

# 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

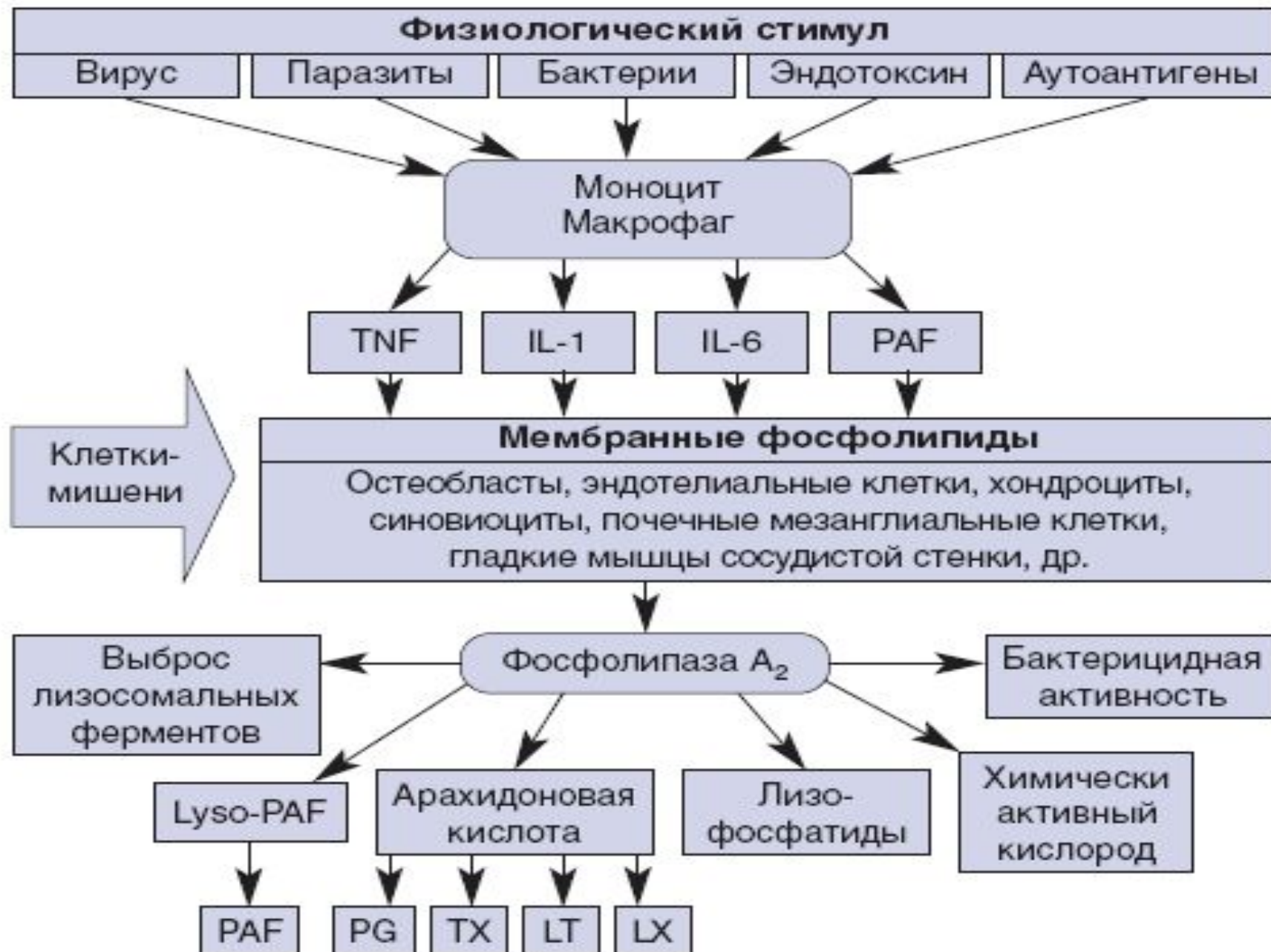


Рис. 1. Патогенез воспалительного процесса

# 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- $\alpha$  (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**

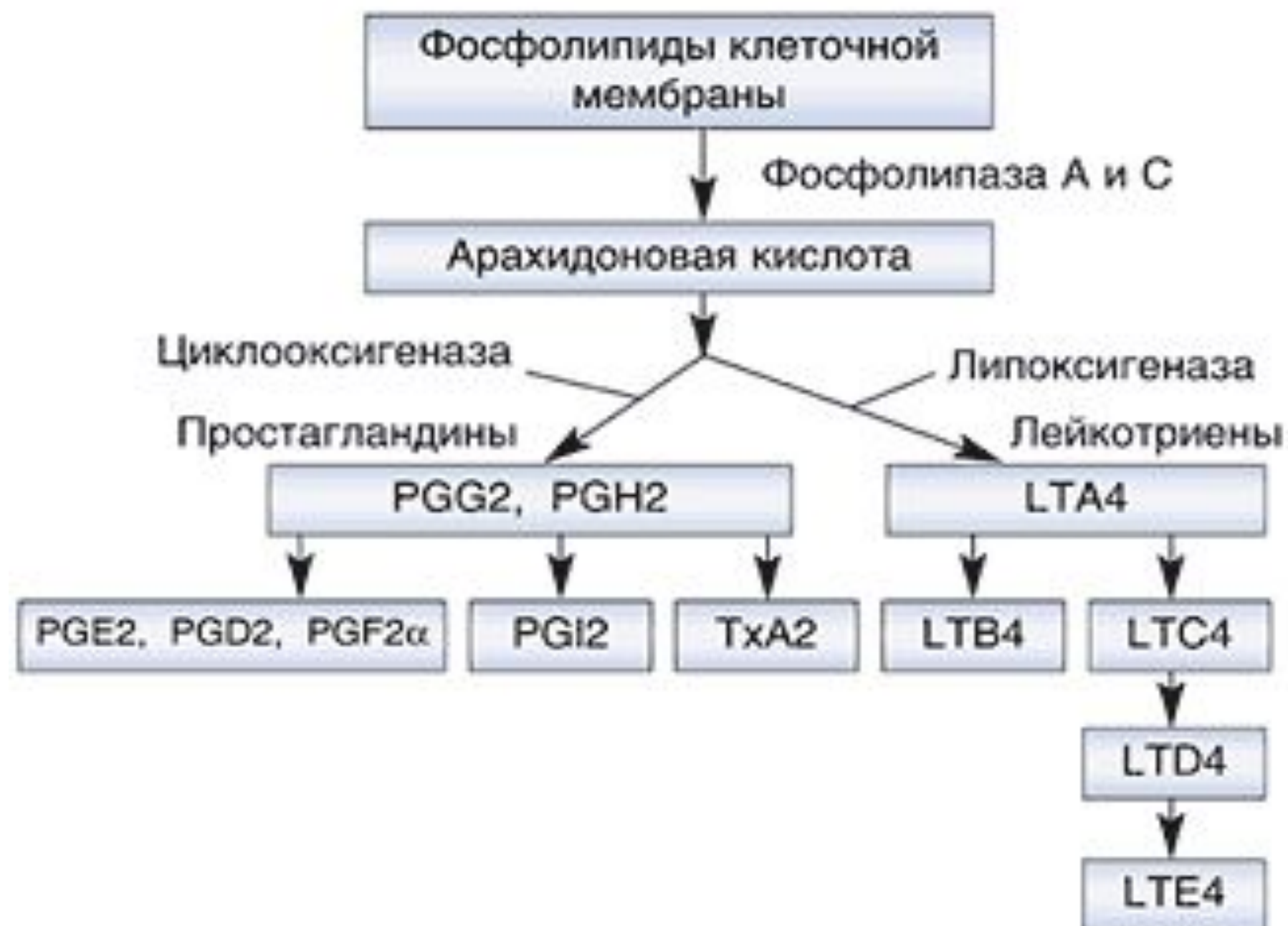
**Ингибируют ферменты участвующие в  
синтезе гистамина, серотонина,  
брадикинина, простагландинов.**

**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- $\kappa$ B) в Т-лимфоцитах**
- **Ингибируют синтез цитокинов (ИЛ-1,6,8, интерферон- $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ), 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , интерфероны  $\alpha$  и  $\gamma$  и др. пирогены)
- **Индукция ЦОГ-2** в преоптической области гипоталамуса сопровождается увеличением синтеза **ПГЕ<sub>2</sub>**
- В тепловом центре гипоталамуса **ПГЕ<sub>2</sub>** увеличивает содержание ц АМФ, что сопровождается стимуляцией функции центра теплопродукции

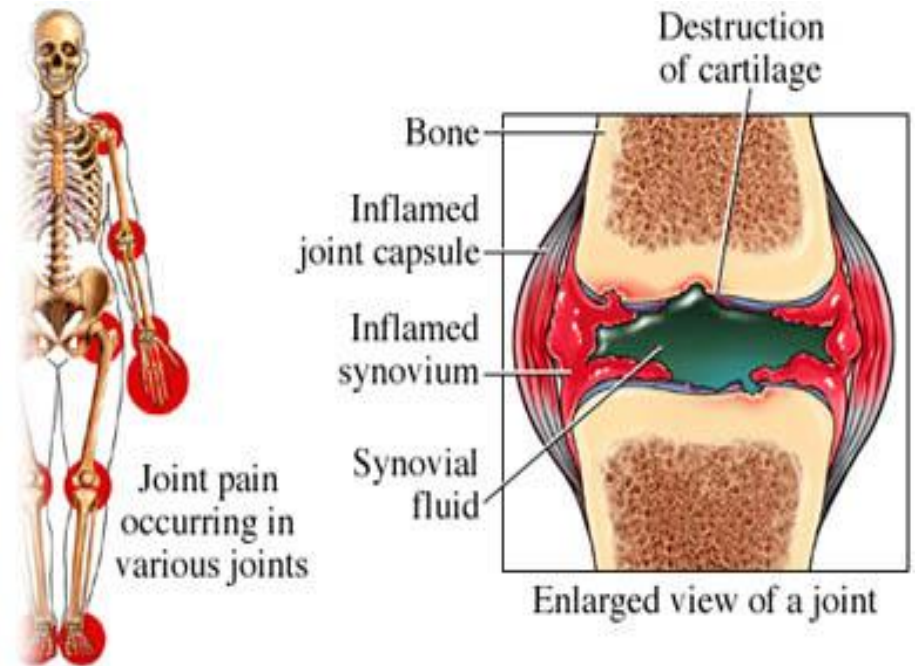


# **Жаропонижающее действие НПВС**

- В очаге воспаления блокируют ЦОГ-2**
- Угнетают синтез ПГЕ<sub>2</sub> - 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  $\beta$ -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)

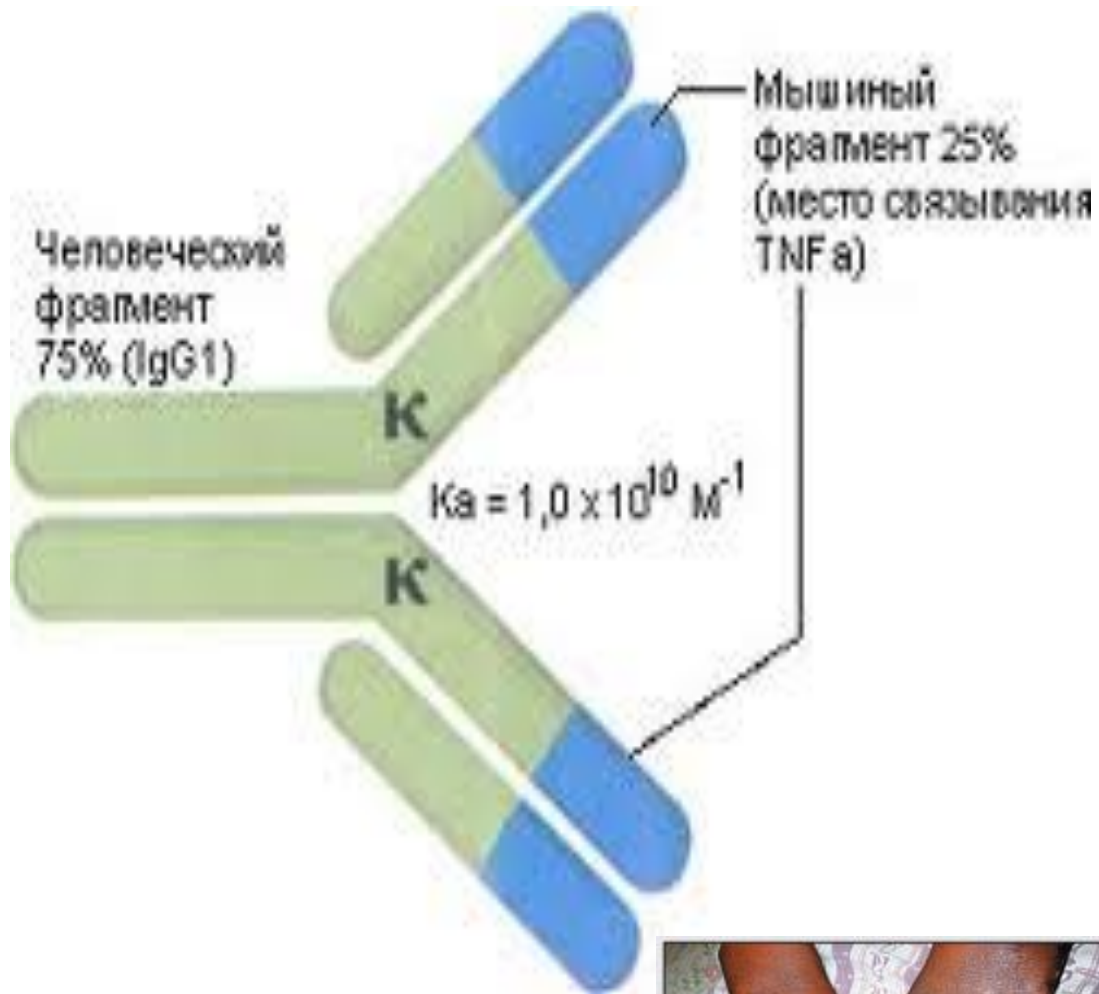
Химерные моноклональные антитела –  
блокаторы ФНО - альфа - **инфликсимаб**  
(**ремикейд**)

1. Инфликсимаб (ремикейд) – образует устойчи  
вое соединение с растворимой и  
трансмембранной формами челове  
ческого ФНО- $\alpha$

Показания: Ревматоидный артрит







Периферический полиневрит

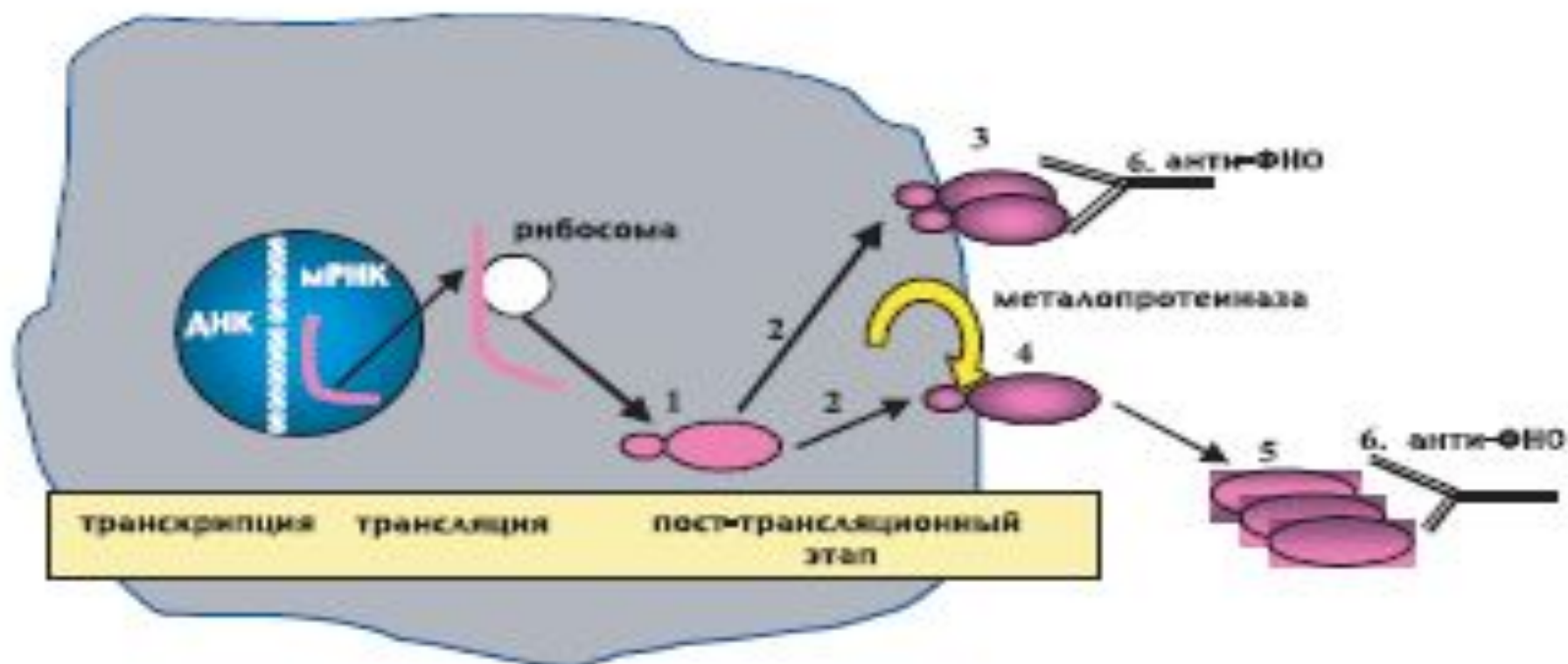


Рис. 1. Продукция фактора некроза опухолей и механизм действия инфликсимаба

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)

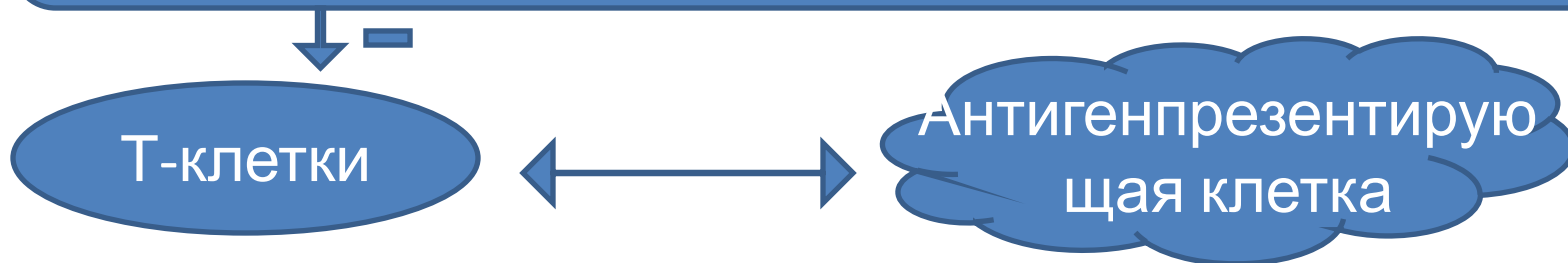
2. Ограничивает пролиферацию Т-лимфоцитов на стадии G1 клеточного цикла в результате **ингибирования фермента дигидрооротат дегидрогеназы**
3. **Блокирует факторы активирующие транскрипцию**, регулирующие синтез провоспалительных медиаторов



# **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<sub>i</sub>/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<sub>1/2</sub>)- 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**

ПЖАЛУСТО ПОСТАВЬТЕ МНЕ ЗАЧОТ!!  
УМОЛЯЮ!!!



2, 8 семестр 20

учебного года

№ п/п	Наименование дисциплины	ТЕОРЕТИЧ.		Дата сдачи экзамена	Подпись преподавателя
		Кол. часов	Факт. пропущено или допущено		
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

РОЯ

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ (Фамилия, имя, отч. студента)

№ п/п	Фамилия преподавателя	Отметка о занятии	Дата сдачи занятии	Подпись преподавателя
1				
2				
3				
4				