



**НЕСТЕРОИДНЫЕ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ**

**Лекция
для студентов
стоматологического
факультета**

По данным ВОЗ, препараты данной группы занимают **2 место** после антибиотиков по массовости их применения.

По данным зарубежной медицинской литературы, потребление НПВС в среднем на одного жителя в год составляет: в Швейцарии — 25 г, Австралии — 40 г, Дании — 24 г, США — 10 г, Англии — 30 г. Подсчитано, что ежедневно в мире НПВС используют около 30 миллионов пациентов.

В настоящее время в мире насчитывается около 70 оригинальных противовоспалительных препаратов нестероидной структуры.

Мировой рынок НПВП – более 10 млрд.долл.,

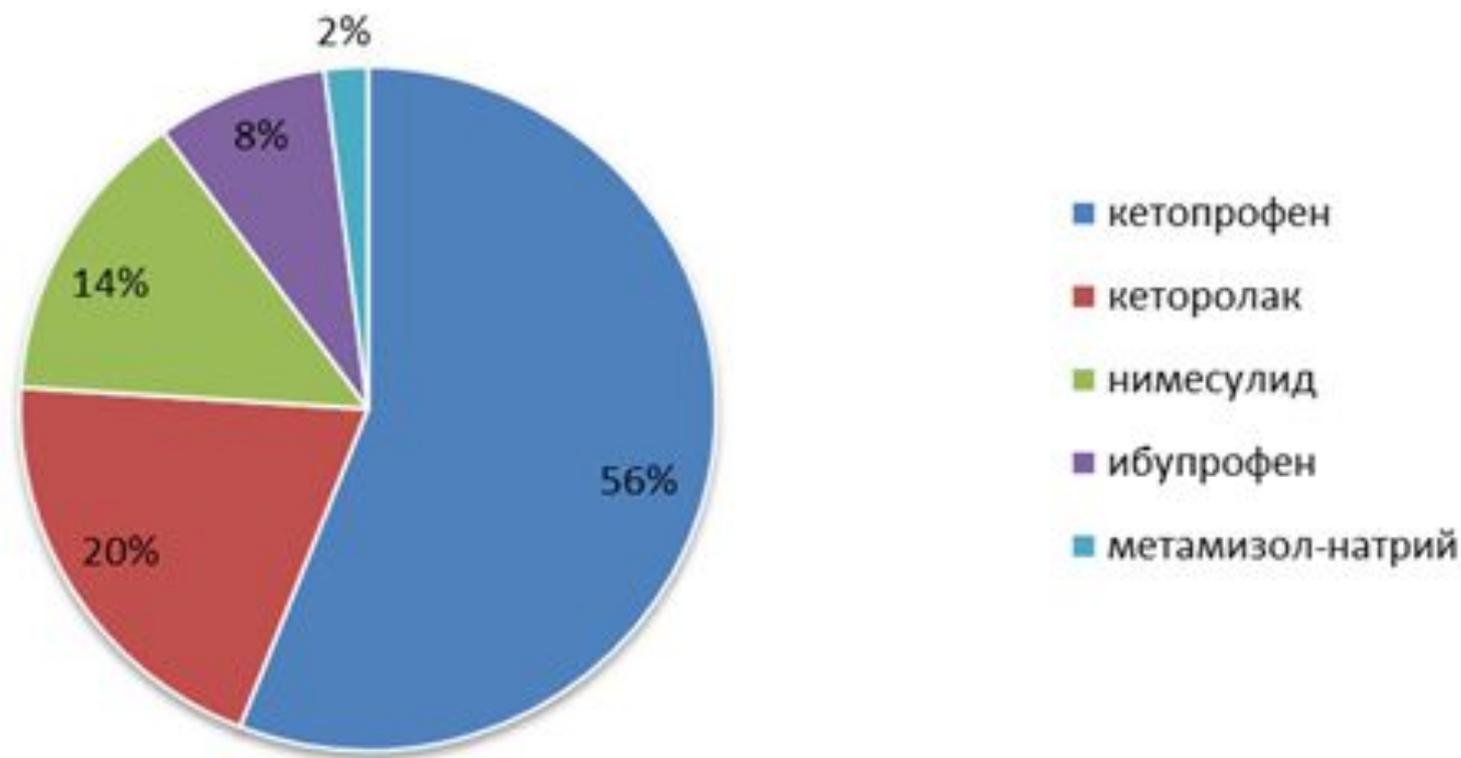
Объём потребления НПВП

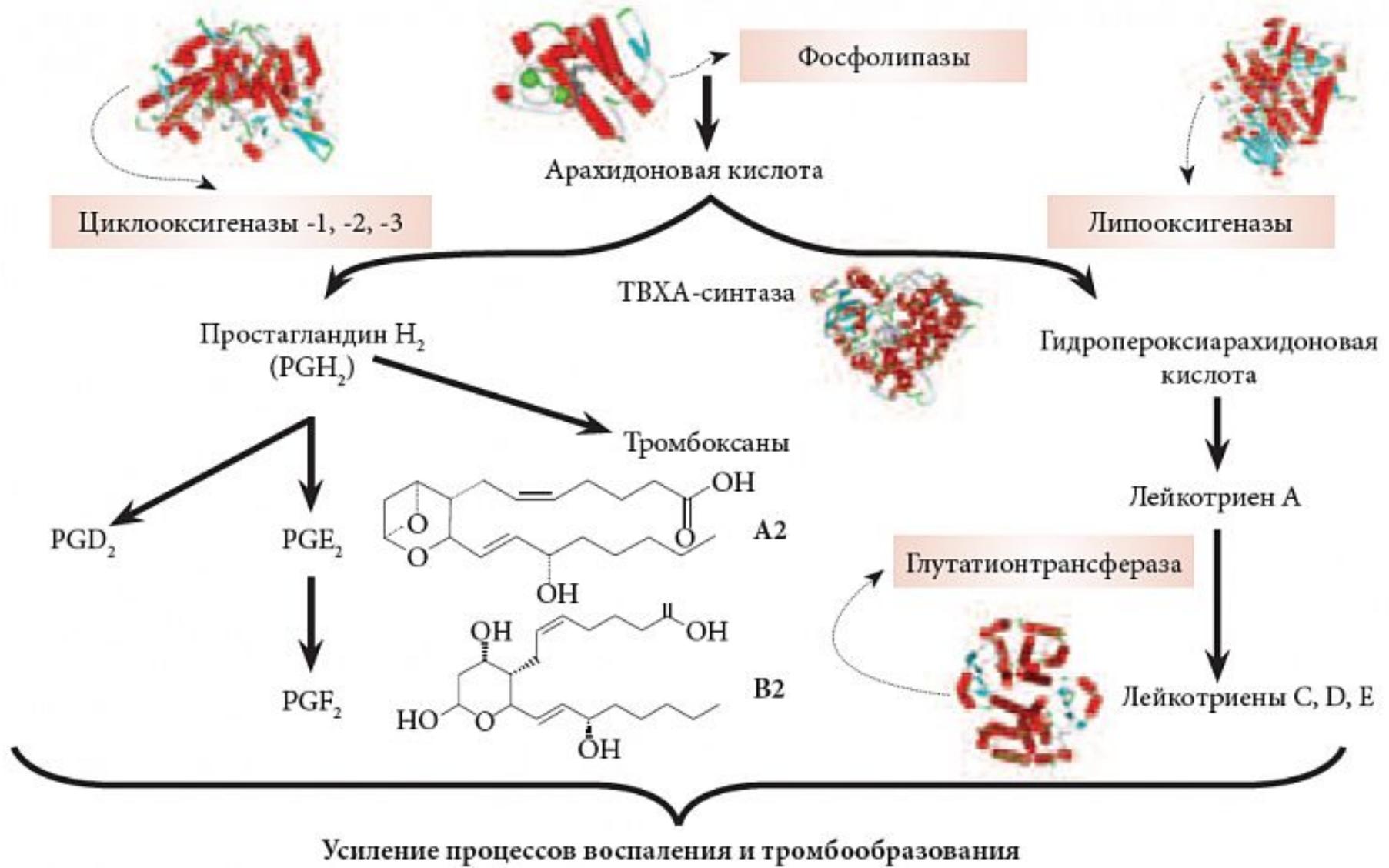


«Легче находятся люди, которые добровольно идут на смерть, чем те, что терпеливо переносят боль»

Ю. Цезарь

препараты





Три изофермента циклооксигеназы

ЦОГ-1 – контролирует выработку простагландинов, регулирующих целостность слизистой оболочки пищеварительного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток.

ЦОГ-2 – участвует в синтезе простагландинов при воспалении (ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и другие).

ЦОГ-3 – в ЦНС

Циклооксигеназная теория - 1990-е



Желудок	Почки	Эндотелий	Тромбоциты	Места воспаления
PGE₂/PGI₂	PGE₂/PGI₂	PGI₂	TXA₂	PGE₂
Желудочная цитопротекция	Почечный кровоток	Гемостаз		Медиаторы воспаления
	Физиологические эффекты			Воспаление

ЦОГ - 1

Простагландины - «местные гормоны» - регуляторы

(действуют быстро и коротко, не накапливаются в тканях)

- Вазодилатация
- Увеличение почечного кровотока;
- Регуляция продукции слизи и HCl в желудке
- Бронходилатация;
- Ингибирование адгезии тромбоцитов;
- Тонус ЖКТ;
- Сокращение матки (при беременности);
- Пирогенный эффект.

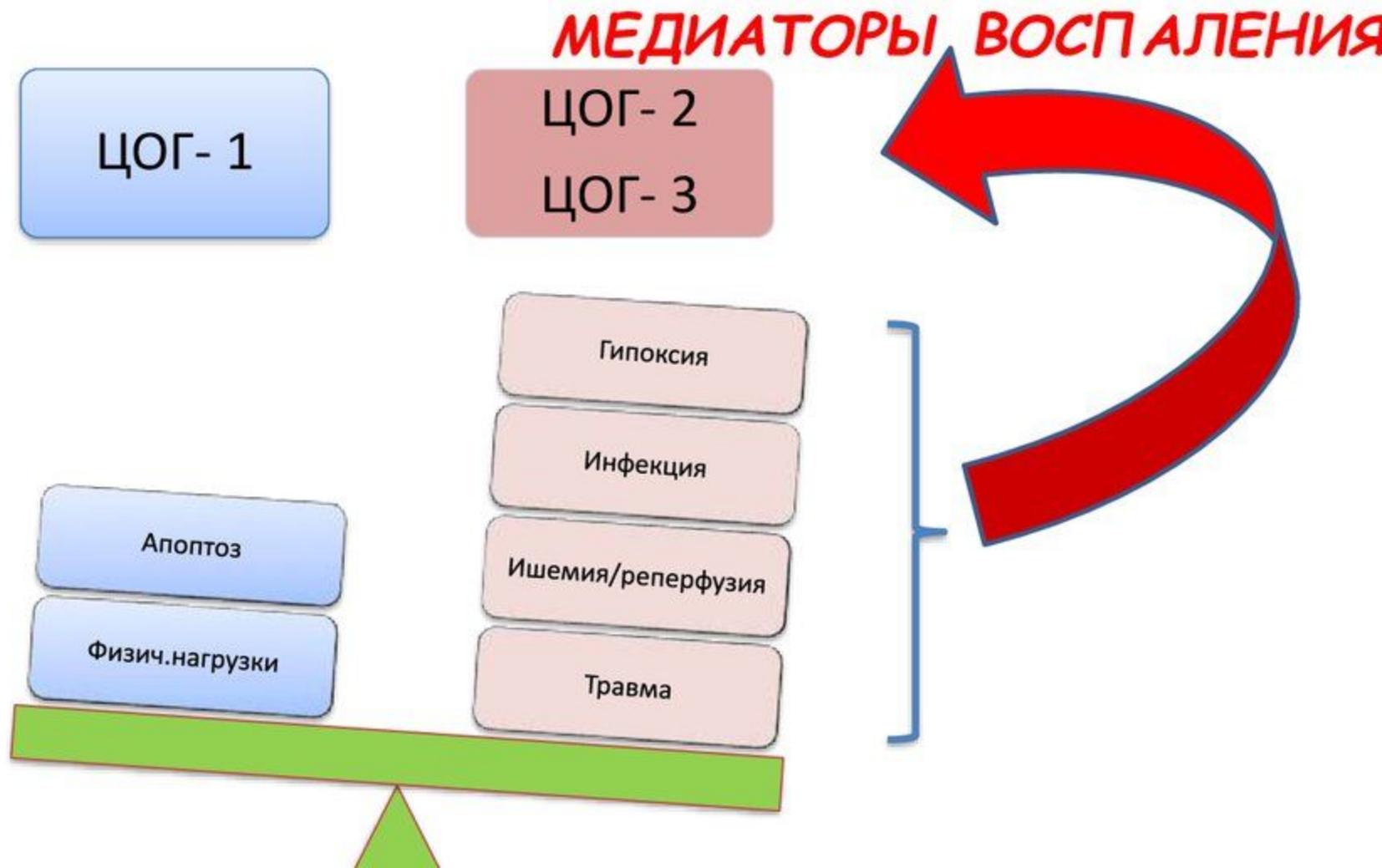
Тромбоксан

(Синтезируется в тромбоцитах)

- Увеличивает агрегацию тромбоцитов!
- Мощный вазоконстриктор!

Количество П. и Т. определяет выраженность физиологических/патофизиологических эффектов

Баланс количества ЦОГ- 1 и ЦОГ- 2, -3 определяет норму/патологию

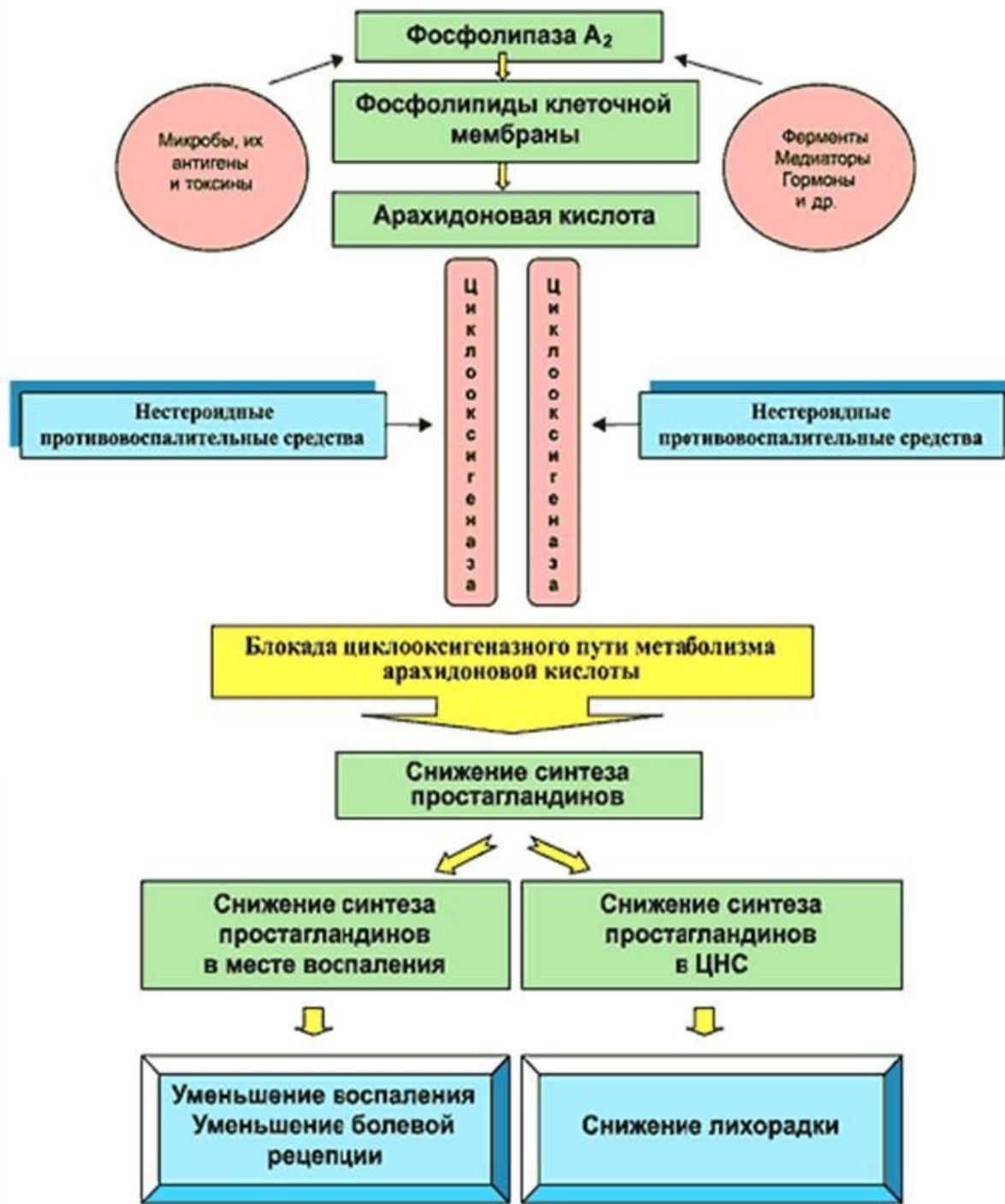


ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

а) являются медиаторами воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ- E_2 и ПГ- I_2);

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- E_2).



КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП

I группа - НПВП с выраженной противовоспалительной активностью

Салицилаты

а) ацетилированные:

- АСК (аспирин);
- лизинмоноацетилсалицилат (аспизол);

б) неацетилированные:

- салицилат натрия; - холинсалицилат (сахол); - салициламид; - долобид (дифлунизал); дисалцид; - трилисат.

Пиразолидины

- азапропазон (реймокс);
- клофезон;
- фенилбутазон (бутадион);
- оксифенилбутазон.

Пр-дные индолуксусной кислоты

- индометацин (метиндол);
- сулиндак (клинорил);
- этодалак (лодин);

Пр-дные фенилуксусной кислоты

- диклофенак натрия (ортофен, вольтарен);
- диклофенак калия (вольтарен – рапид);
- фентиазак (донорест);
- лоназалак кальция (ирритен).

Оксикамы

- пироксикам (роксикам);
- теноксикам (теноктин);
- мелоксикам (мовалис);
- лорноксикам (ксефокам).

Алканоны

- набуметон (релифекс).

Пр-дные пропионовой кислоты

- ибупрофен (бруфен, нурофен);
- напроксен (напросин);
- натриевая соль напроксена (апранакс);
- кетопрофен (кнавон, профенид, орувель);
- флурбипрофен (флугалин);
- фенопрофен (фенопрон);
- фенбуфен (ледерлен);
- тиапрофеновая кислота (сургам).

II группа - НПВП со слабой противовоспалительной активностью.

Производные антраниловой кислоты (фенаматы)

- мефенамовая кислота (помстал);
- меклофенамовая кислота (мекломет);
- нифлумовая кислота (доналгин, нифлурил);
- морнифлумат (нифлурил);
- толфенамовая кислота (клотам).

Пиразолоны

- метамизол (анальгин);
- аминофеназон (амидопирин);
- пропифеназон.

Производные парааминофенола

- фенацетин;
- парацетамол.

Производные гетероарилуксусной кислоты

- Кеторолак (кетанов);
- толметин (толектин).

Разные

- проквуазон (биаризон);
- бензидамин (тантум);
- нимесулид (найз);
- целебрекс (целекоксиб).

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП (по продолжительности действия)

Короткого действия ($T_{1/2}$ = 2-8 часов)	Средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ = 10-20 часов)	Длительного действия ($T_{1/2}$ = 24 и более)
<ul style="list-style-type: none">- ибупрофен;- кетопрофен;- индометацин;- фенпрофен;- диклофенак;- фенаматы.- толметин;	<ul style="list-style-type: none">- напроксен;- сулиндак;- дифлюнизал.	<ul style="list-style-type: none">- оксикамы;- фенилбутазон.

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЛЕКТИВНОСТИ К ИЗОФЕРМЕНТАМ ЦОГ

▲ Неселективные ингибиторы ЦОГ «Стандартные» («традиционные») НПВС

▲ Селективные ингибиторы ЦОГ-1 - Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

▲ Селективные ингибиторы ЦОГ-2 – Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб и др.). Другие ЛС (мелоксикам, нимесулид)

▲ Селективные ингибиторы ЦОГ-3 – Ацетоминофен (парацетамол)

Эффекты НПВС

- ✳ **Противовоспалительный**
- ✳ **Анальгезирующий**
- ✳ **Жаропонижающий**
- ✳ **Антиагрегационный**
- ✳ **Иммуносупрессивный**
- ✳ **Десенсибилизирующий**
- ✳ **Ослабление сокращений гладкой мускулатуры беременной и небеременной матки**
- ✳ **Сокращение гладкой мускулатуры открытого артериального протока**

В действии НПВС выделяют следующие узловые звенья:

- Уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативный компонент воспалительного процесса.
- Стабилизация лизосом, что препятствует выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомальных гидролаз, способных оказывать повреждающее действие на ткани.
- Торможение выработки макроэргических фосфатов (прежде всего АТФ) в процессах окислительного и гликолитического фосфорилирования. Воспаление весьма чувствительно к недостатку энергии. В связи с этим уменьшение выработки АТФ способно приводить к некоторому угнетению воспалительного процесса.
- Торможение синтеза или инактивация медиаторов

**НПВС МОЖНО РАСПОЛОЖИТЬ ПО
УБЫВАНИЮ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ:**

1)Индометацин → 2)флурбипрофен →

3)диклофенак (ацеклофенак) →

4)пироксикам → 5)кетопрофен →

6)напроксен → 7)фенилбутазон →

8)ибупрофен → 9)кеторолак →

10)лорноксикам →

11)ацетилсалициловая кислота

ПО УБЫВАНИЮ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ:

- 1) лорноксикам →
- 2) кеторолак → 3) диклофенак
(ацеклофенак) → 4) индометацин →
- 5) ибупрофен →
- 6) ацетилсалициловая кислота →
- 7) кетопрофен

ПО РИСКУ КУМУЛЯЦИИ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМУ ЛЕКАРСТВЕННОМУ ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ:

- 1)пироксикам → 2)мелоксикам →
- 3)кеторолак → 4)ибупрофен →
- 5)диклофенак (ацеклофенак) →
- 6)лорноксикам.

Показания к применению НПВ

- ✳ Ревматические заболевания (ревматизм, РА, синдром Рейтера и т.д.)
- ✳ Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, миозит, травма)
- ✳ Почечная, печёночная колика
- ✳ Болевой синдром, в т.ч. головная и зубная боль
- ✳ Неврологические заболевания
- ✳ Лихорадка
- ✳ Профилактика артериальных тромбозов
- ✳ Длительное лечение

Основные эффекты НПВС

Противовоспалительный эффект

Подавляют экссудацию. Наиболее мощные препараты – индометацин, диклофенак – действуют также на процесс пролиферации (уменьшая синтез коллагена склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудацию. На альтерацию практически не влияют. *противовоспалительной активности уступают глюкокортикоидам*, которые, ингибируя фермент фосфолипазу A_2 , тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как ПГ, так и лейкотриенов, также являющихся важнейшими медиаторами воспаления.

Основные эффекты НПВС

Жаропонижающий эффект

НПВС действуют только при лихорадке. На нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от "гипотермических" средств (хлорпромазин и другие).

Механизм:

- ✓ торможение передачи возбуждения в ядрах гипоталамуса
- ✓ уменьшение влияния ПГ на цАМФ в гипоталамусе, что приводит к увеличению теплоотдачи и уменьшению теплообразования
- ✓ снижение выделения клетками гипоталамуса серотонина, адреналина, ацетилхолина

Жаропонижающие средства применяются при температуре выше $38,5^{\circ}\text{C}$ - 39°C , когда **есть опасность возникновения гипоксии с отеком мозга, гипертермических судорог, нарушения микроциркуляции почечного кровотока и деятельности сердца.**

Повышение температуры носит защитный характер, поскольку при этом многие микроорганизмы снижают темпы размножения, вирусы – гибнут, имеет место стимуляция иммунной системы и т.д.

ВОЗ не рекомендует преморбидно здоровым детям вводить жаропонижающие при температуре ниже 39,0 – 39,5.

Оправдано применение жаропонижающих при температуре 38,0-38,5 у детей из группы риска:

- первые 2 месяца жизни,
- фебрильные судороги в анамнезе,
- хронические заболевания сердца,
- некоторые нарушения обмена,
- неврологическая патология (энцефалопатия, повышенная судорожная готовность).

Основные эффекты НПВС

Антиагрегантный эффект

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

Основные эффекты НПВС

Анальгезирующий эффект

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 мало эффективны и уступают по силе производным морфина. В ряде исследований показана высокая анальгетическая активность кеторолака, диклофенака, 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.*

Ранжирование НПВС по выраженности анальгезирующего эффекта

кеторолак 30 мг
= морфий 12 мг

кетопрофен 25 мг
= ибупрофен 400 мг

АСК 650 мг
= парацетамол 650 мг
= диклофенак 50 мг

> набуметон
1000 мг

НПВС - ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

НПВС усиливают эффекты:

- *Противовоспалительное действие кортикостероидов, препаратов золота, хинолонов*
- *Обезболивающее действие наркотиков*
- *Сахароснижающих средств*
- *Непрямых антикоагулянтов*

НПВС повышают токсичность:

- *Алкоголя*
- *Антибиотиков - аминогликозидов*
- *Сердечных гликозидов*

”Летальная комбинация” - Индометацин + Триамтерен

НПВС ослабляют эффекты:

- *Гипотензивных средств (задержка солей и воды)*

КОМБИНАЦИИ НПВС с другими средствами

Для потенцирования анальгетического эффекта

к НПВС обычно добавляют:

Спазмолитики: миотропного типа действия - Папаверин

M-холиноблокатор - Атропина сульфат

Противоаллергические (антигистаминные) средства

Димедрол

Средства, улучшающие транспорт НПВС через ГЭБ в мозг и тонизирующие мозговые сосуды

Кофеин, Алкалоиды спорыньи

Витамины

Аскорбиновая кислота

«Типичные» комбинации -

Баралгин Пенталгин Аскофен Реопирин «Питиическая смесь»



Обычно передозировка вызывает у людей сонливость, тошноту, сильную головную боль, спутанность сознания, парестезию, онемение конечностей, тошноту и рвоту. Также возможны сильные кровотечения в пищеварительном тракте. У детей наблюдалась эдема, остановка сердца с летальным исходом.

Ацетилсалициловая кислота

Нарастание побочных эффектов в зависимости от дозы

До 325 мг/сут –
препятствует
агрегации
тромбоцитов

1500мг/сут –
жаропонижающее
действие,
кратковременное
анальгезирующее

3000 мг/сут –
противовоспалительное
действие

Преимущественно блокирует
ЦОГ- 1!

Кетанов

- Кеторолака трометамин – **стандарт анальгетической терапии** острой боли сильной и средней степени
 - **при травмах** (ушибы, растяжения, вывихи, переломы)
 - **после операций**
 - в абдоминальная хирургии
 - в гинекологии
 - после ортопедических операций
 - в онкохирургии
 - **в стоматологии**
 - при пульпите, периодонтите, перикороните, афтозном стоматите, после пломбирования корневых каналов и удаления зубов, переломе челюсти
 - **при ожогах**
 - **при обострении хронического болевого синдрома:** остеоартроза, остеохондроза, радикулита, невралгии (коротким курсом)

КЕТАНОВ: быстрое наступление эффекта

Кетанов®: Начало обезболивающего действия
в первые 12 минут^{2,3}



Быстрое наступление терапевтического эффекта при приеме Кетанова, в сравнении с Мелоксикамом, Диклофенаком, Лорноксикамом, Метамизолом.

КАКОЙ АНАЛЬГЕТИК ЧАЩЕ ВСЕГО
ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПАЦИЕНТАМИ В РОССИИ?



АНАЛЬГИН...

БАРАЛГИН...

ПЕНТАЛГИН ...

и др

И почему?



МЕТАМИЗОЛ (АНАЛЬГИН)

Традиционное использование в качестве безрецептурного средства, а также отсутствие описания у препаратов **создаёт и у врача, и у пациента иллюзию полной безопасности**

Вопрос: Насколько популярны метамизолсодержащие средства (анальгин, баралгин и т.п.) в других странах?

МЕТАМИЗОЛ (АНАЛЬГИН)

Ответ: На основании письма ВОЗ от 18 октября 1991 года применение метамизола и препаратов, содержащих его, **запрещено или ограничено** в 39 странах (США, Швеции, Германии, Австралии, Японии, Индии, и др.)



розовым цветом отмечены страны, где

ОПАСНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНАЛЬГИНА (МЕТАМИЗОЛА)

⊙ **Агранулоцитоз**

- риск агранулоцитоза **при приеме анальгина значительно выше**, чем кажется - 1 случай на 1 млн человек В НЕДЕЛЮ!
- Часто **вовремя не диагностируется**, а протекает под флагом иммунодефицитных состояний
- Игнорируется в России из-за отсутствия единой системы регистрации побочных эффектов лек. препаратов и высокой заинтересованности многих химфармзаводов в продажах устаревшего и опасного препарата

РЯД СЕЛЕКТИВНЫХ НПВС

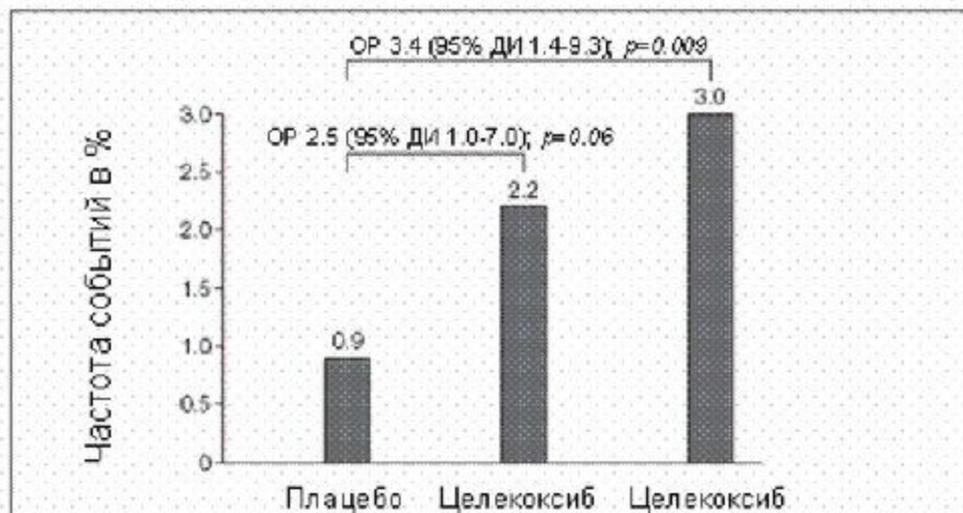
ЗАПРЕЩЕНЫ ИЗ-ЗА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ССС:

РОФЕКОКСИБ (VIOXX) 2004

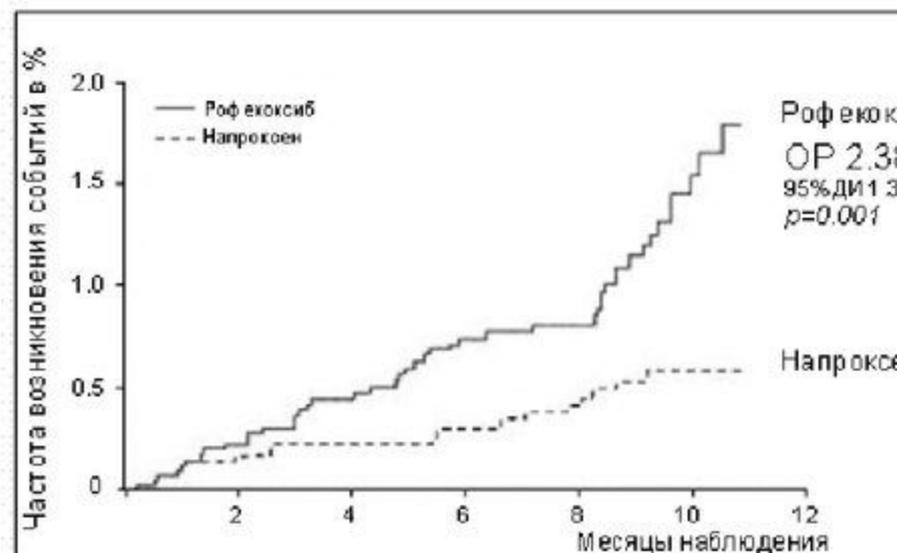
ВАЛЬДЕКОКСИБ (VEXTRA) 2005

УВЕЛИЧЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНОСОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ
(НЕТ ЗНАЧИМОГО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА)

Частота событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) в испытании "Предупреждение аденомы целекоксибом" (APC)



Время до возникновения сердечно-сосудистых событий в испытании VIOXX



Гепатотоксичность

- Нимесулид не регистрировался в ряде стран, а в некоторых странах отозван (США, Ирландия)
- ЕМЕА (European Medicines Evaluation Agency) в настоящее время ограничивает длительность применения нимесулида 15 днями и максимальная суточная доза 100мг
- В одной из клиник Аргентины (University of Rosario School of Medicine, Rosario, Argentina) за 2009 год были задокументированы 43 случая нимесулид-ассоциированной гепатотоксичности. Основные симптомы желтуха(70%), недомогание (65%) и зуд (50%). В 5 из 30 случаев (17%) лечения нимесулидом были отмечены тяжелые поражения печени, связанные с лечением.

Гепатотоксичность НПВС

- **иммуноаллергические гепатиты** - характерно развитие в начале приёма (производные пиразолона) и отсутствие связи между дозой и тяжестью клинической симптоматики;

- **токсические гепатиты** - на фоне длительного приема (несколько месяцев и, как правило с желтухой (фенилбутазона, сулиндака и диклофенака натрия)

Противопоказания

- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, особенно в стадии обострения
- Выраженные нарушения функции печени и почек
- Цитопении, индивидуальная непереносимость
- Беременность (первый и последний триместр)
- ОРВИ у детей до 12 лет (АСК)

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

Синдром Рея

! Острые вирусные инфекции у детей до 1 лет являются противопоказанием к назначению аспирина

синдром Рея (тяжёлая энцефалопатия, отёк мозга, поражение печени с высоким уровнем печёночных ферментов)

- летальность при синдроме Рея может превышать 50 %

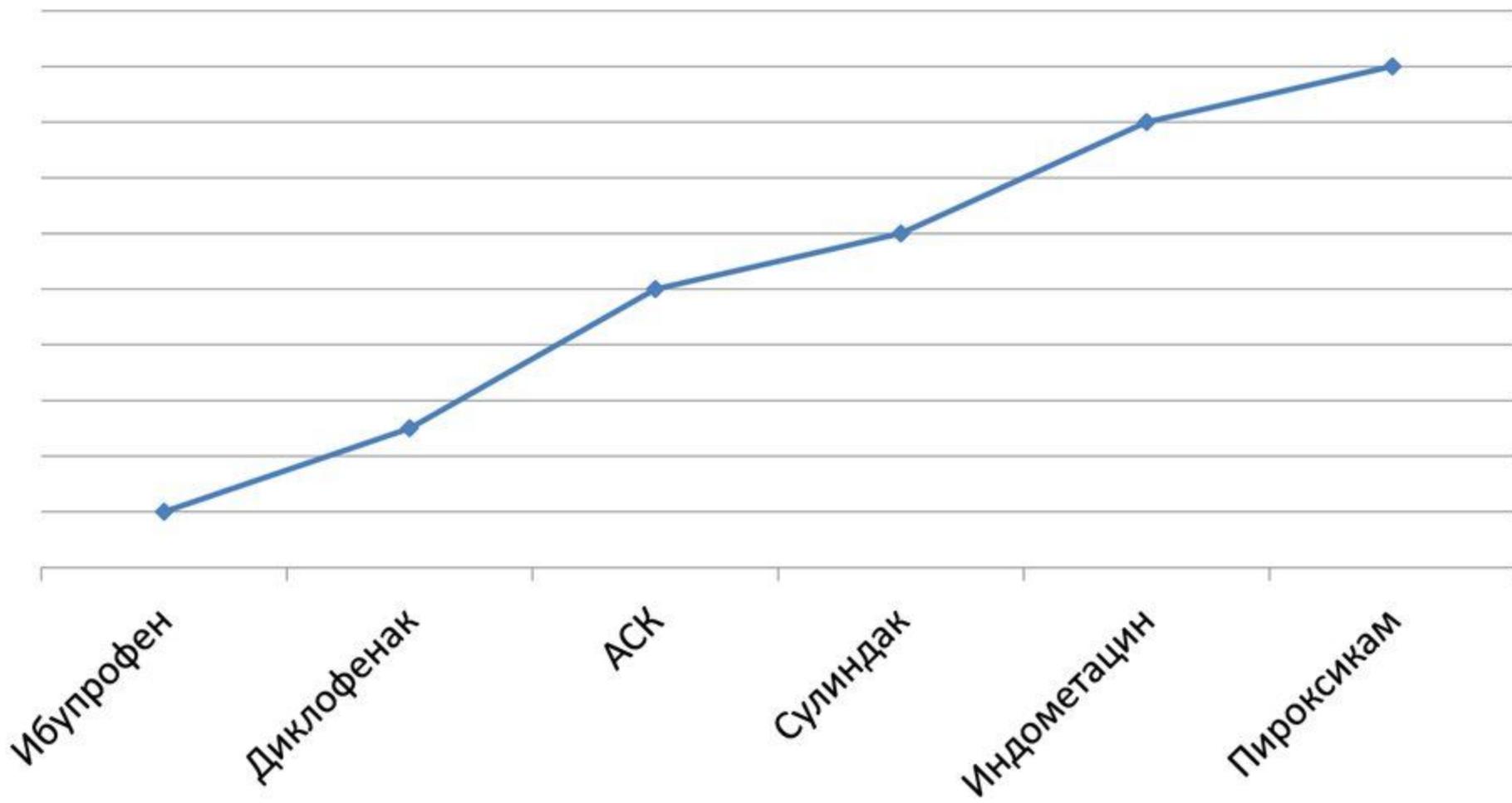
НПВП-гастродуоденит

- У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства,
- У 10-20% - эрозии и язвы желудка,
- У 2-5% - кровотечения и перфорации.
- В 60% случаев возникновения НПВС-индуцированной ЯБЖ отсутствуют характ.симптомы
- Чаще отмечается у женщин, локализуется преимущественно в антральном и препилорическом отделе желудка (эритема слизистой оболочки, эрозии, язвы, кровоизлияния).

Наиболее гастротоксичны - аспирин, индометацин, сулиндак и пироксикам



**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ПРИЁМЕ РАЗЛИЧНЫХ НПВС:
ДАННЫЕ МЕТААНАЛИЗА (Garcia Rodriguez L. A., 1998).**



Лечебно-профилактическая тактика в отношении НПВП-гастропатий:

1. Снижение дозы;
2. Одновременное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ — антацидных препаратов (Гевискон, Фосфалюгель, Маалокс, Альмагель и т.п.) или ингибиторов протонной помпы (омепразол и т.п.);
3. Не применять одновременно препараты разных групп;
4. Переход на парентеральное, ректальное, местное введение или прием кишечнорастворимых лекарственных форм не снижают риска развития эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки, поскольку НПВС-гастропатия является в большей степени следствием системного воздействия, а не местной реакцией;
5. Переход на НПВС селективные к ЦОГ-2 (у больных с наличием в анамнезе НПВС-индуцированных язв использование специфических ЦОГ-2 не является надежным способом профилактики, предпочтительно назначать ингибиторы протонной помпы).

Благодарю за внимание!



В жизни главное
– здоровье!