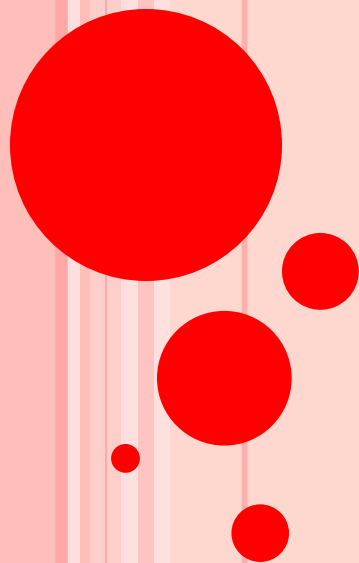


НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Выполнила
Студентка гр. 481 «Б»
Сударикова Наталия Михайловна

Кафедра молекулярной
фармакологии МБФ РГМУ

Москва 2010 г



НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

Как и у многих других используемых в клинике препаратов, терапевтические возможности НПВС были открыты (у человека) задолго до понимания механизма их действия. В 1763 г. Rev. Edward Stone сообщил в Королевском обществе об эффектах коры ивы при лихорадке; затем было показано, что активным началом ивовой коры является гликозид салицин. Синтетические салицилаты натрия и ацетилсалициловая кислота (аспирин) заменили в терапии вещества из природных источников, но только в 1972 г. было показано, что ацетилсалициловая кислота и другие НСПВП подавляют биосинтез простагландинов. Это открытие сделало доступным новую систему определения- простагландинсинтетазу, которая позволила выявить неизвестные химические структуры, на основе которых в свою очередь были разработаны новые сильные НПВС.



✓ Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике, причем многие из них можно купить без рецепта. Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет.

Около 20% стационарных больных получают НПВС.

✓ Большая "популярность" НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях.



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

В первую группу включены препараты с выраженным противовоспалительным действием.

Кислоты:

- Салицилаты (ацетилсалициловая к-та (аспирин); дифлунизал; лизинмоноацетилсалицилат)
- Пиразолидины (фенилбутазон)
- Производные индолуксусной к-ты (индометацин; сулиндак)
- Производные фенилуксусной к-ты (диклофенак)
- Оксикамы (Пироксикам; теноксикам; мелоксикам)
- Производные пропионовой к-ты (флурбипрофен)


Некислотные производные:


- Алканоны (набуметон)
- Производные сульфонида (целекоксиб; рофекоксиб)



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

- Производные антраниловой к-ты (мефенамовая к-та; этофенамат)
- Пиразолы (метамизол; аминофеназон; пропифеназон)
- Производные парааминофенола (фенацетин; парацетамол)
- Производные гетероарилуксусной к-ты (кеторолак)

 Важным является то, что препараты, относящиеся к одной и той же группе и даже близкие по химической структуре, несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру нежелательных реакций.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Главным и общим элементом механизма действия НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ПГ-синтетазы)

ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

- а)** являются медиаторами воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, 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 болевой чувствительности;
- в)** повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом – ПГ-Е₂).



Фосфолипиды

Фосфолипаза A2
ингибируется ГК

Арахидоновая кислота

Циклооксигеназа-1,2
ингибируется НПВС

Липоксигеназа

ПГ-I₂
(Простаглицлин)

Другие ПГ

Тромбоксан

Лейкотриены



В последние годы было установлено, что существуют, как минимум, два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВС. Первый изофермент – **ЦОГ-1** – контролирует выработку простагландинов, регулирующий целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток, а второй изофермент – **ЦОГ-2** – участвует в синтезе простагландинов при воспалении.

Причем, 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*

Соотношение активности НПВС в плане блокирования **ЦОГ-1/ЦОГ-2** позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и, тем самым, менее токсичен. Например, для мелоксикама она составляет 0,33, диклофенака – 2,2, теноксикама – 15, пироксикама – 33, индометацина – 107.



ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НПВС

- *Противовоспалительное действие* может быть связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом (оба этих механизма предупреждают повреждение клеточных структур), уменьшением образования АТФ (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), торможением продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом.
- *Анальгезирующий эффект* в определенной степени связан с нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге (метамизол).



ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Все **НПВС** обладают тремя основными эффектами:

- 1) Противовоспалительный
- 2) Анальгезирующий
- 3) Жаропонижающий



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

НПВС не снимают воспаления; они скорее ограничивают его или изменяют его временные характеристики.

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.

По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу A_2 , тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов, также являющихся важнейшими медиаторами воспаления



АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ

В большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия препаратам группы морфина (наркотическим анальгетикам). В то же время, в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола при коликах и послеоперационных болях.

Преимуществом НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что они *не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость*, а при коликах имеет значение еще и то, что они *не обладают спазмогенным действием*.



ЖАРОПОНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ

Доказано участие простагландина-Е, образуемого в гипоталамусе в ответ на интерлейкин-1, в настройке мех-мов регуляции температуры в гипоталамусе. Это образование подавляется НПВС, чем, вероятно, и объясняется антипиретическое действие препаратов.

НПВС действуют только при лихорадке. На нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от "гипотермических" средств.



Также имеет место *антиагрегационный эффект*:

В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает аспирин, который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.



ФАРМАКОКИНЕТИКА

Все НПВС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные средства, а у новорожденных – билирубин, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии. 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

□ Ревматические заболевания

(Следует учитывать, что при ревматоидном артрите НПВС оказывают только *симптоматический эффект*, не влияя на течение заболевания. Они не способны приостановить прогрессирование процесса, вызвать ремиссию и предупредить развитие деформации суставов. В то же время, облегчение, которое НПВС приносят больным ревматоидным артритом, настолько существенно, что ни один из них не может обойтись без этих препаратов)

□ Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата

(Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВС (мази, кремы, гели))

□ Неврологические заболевания (Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго)

□ Почечная, печеночная колика

□ Болевой синдром (различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли)

□ Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38,5°C)

□ Профилактика артериальных тромбозов

□ Дисменорея (НПВС применяют при первичной дисменорее для купирования болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции ПГ- F_{2a} . Помимо анальгезирующего действия НПВС уменьшают объем кровопотери)



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- НПВС противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения
- выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопениях, индивидуальной непереносимости, беременности

При необходимости, наиболее безопасными (но не перед родами!) являются небольшие дозы аспирина

Индометацин и фенилбутазон не следует назначать амбулаторно лицам, профессии которых требуют повышенного внимания



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Основным негативным свойством всех НПВС является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства, у 10-20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% – кровотечения и перфорации.

Вторым неблагоприятным эффектом является повреждение и некрозы почек. (Показано участие простагландинов в ауторегуляции и поддержании кровотока в почках; в частности, они осуществляют контроль кровотока между корой и мозговым веществом почки. НСПВП снижают кровоток внутренней коры, поэтому предполагают, что угнетение синтеза простаноидов участвует в папиллярном некрозе)

Третьим эффектом является *задержка родов*. (В родах возрастают активность фосфолипазы А2 и уровни простагландинов в амнионе. Простагландины Е2 и F2 α способны вызывать сокращение гладких мышц матки. А для женщин, принимающих ацетилсалициловую кислоту, характерны более длительный период беременности, продолжительные роды и повышенная кровопотеря во время родов)



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

Бронхоспазм (Как правило, развивается у больных бронхиальной астмой и, чаще, при приеме аспирина. Его причинами могут быть аллергические механизмы, а также торможение синтеза ПГ-Е₂, который является эндогенным бронходилататором)

Реакции гиперчувствительности (аллергия) (Сыпи, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит. Кожные проявления чаще отмечаются при использовании пирозолонов и пирозолидинов)



НАЗНАЧЕНИЕ И ДОЗИРОВКА

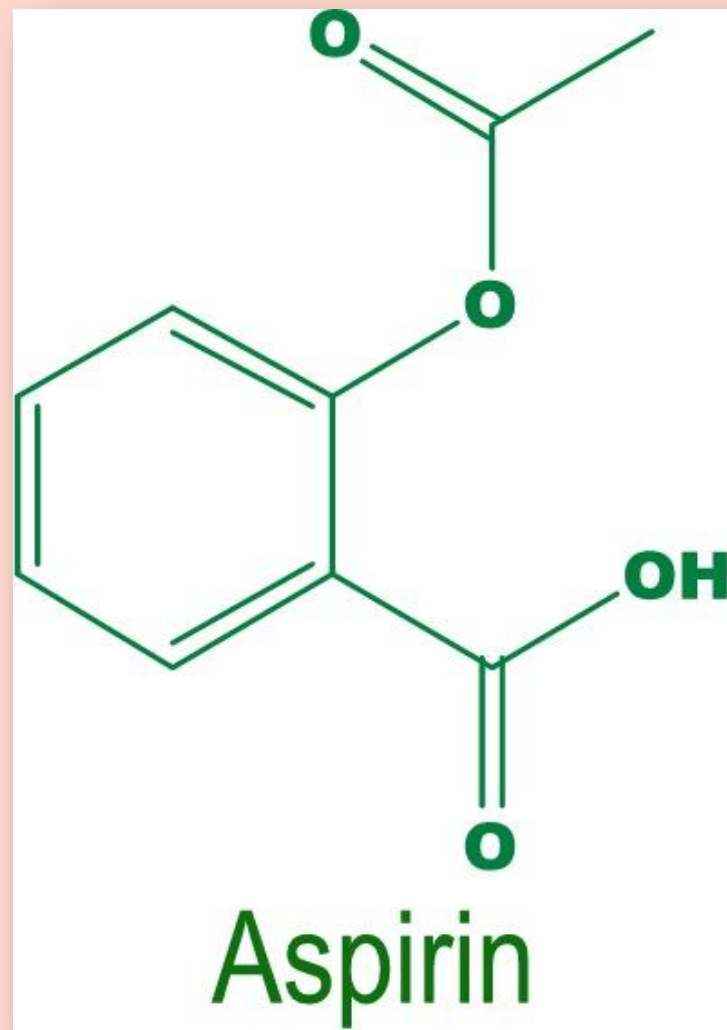
- Для каждого больного следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Причем, это может быть *любое НПВС*, но в качестве противовоспалительного необходимо назначать препарат из I группы.
- Любой новый для данного больного препарат необходимо назначать сначала *в наименьшей дозе*. При хорошей переносимости через 2-3 дня суточную дозу повышают. Терапевтические дозы НПВС находятся в широком диапазоне, причем в последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз препаратов, характеризующихся наиболее хорошей переносимостью (напроксен, ибупрофен), при сохранении ограничений на максимальные дозы аспирина, индометацина, фенилбутазона, пироксикама. У некоторых больных лечебный эффект достигается только при использовании очень высоких доз НПВС.
- При длительном курсовом назначении (например, в ревматологии) НПВС принимают после еды. Но для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать их за 30 минут до или через 2 часа после еды, запивая 1/2-1 стаканом воды. После приема в течение 15 минут желательно не ложиться в целях профилактики развития эзофагита (воспаление слизистой оболочки пищевода).



АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСПИРИН, АСПРО, КОЛФАРИТ)

Ацетилсалициловая кислота является старейшим НПВС. При проведении клинических испытаний она, как правило, служит стандартом, с эффективностью и переносимостью которого сравнивают другие НПВС.

Аспирин – это торговое название ацетилсалициловой кислоты, предложенное фирмой "Байер" (Германия). С течением времени оно стало настолько отождествляться с данным препаратом, что сейчас в большинстве стран мира используется как генерическое.



ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика аспирина зависит от *суточной дозы*:

малые дозы – 30-325 мг – вызывают торможение агрегации тромбоцитов;

средние дозы – 1,5-2 г – оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие;

большие дозы – 4-6 г – обладают противовоспалительным эффектом.

В дозе более 4 г аспирин усиливает экскрецию мочевой кислоты (урикозурическое действие), при назначении в меньших дозах ее выведение задерживается.



ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Период полувыведения аспирина составляет всего 15 минут.

Под действием эстераз слизистой желудка, печени и крови от аспирина отщепляется салицилат, который обладает основной фармакологической активностью. Максимальная концентрация салицилата в крови развивается через 2 часа после приема аспирина, период полувыведения его составляет 4-6 часов. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой, причем при повышении рН мочи выведение усиливается.

П.Э.

Гастротоксичность

Повышенная кровоточивость (вследствие нарушения агрегации тромбоцитов)

Реакции гиперчувствительности: кожные сыпи, бронхоспазм.

Синдром Рея – развивается при назначении аспирина детям с вирусными инфекциями. Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов.

Передозировка или отравление в легких случаях проявляется симптомами "салицилизма": шум в ушах (признак "насыщения" салицилатом), оглушенность, снижение слуха, головная боль, нарушения зрения, иногда тошнота и рвота. При тяжелой интоксикации развиваются нарушения со стороны центральной нервной системы и водно-электролитного обмена. Отмечается одышка, нарушения кислотно-основного состояния, полиурия, гипертермия, обезвоживание. Возрастает потребление кислорода миокардом, может развиваться сердечная недостаточность, отек легких.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Аспирин является одним из препаратов выбора для лечения ревматоидного артрита
- Очень часто аспирин используется как анальгетик и антипиретик. Контролируемые клинические исследования показали, что аспирин может оказывать эффект при многих болях, включая болевой синдром при злокачественных опухолях
- Несмотря на то, что большинство НПВС *in vitro* обладает способностью тормозить агрегацию тромбоцитов, в клинике в качестве антиагреганта наиболее широко применяется аспирин, так как в контролируемых клинических исследованиях доказана его эффективность при стенокардии, инфаркте миокарда, транзиторных нарушениях мозгового кровообращения и некоторых других заболеваний.
- Установлено, что при длительном систематическом (многолетнем) приеме в малых дозах (325 мг/сут) аспирин снижает частоту развития колоректального рака. В первую очередь профилактический прием аспирина показан лицам из групп риска по колоректальному раку: семейный анамнез (колоректальный рак, аденома, аденоматозный полипоз); воспалительные заболевания толстого кишечника; рак груди, яичников, эндометрия; рак или аденома толстого кишечника



ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:

- «Руководство по иммунофармакологии» под редакцией М.М.Дейла, Дж.К.Формена
- «Нестероидные противовоспалительные средства» методическое пособие; авторы: Л.С. СТРАЧУНСКИЙ, С.Н. КОЗЛОВ
- <http://ru.wikipedia.org>

