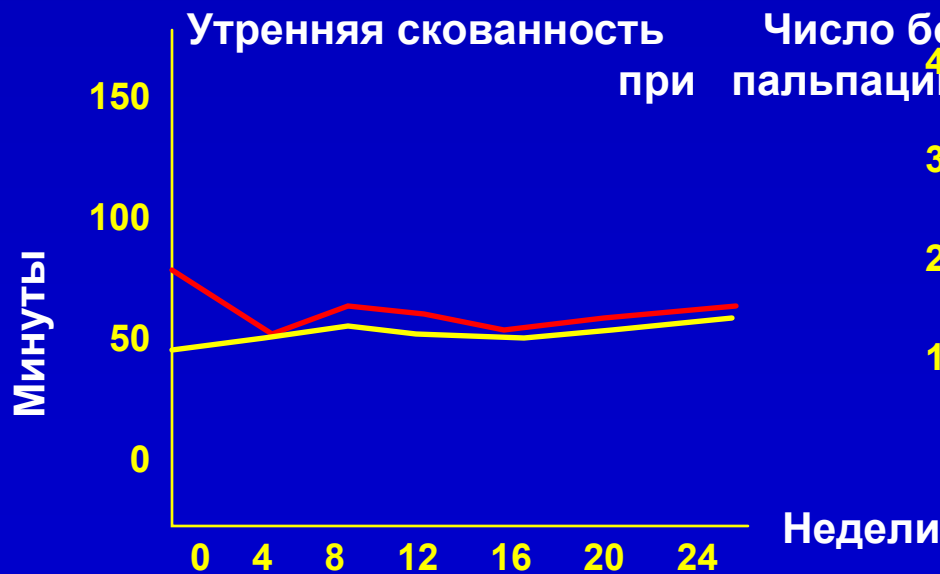
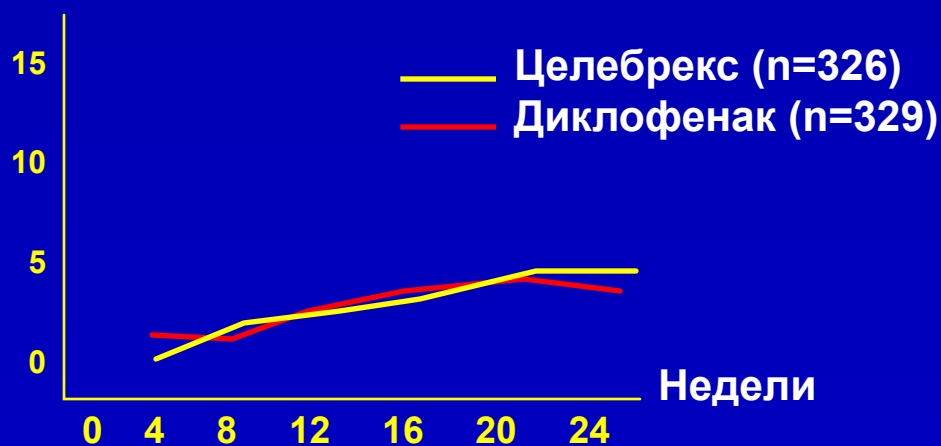
Североамериканские контролируемые клинические испытания при артритах



# Целекоксиб (200 мг два раза в день) по сравнению с диклофенаком SR (75 мг два раза в день) при РА (6 месяцев)



Отмена лечения в связи с отсутствием эффективности



# Побочные эффекты со стороны органов дыхания

## - Отсутствие увеличение риска на фоне Целекоксиба

Тип побочных явлений	ПРИ АСТМЕ		БЕЗ АСТМЫ	
	Плацебо (n=144) (n=273)	Плацебо 200-400 мг/сут. (n=273)	Целебрекс (n=1720) (n=3239)	Целебрекс 200-400 мг/сут. (n=3239)
Любое респираторное явление	28%	28%	13,8	17,3
Бронхоспазм (%)		4,9	2,6	0,2
Обострение бронхоспазма (%)		1,4	1,5	0
Кашель (%)		1,4	2,2	1,2
Одышка (%)		1,4	0	0,5
Ринит (%)		2,8	2,0	1,2
Синусит (%)		9,0	8,8	3,9
ИВДП (%)		9,0	11,1	6,5



# Обзор программы исследований по Целекоксибу

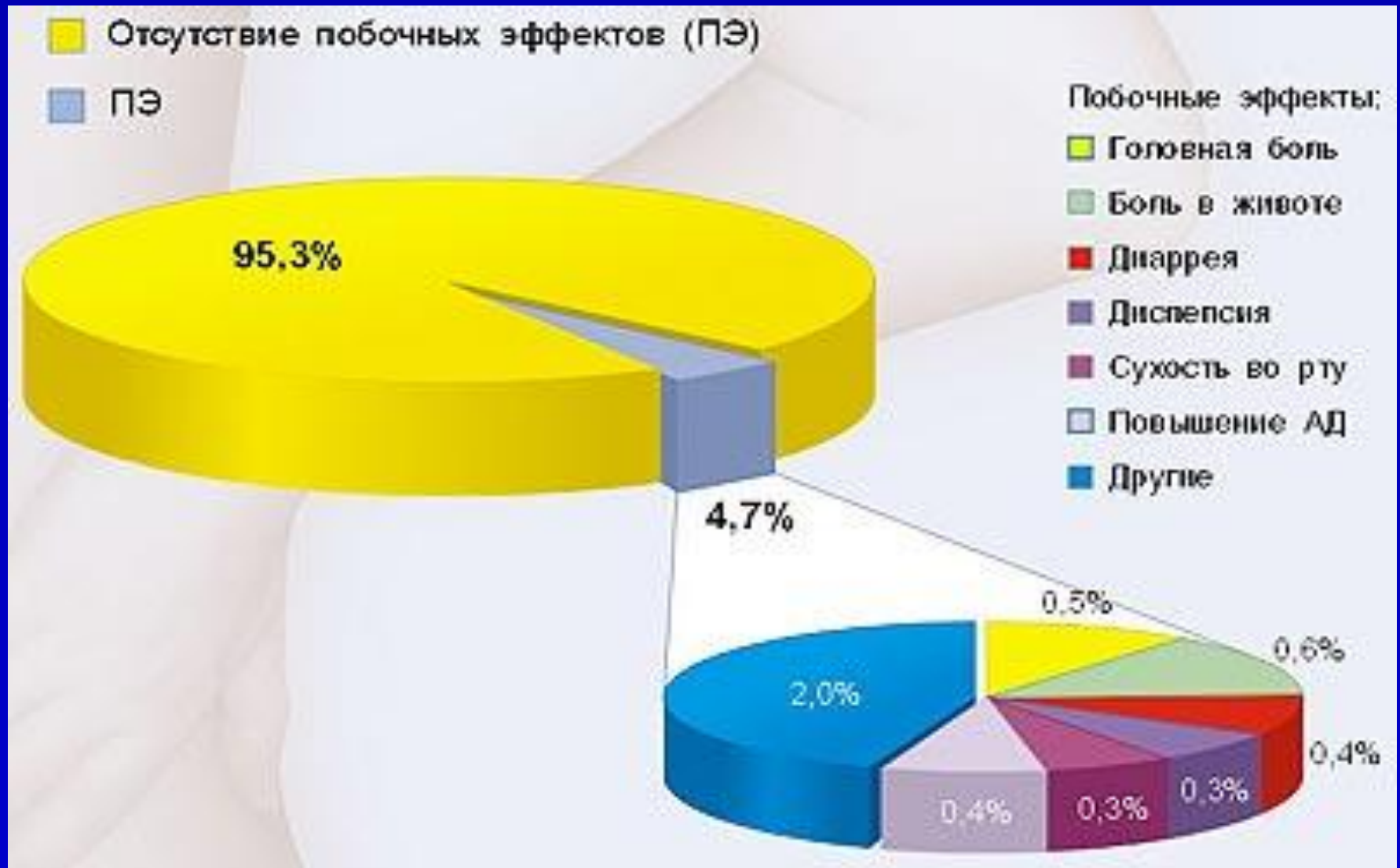
- Исследования: 52 рандомизированных контролируемых клинических испытания  
1 долгосрочное открытое испытания
- Число исследовательских центров: > 600
- Больные/испытуемые: ~ 14000

# Анализ случаев госпитализаций по данным клинического исследования MELISSA (n=9 323)



# ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ МОВАЛИСОМ®

(побочные эффекты)



## Селективные ингибиторы ЦОГ-2- решение проблемы безопасности НПВС?

- Из 919 больных длительно принимавших Целекоксиб у 9 развились ОПН (WHO, 2000)
- Селективные ингибиторы ЦОГ-2 задерживают заживление язв желудка (Scrip, 2001)
- Распространенность обратимого бесплодия среди женщин, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2 в 2 раза выше, чем в общей популяции (Scrip, 2001)

- Нимесулид хорошо всасывается из ЖКТ
- Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2,5 часов
- Связывание с белками плазмы 99%
- Нимесулид активно метаболизируется в печени и выделяется с мочой 70% и с калом 30%
- У больных с печеночной недостаточностью, детей и пожилых фармакокинетика не изменяется

# БЕЗОПАСНОСТЬ

Мета-анализ результатов клинических испытаний нимесулида (n=1274 пациента) и других препаратов (парацетамол, диклофенак, напроксен, кетопрофен, этодолак и др.) (n=1238 пациентов) при различных воспалительных заболеваниях.

**Вывод:** у больных, леченных нимесулидом, общая частота побочных реакций со стороны ЖКТ была значительно ниже - 8,7%, чем у больных, леченных другими НПВП -16,8% (p = 0,002)

**У больных с почечной недостаточностью  
при клиренсе креатинина  
1,8-4,8 л /ч или 3-80 мл/ мин,  
а также у детей и лиц пожилого  
возраста фармакокинетический  
профиль нимесулида (Найза)  
существенно не менялся**

**Специфические ингибиторы ЦОГ-2  
лишены нежелательных эффектов в  
отношении функции почек и  
взаимодействия с гипотензивными  
препаратами, характерных для  
неселективных НПВП**

J.Frolich, D.Stichtenoth



# Рекомендации по применению селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом (NICE, Лондон, 2001)

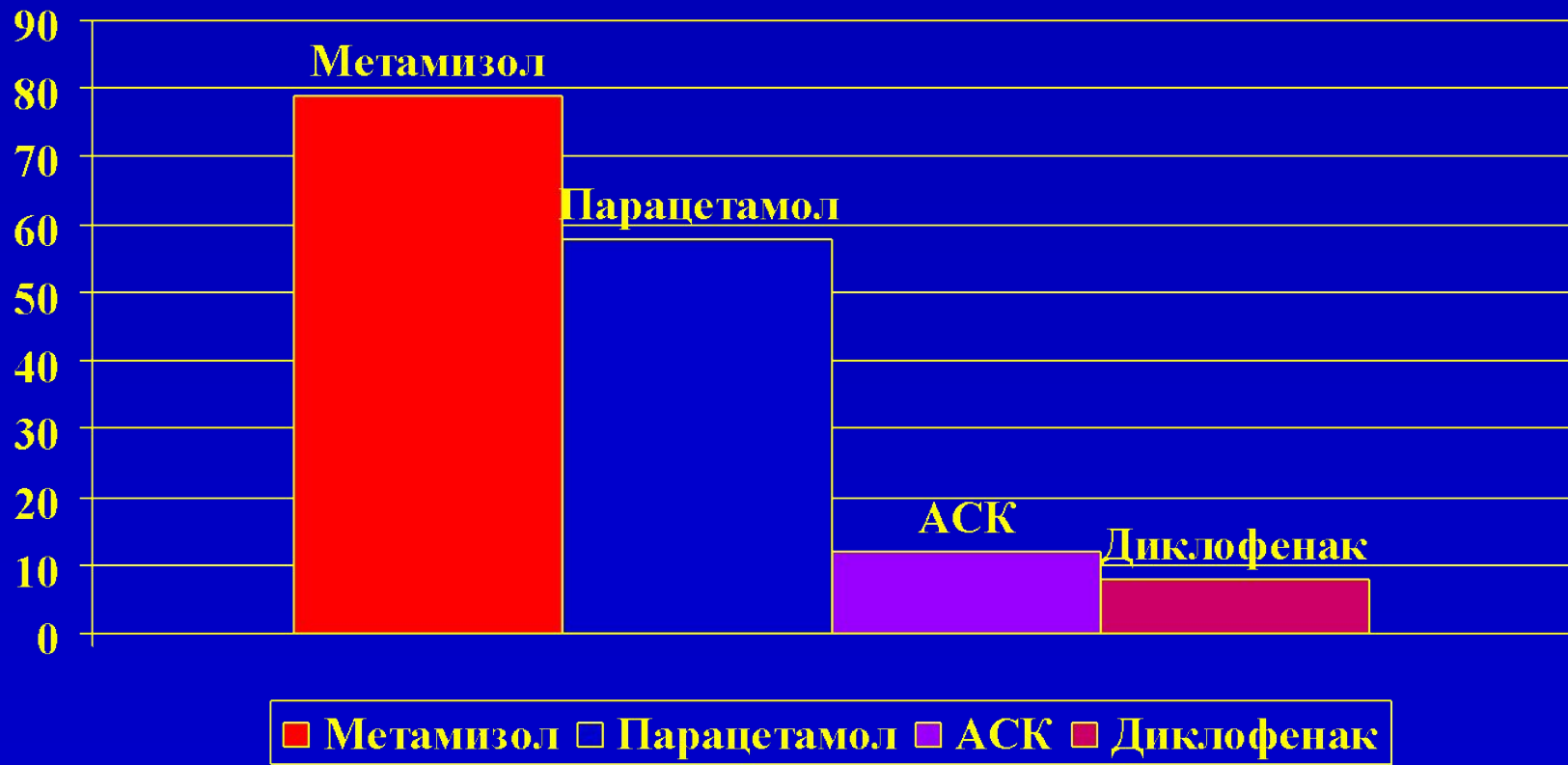
Категории высокого риска в отношении развития поражений ЖКТ при применении НПВС:

- Возраст старше 65 лет
- Одновременное применение других ЛС, способных вызвать поражения ЖКТ
- Тяжелые сопутствующие заболевания
- Пациенты в течение длительного времени принимающие НПВС в максимальных дозах

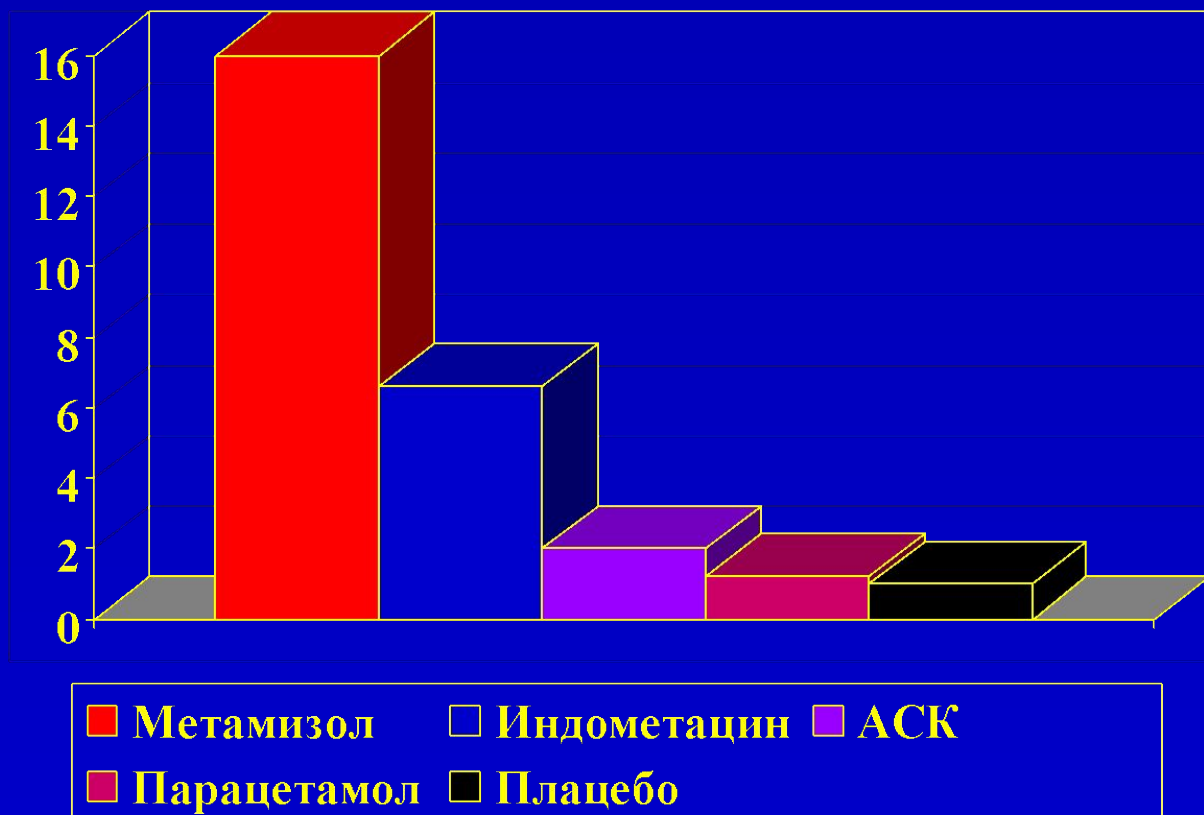
## Рекомендации по профилактике НПВС-индуцированных язв желудка и 12-перстной кишки

- *«У пациентов, имеющих высокий риск кровотечения или перфорации вследствие НПВС-индуцированных язв, следует рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов протонной помпы. Антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, как было показано, предотвращают только язву двенадцатиперстной кишки, и поэтому не могут быть рекомендованы в профилактических целях».*

# Наиболее популярные ненаркотические анальгетики в России (Ремедиум, 1999)



# Относительный риск агранулоцитоза при применении ненаркотических анальгетиков (Martinez и соавт. 1995)



**Протокол №2 Президиума  
Фармкомитета РФ  
(26 октября 2000 года)**

*«В инструкции к метамизол-содержащим  
лекарственным препаратам ввести  
следующие ограничения:*

- Длительность применения метамизола  
без контроля врача не должно  
превышать 3 дней*
- У детей до 12 лет метамизол может  
использоваться только по назначению  
врача»*

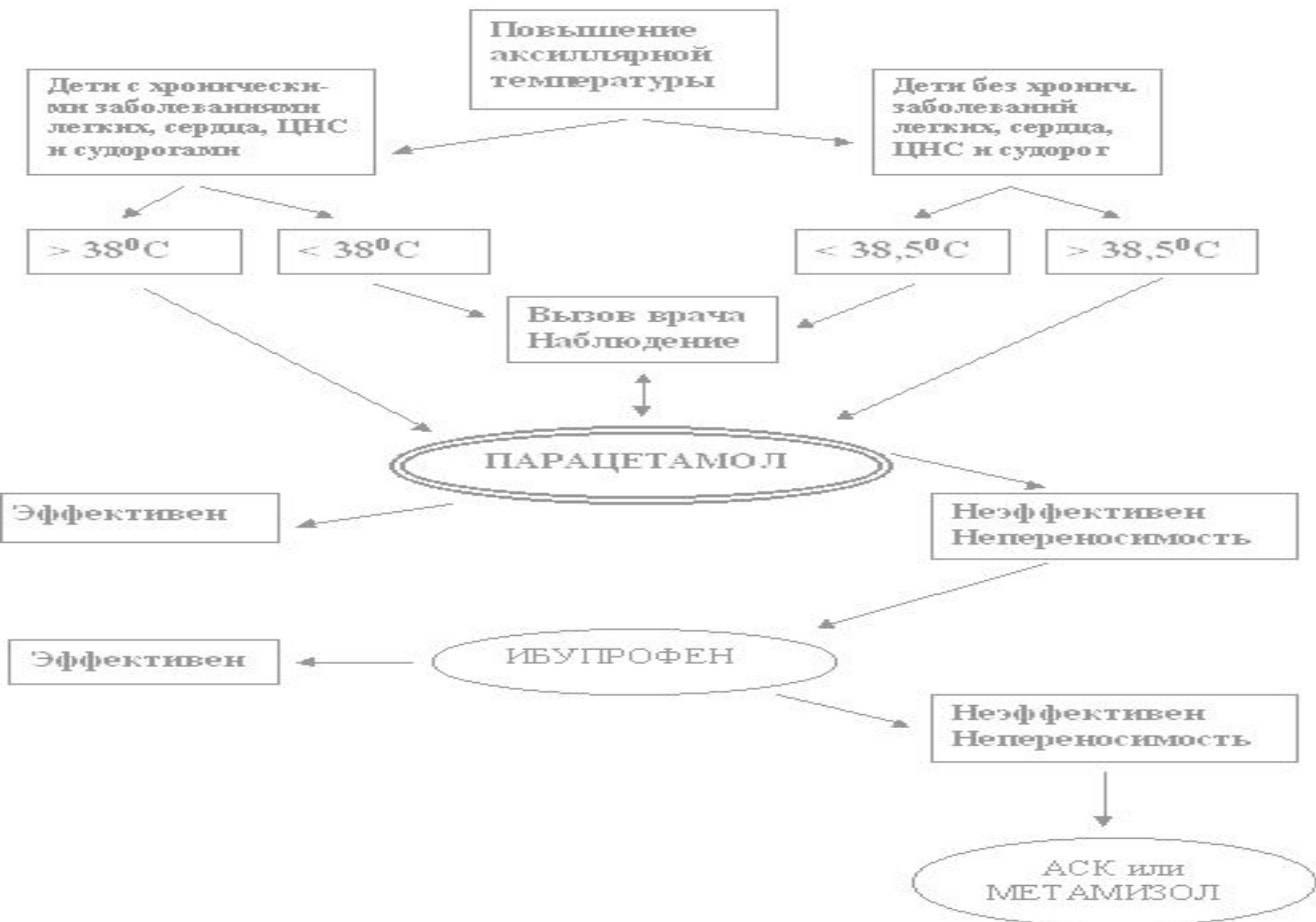
# Синдром Рея

- Синдром Рея представляет собой острое заболевание, характеризующиеся тяжелой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек.
- Развитие синдрома Рея связано с применением ацетилсалициловой кислоты, как правило, после перенесенных вирусных инфекций (гриппа, ветряной оспы и т.д.).
- Чаще всего синдром Рея развивается у детей с возрастным пиком в 6 лет.
- При синдроме Рея отмечается высокая летальность, которая может достигать 50%.

# Что же можно назначать детям ?

- Парацетамол (старше 3-х месяцев)
- Ибупрофен (старше 1 года)
- Индометацин
- Диклофенак (старше 12 лет)
- Нимесулид (препарат выбора при лечении ЮРА)

Рис. 2. АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИПИРЕТИКОВ У ДЕТЕЙ.





Что нового в терапии  
ревматических  
заболеваний?

# Лефлуномид

единственный БПВП эффективность и безопасность которого при РА рассмотрены с позиций доказательной медицины (US301, MN301, MN302- 2000 пациентов).

Эффект в течение первого месяца

- По эффективности не уступает сульфасалазину и метотрексату
- Превосходит метотрексат по влиянию на качество жизни пациентов с РА
- Достоверно замедляет прогрессирование рентгенологической деструкции суставов
- Возможна комбинация с метотрексатом или сульфасалазином (RELIEF)
- Эффективен при псориатическом артрите (TOPAS)

# Инфликсимаб

(Ремикейд) Моноклональные АТ,  
ингибирующие эффекты TNF- $\alpha$

Главный цитокин в патогенезе РА- TNF- $\alpha$

Исследование ATTRACT

- Инфликсимаб в комбинации с метотрексатом существенно улучшает течение активного РА, по сравнению с монотерапией метотрексатом
- Снижает активность РА и замедляет деструктивные процессы

- Инфликсимаб эффективен при спондилоартропатиях, сохраняющих высокую активность на фоне терапии НПВС, ГКС, метотрексата и сульфасалазина
- Исследование IMPACT – доказана эффективность инфликсимаба при псориатический артрит
- Не назначать пациентам с ФВ <50%, следует прервать терапию при развивающейся СН.

# Влияние инфликсимаба на сердечно-сосудистую систему

- Атеросклеротические поражения- причина преждевременной летальности (частота ИМ и инсульта при РА в 2 раза выше, чем в общей популяции)
- Атеросклероз- системное проявление РА
- Маркер атеросклероза- дисфункция эндотелия.
- Медиатор дисфункции эндотелия- **TNF- $\alpha$**  и **СРБ**

(институт ревматологии РАМН, Эрдес Ш.Ф.)

# Толперизон (Мидокалм)

Центральный миорелаксант используется в лечении ревматических заболеваний, т.к. один из механизмов болевого синдрома является мышечный спазм.

## Показания:

- Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева)
- ОА и РА

Не имеет ПЭ

# Инфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)

РА- аутоиммунное заболевание  
Агрессивная иммуноабляция с  
последующей инфузией  
миелопротективных ГСК.

Показано пациентам с  
быстро прогрессирующим РА.  
Находится в стадии изучения.

# Бисфосфонаты (Памидронат)

Ингибиторы остеокласт-опосредованной  
резорбции кости

+противовоспалительный механизм

При болезни Бехтерева наблюдается  
выраженный остит в области  
прикрепления к кости сухожилий, связок,  
суставной капсулы- точка приложения  
Памидроната