

НПВС

Требования, предъявляемые к современным НПВП, используемым для лечения патологии суставов

Необходимые свойства препарата

Противовоспалительное действие

Обезболивающее действие

Хондропротекторное действие или
отсутствие влияния на метаболизм суставного
хряща, улучшение состава синовиальной
жидкости

Нормализующее влияние на обмен кальция в
костной ткани

Миотропное спазмолитическое действие

Иммуномодулирующие свойства

Минимум побочных эффектов

Возможность создания на основе субстанции лекарственных форм
(мази, свечи, таблетки, растворы и др.), отвечающих
биофармацевтическим требованиям

**Преобладающее
влияние на ЦОГ-2**

Классификация НПВП в зависимости от их способности в терапевтической дозе избирательно блокировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2



А. Селективные ингибиторы ЦОГ-1

Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

Б. Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Большинство НПВП

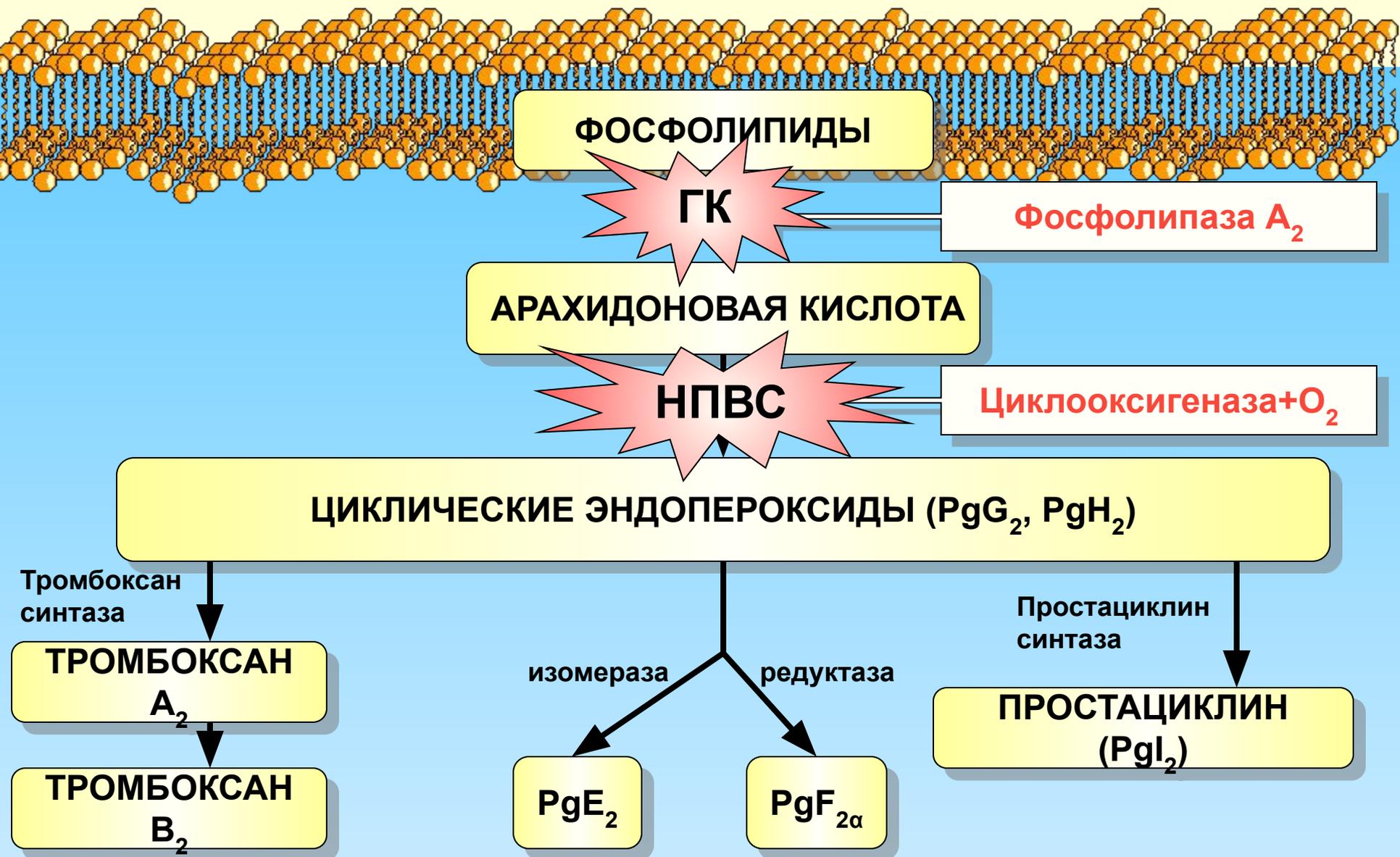
В. Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Нимесулид, Набуметон, Мелоксикам, Этодолак

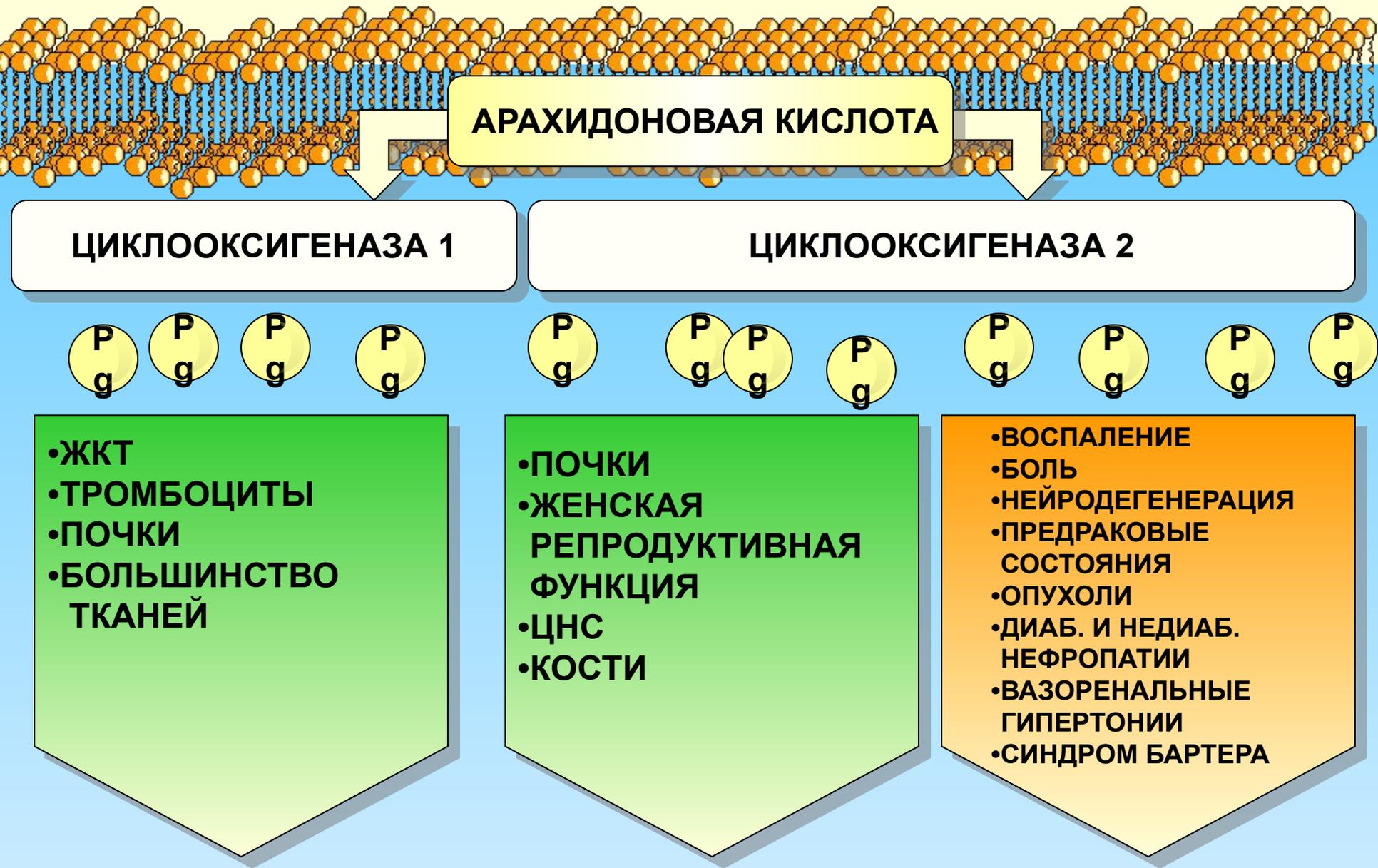
Г. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2

Целекоксиб, Рофекоксиб, Вальдекоксиб, Парекоксиб

Циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты



Дифференцированная роль ЦОГ-1 и ЦОГ-2



Механизм НПВП-повреждения ЖКТ

Игибция продукции ТрА2 тромбоцитами

- Нарушение агрегации тромбоцитов
 - Увеличение времени кровотечения
- Эффект: кровотечения в ЖКТ**

Игибция синтеза простагландинов

- Снижение секреции слизи и бикарбонатов
 - Вазоконстрикция
- Эффект: Ухудшение репарации и регенерации слизистой ЖКТ**

Игибция механизмов репарации

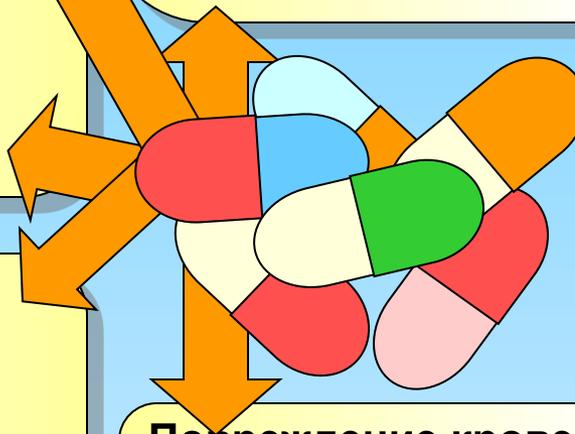
- Нарушение клеточной пролиферации
 - Усиление апоптоза
 - Нарушение ангиогенеза
- Эффект: Ухудшение репарации слизистой ЖКТ**

Местные раздражающие эффекты

- Увеличение проницаемости стенки ЖКТ
 - Задержка лекарственного вещества клетками желудочной стенки
 - Нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях
 - Утрата цитоскелетного контроля за плотной межклеточной связью
 - Снижение гидрофобности геля
- Эффект: эрозии/язвы ЖКТ**

Повреждение кровеносных сосудов

- Аккумуляция лейкоцитов
 - Повреждение эндотелиоцитов
- Эффект: эрозии/язвы ЖКТ**



НПВС

Виды, тяжесть и локализация поражений ЖКТ, обусловленных применением неспецифических НПВП



Побочные эффекты	Начало развития
Легкие <ul style="list-style-type: none">• Диспепсия• Гастродуоденальные эрозии	В течение первых часов; часто регрессируют несмотря на продолжение терапии
Средней тяжести <ul style="list-style-type: none">• Язвы ЖКТ• Рубцовая деформация – луковицы 12-перстной кишки, антрального отдела желудка	Редко менее 6 недель от начала лечения. Частота нарастает по мере увеличения продолжительности лечения.
Тяжелые <ul style="list-style-type: none">• Тяжелые кровотечения ЖКТ (желудок луковица 12-перстной кишки пищевод кишечник)• Острые перфорации ЖКТ (12-перстная кишка толстый кишечник желудок)• Стеноз привратника	Редко менее 6 недель от начала лечения. Частота увеличивается по мере увеличения продолжительности лечения.

Факторы риска развития НПВП-обусловленных гастродуоденальных перфораций, язв и кровотечений

УСТАНОВЛЕННЫЕ

- Возраст старше 60 лет
- Тяжесть основного заболевания
- Наличие язв, перфораций, кровотечений в анамнезе
- Противоязвенная терапия в анамнезе
- НПВП-гастропатии в анамнезе
- Высокие дозировки НПВП
- Одновременный прием
 - Глюкокортикоидов
 - Антикоагулянтов
 - Двух НПВП (в том числе и аспирин)

ВОЗМОЖНЫЕ

Наличие *Helicobacter pylori*

Продолжительность применения НПВП

Женский пол

Курение

Злоупотребление алкоголем

Почечные побочные эффекты традиционных (неселективных) НПВП



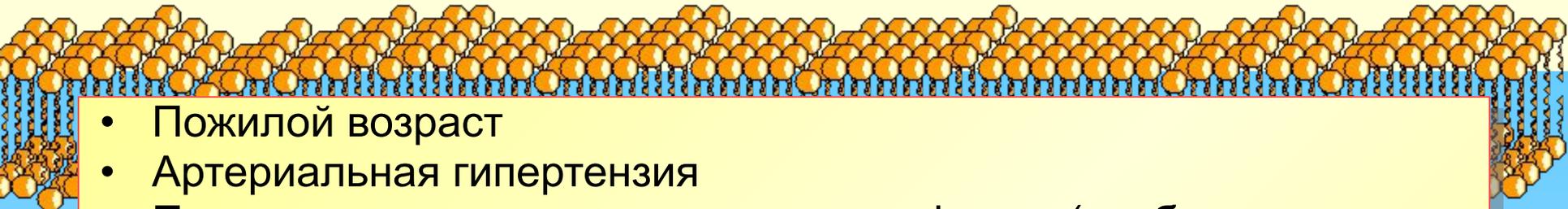
Обусловленные ингибцией простагландинов

- ❖ Преходящая ретенция натрия и воды (обычно легкая)
- ❖ Отеки
- ❖ Снижение клубочковой фильтрации и почечного кровотока
- ❖ Ишемическая ОПН
- ❖ Артериальная гипертензия
- ❖ Гиперкалиемия

Не связанные с ингибцией простагландинов

- ❖ Интерстициальный нефрит (острый и хронический)
- ❖ Почечный папиллярный некроз
- ❖ Мембранозная нефропатия, ГН с минимальными изменениями

Факторы риска нефротоксических эффектов ЦОГ-2 неспецифичных и ЦОГ-2 специфичных НПВП

- 
- Пожилой возраст
 - Артериальная гипертензия
 - Первичные и вторичные гломерулонефриты (особенно протекающие с АГ, нефритическим или нефротическим синдромами)
 - Диабетические нефропатии, развивающиеся при сахарном диабете 1-го и 2-го типов
 - Почечная недостаточность различного генеза
 - Застойная сердечная недостаточность
 - Цирроз печени (особенно при наличии асцита)
 - Дегидратация различного происхождения (прием диуретиков, рвота, диарея)
 - Септицемия
 - Одновременный прием ИАПФ и/или АТ2-антагонистов и/или диуретиков и/или анальгетиков

Действие некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов на метаболизм суставного хряща

Ингибируют биосинтез гликозаминогликанов

- ацетилсалициловая кислота
 - индометацин
 - ибупрофен
 - фенпрофен
 - фенилбутазон

Не оказывают влияния на биосинтез гликозаминогликанов

- мелоксикам
- пироксикам
- диклофенак
 - сулиндак
- целекоксиб

Стимулируют биосинтез гликозаминогликанов

- нимесулид
- парацетамол
- тиапрофеновая кислота
- беноксапрофен

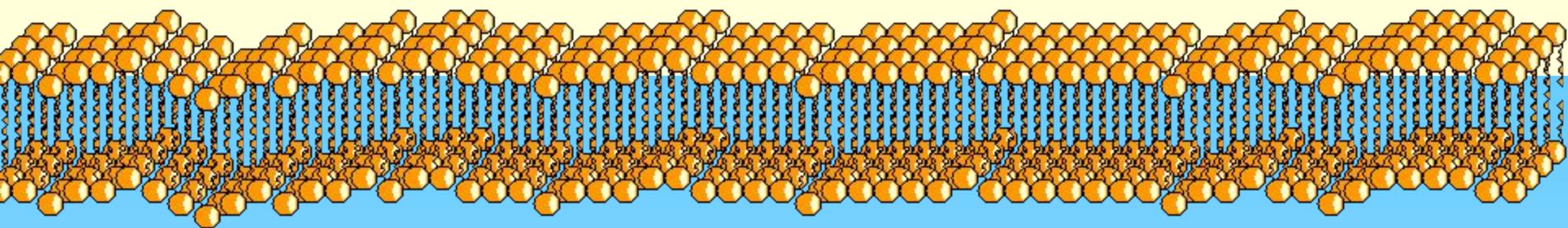
Основные побочные эффекты НПВП

Препарат	Гематоксичность	Нейротоксичность	Идиосинкразия	Кожные симптомы	Гепатоксичность	Нефротоксичн.
Индометацин	+++	+++		+++	+++	
Диклофенак	+	+		+	+	
Напроксен	+	+		+		++
Пироксикам	+	+		++		++
Ибупрофен	+	+		+		+
Флурбипрофен		+		+		+
Салицилаты	+	+++	+++	+	+++	
Фенилбутазон	+++	+		+++		
Азапропазон	0	+		+	0	
Фенаматы		+		+	0	
Фепразон	+++		0	+		
Фенопрофен	++++	+		+	0	++
Фенбуфен	++	+		+		
Кетопрофен	+	+		+		+
Месулид				+++	+++	
Целекоксиб	0	0			0	

0 - постоянные сообщения о побочных эффектах, + + + часто встречающиеся побочные эффекты, + + имеются сообщения, + отдельные случаи, 0 нет сообщений о побочных эффектах

Клинические проявления взаимодействия некоторых НПВП

Препарат	Взаимодействие с другими препаратами	Возможный вариант
Кумариновые производные	Ацетилсалициловая кислота	Кровоточивость вследствие угнетения функции тромбоцитов
	Фенилбутазон, оксифенилбутазон	Удлинение противотромбинового времени и повышение риска геморрагии
Гипогликемические средства, производные сульфанилмочевины	Ацетилсалициловая кислота	Усиление гипогликемического действия, продление гипогликемической комы вследствие угнетения метаболизма сульфанилмочевины и толбутамида
Фенитоин	Фенилбутазон, оксифенилбутазон	Повышение склонности к гипогликемии: в отдельных случаях повышение в крови концентрации фенитоина
Симпатолитики (типа октадина)	Ацетилсалициловая кислота	Снижение концентрации салицилатов в крови вследствие повышения рН мочи
Пробенецид	Индометацин	Повышение концентрации индометацина в плазме крови и изменение характера боли. Угнетение терапевтической эффективности пробенецида
Кортикостероиды	Ацетилсалициловая кислота	Снижение уровня салицилатов в крови в связи с возможным ускорением метаболизма, накопление салицилатов с риском интоксикации, если происходит снижение дозы глюкокортикостероидов без изменения дозы салицилатов
Флуконазол	Целекоксиб	Повышает концентрацию целекоксиба в плазме
Антацидные препараты	Целекоксиб	Алюминий и магний снижают степень всасывания целекоксиба на 10%



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ