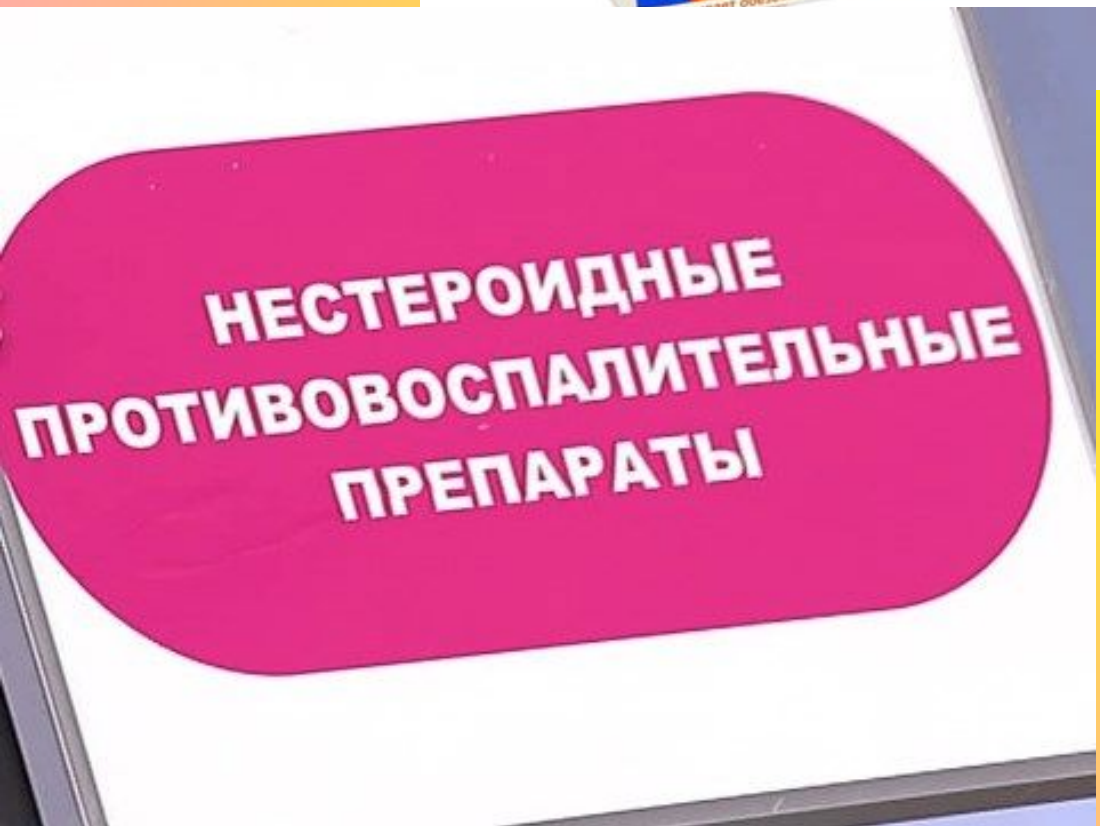


Лекция для студентов стоматологического факультета

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

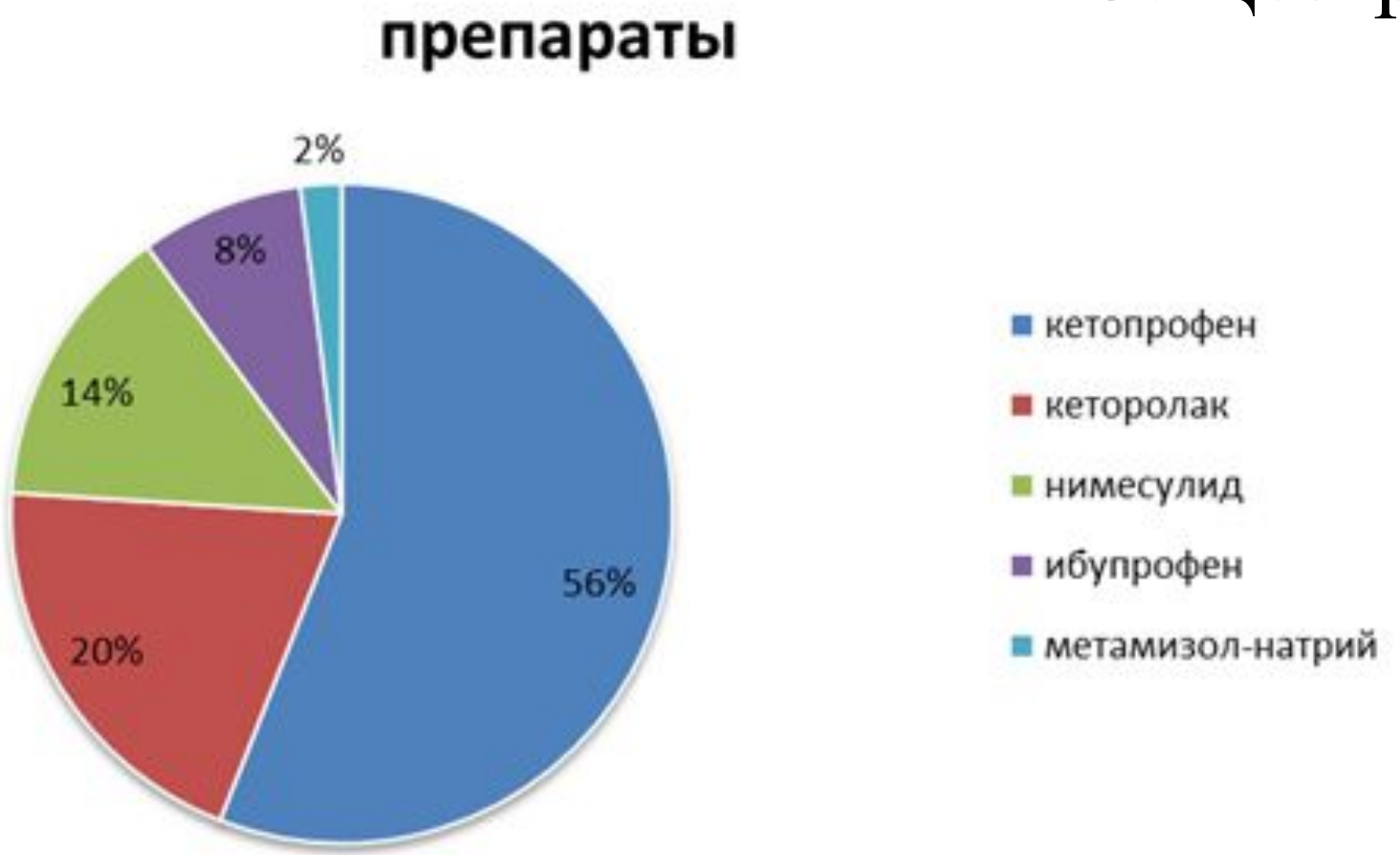
По данным зарубежной медицинской литературы, потребление НПВС в среднем на одного жителя в год составляет: в Швейцарии — 25 г, Австралии — 40 г, Дании — 24 г, США — 10 г, Англии — 30 г. Подсчитано, что ежедневно в мире НПВС используют около 30 миллионов пациентов.

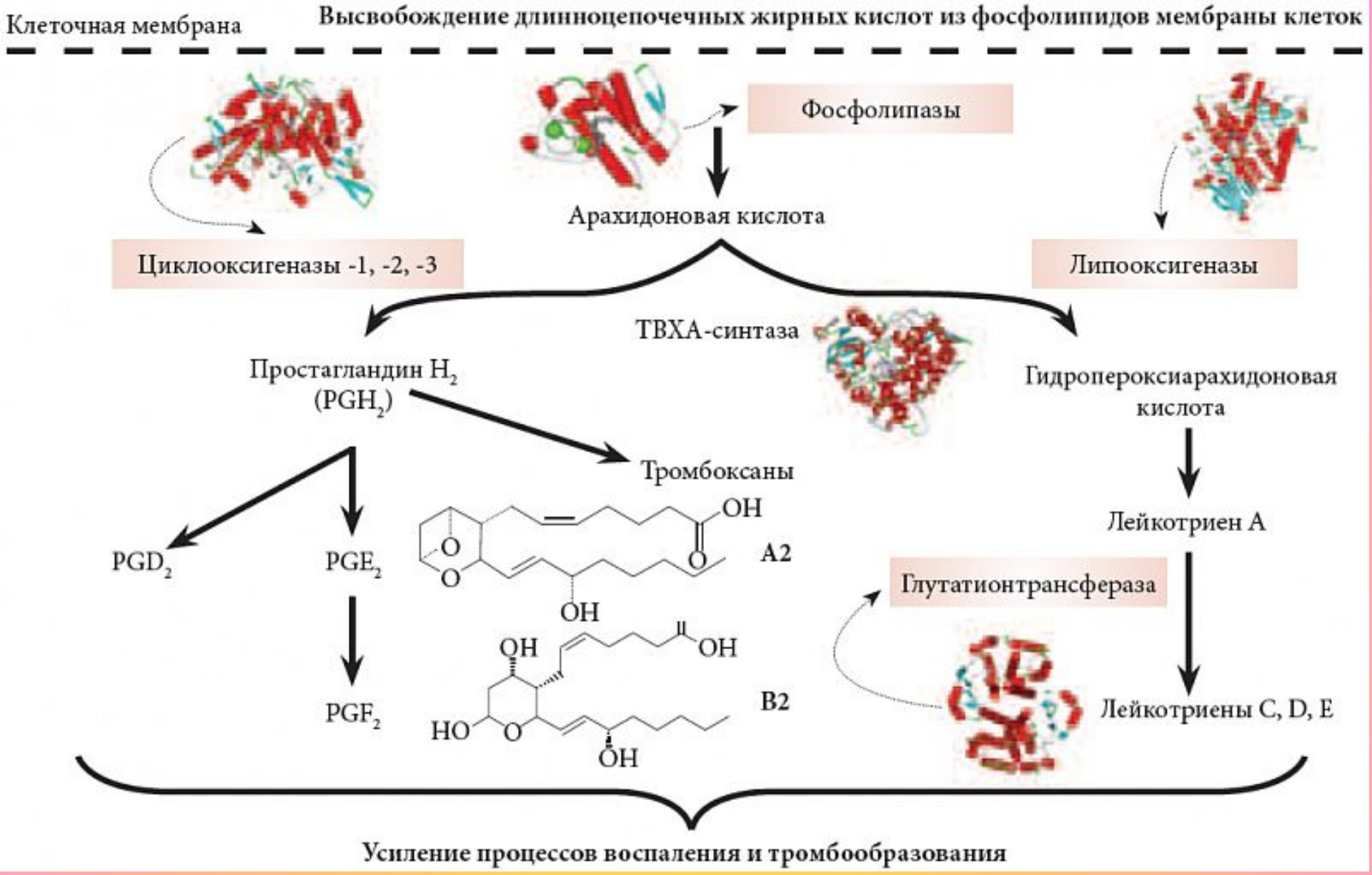
В настоящее время в мире насчитывается около 70 оригинальных противовоспалительных препаратов нестероидной структуры.

Мировой рынок НПВП – более 10 млрд.долл.,

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

Ю. Цезарь




Клеточная мембрана
Высвобождение длинноцепочечных жирных кислот из фосфолипидов мембраны клеток
Фосфолипазы
Арахидоновая кислота
Циклооксигеназы -1, -2, -3
Липооксигеназы
TBXA-синтаза
Простагландин H_2
(PGH_2)
Гидропероксиарахидоновая кислота
Тромбоксаны
PGD_2
PGE_2
PGF_2
A2
B2
Лейкотриен A
Глутатионтрансфераза
Лейкотриены C, D, E
Усиление процессов воспаления и тромбообразования

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 воспален
PGE_2/PGI_2	PGE_2/PGI_2	PGI_2	TXA_2	PGE_2
Желудочная цитопротекция	Почечный кровоток	Гемостаз		Медиаторы воспаления
Физиологические эффекты				Воспалени

е

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.

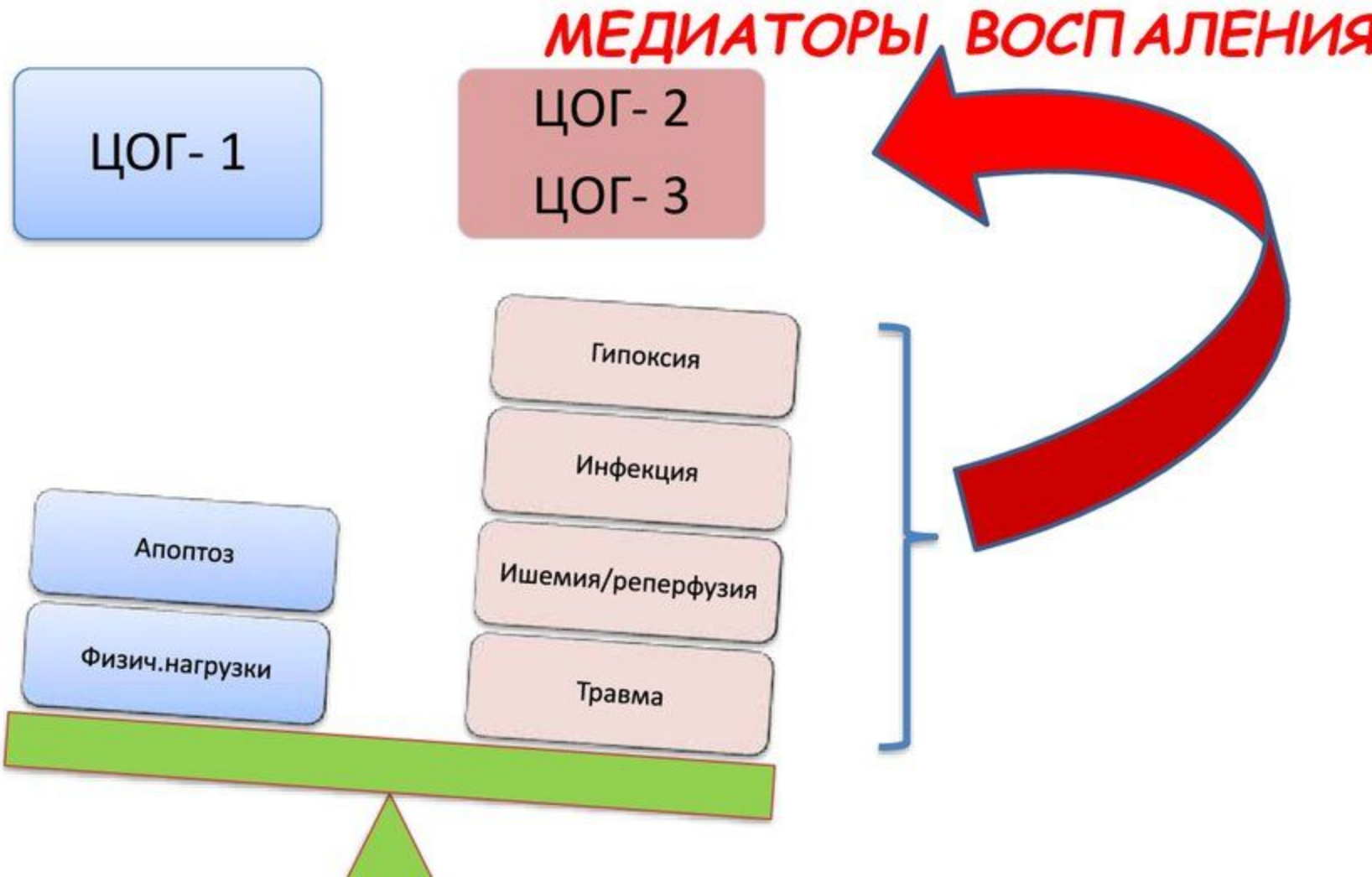
Тромбоксан

(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

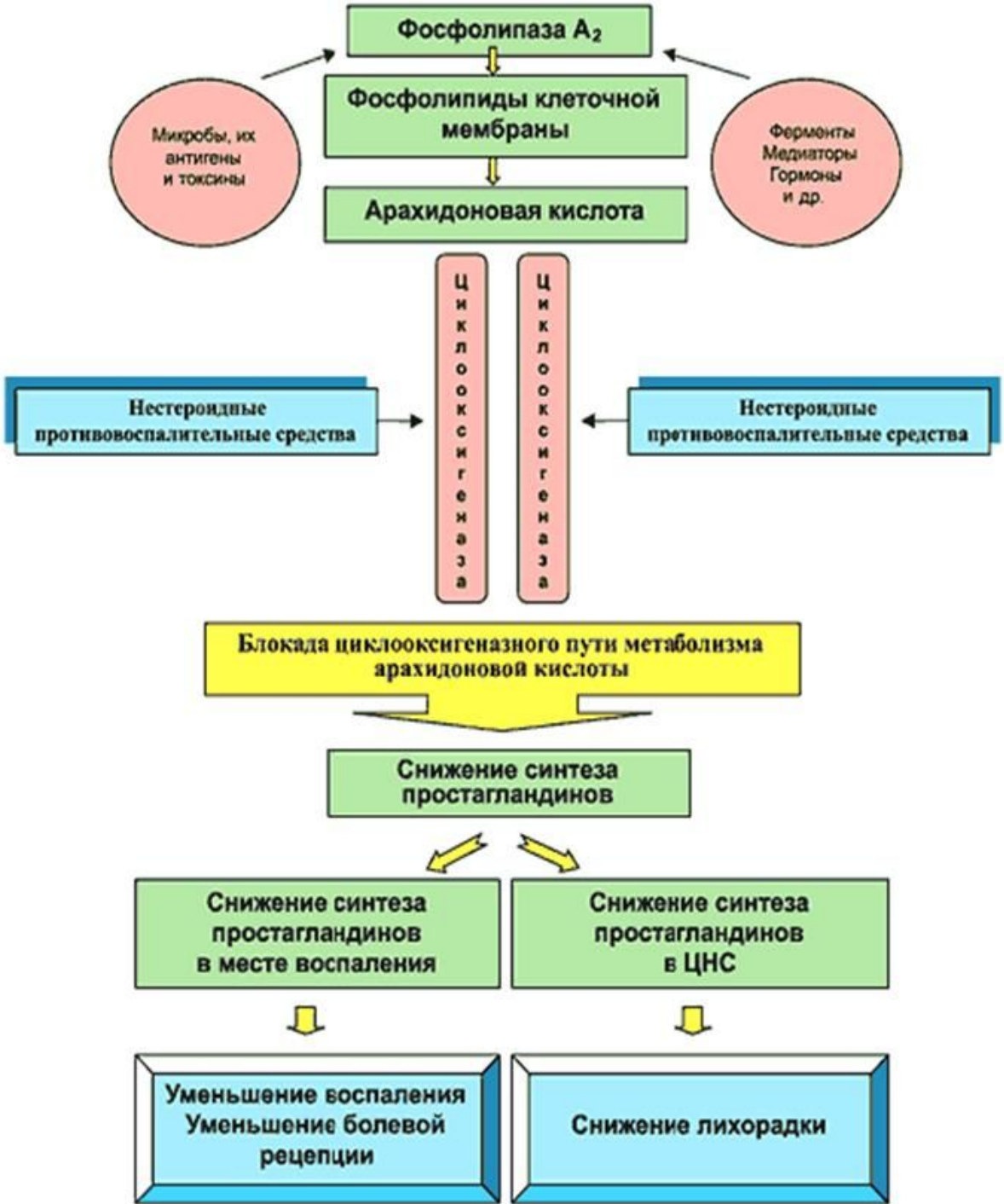


ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

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) сенсибилизируют 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).


Фосфолипаза A_2
Фосфолипиды клеточной мембраны
Арахидоновая кислота
Микробы, их антигены и токсины
Ферменты Медиаторы Гормоны и др.
Циклооксигеназа
Циклооксигеназа
Нестероидные противовоспалительные средства
Нестероидные противовоспалительные средства
Блокада циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты
Снижение синтеза простагландинов
Снижение синтеза простагландинов в месте воспаления
Снижение синтеза простагландинов в ЦНС
Уменьшение воспаления Уменьшение болевой рецепции
Снижение лихорадки

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 (Т1/2 = 2-8 часов)	Средней продолжительности действия (Т1/2 =10-20 часов)	Длительного действия (Т1/2 = 24 и более)
- ибупрофен; - кетопрофен; - индометацин; - фенопрофен; - диклофенак; - фенаматы. - толметин;	- напроксен; - сулиндак; - дифлюнизал.	- 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 небеременно 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 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 бол
- Неврологические заболевания
- Лихорадка
- Профилактика артериальных тромбозо
- Дисменорея

Основные эффекты НПВС

Противовоспалительный эффект

Подавляют экссудацию. Наиболее мощные препарат – 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 фосфолипид 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, ч приводит к увеличению теплоотдачи и уменьшению теплообразования
- ✓ снижение выделения клетками гипоталамуса серотонина, адреналина, ацетилхолина

Жаропонижающие средства применяются при температуре выше 38,5°С-39°С, 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 р 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 эффект

кеторолак 30 мг
=морфий 12 мг

кетопрофен 25 мг
= ибупрофен 400 мг

АСК 650 мг
= парацетамол 650 мг
= диклофенак 50 мг

> набуметон
1000 мг

(Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995)

НПВС - ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

НПВС <u>усиливают</u> эффекты:

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

НПВС <u>повышают токсичность</u>:

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

"Летальная комбинация" - Индометацин + Триамтерен

НПВС <u>ослабляют</u> 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*

М-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, «Литическая 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

3000 мг/сут – противовоспалительное действие

1500мг/сут – жаропонижающее действие, кратковременное анальгезирующее

До 325 мг/сут – препятствует агрегации тромбоцитов

Преимущественно блокирует ЦОГ- 1!

Кетанов

- Кеторолака трометамин – **<u>стандарт анальгетической терапии</u>** острой боли сильной и средней степени
  - **при травмах** (ушибы, растяжения, вывихи, переломы)
  - **после операций**
    - в абдоминальная хирургии
    - в гинекологи
    - 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)

<u>Ответ:</u> 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)

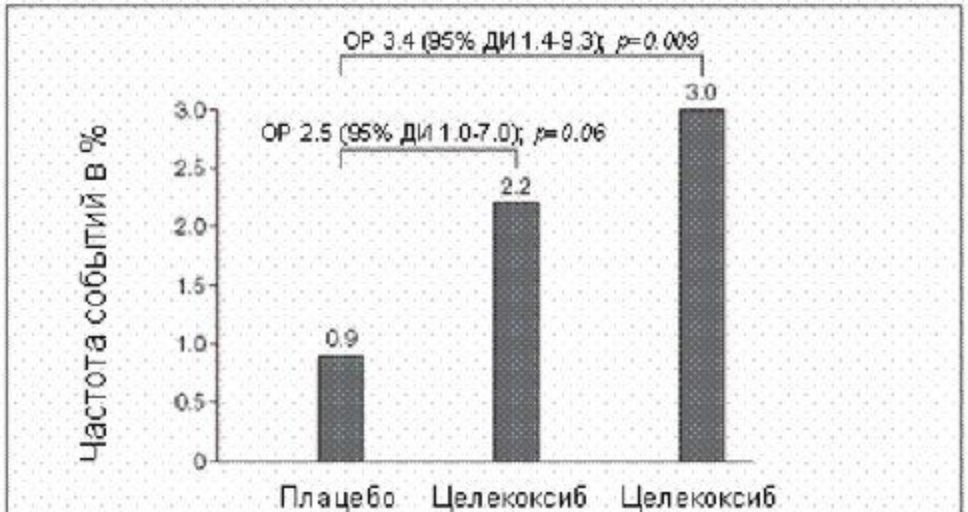
- **Агранулоцитоз**
  - риск агранулоцитоза **при приеме анальгина значительно выше**, чем кажется - 1 случай на 1 млн человек В НЕДЕЛЮ!
  - Часто **вовремя не диагносцируется**, а протекает под флагом иммунодефицитных состояний
  - Игнорируется в России из-за отсутствия единой системы регистрации побочных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

РЯД СЕЛЕКТИВНЫХ НПВС ЗАПРЕЩЕНЫ ИЗ-ЗА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ССС:

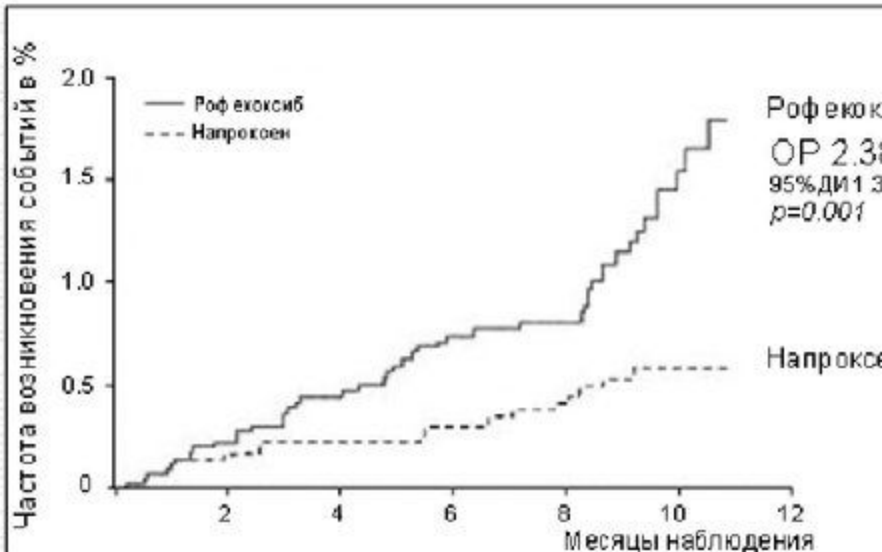
РОФЕКОКСИБ (VIOXX) 2004
ВАЛЬДЕКОКСИБ (BEXTRA) 2005

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 VI



Гепатотоксичность

- Нимесулид не регистрировался в ряде стран, а в некоторых странах отозван (США, Ирландия)
- EMEA (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.

Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of damage? World J Gastroenterol. 2010 Dec 7;16(45):5651-6

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 месяце 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 непереносимос
- Беременность (первый и последний тримест
- **ОРВИ у детей до 12 лет (АСК)**

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

Синдром Рея

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

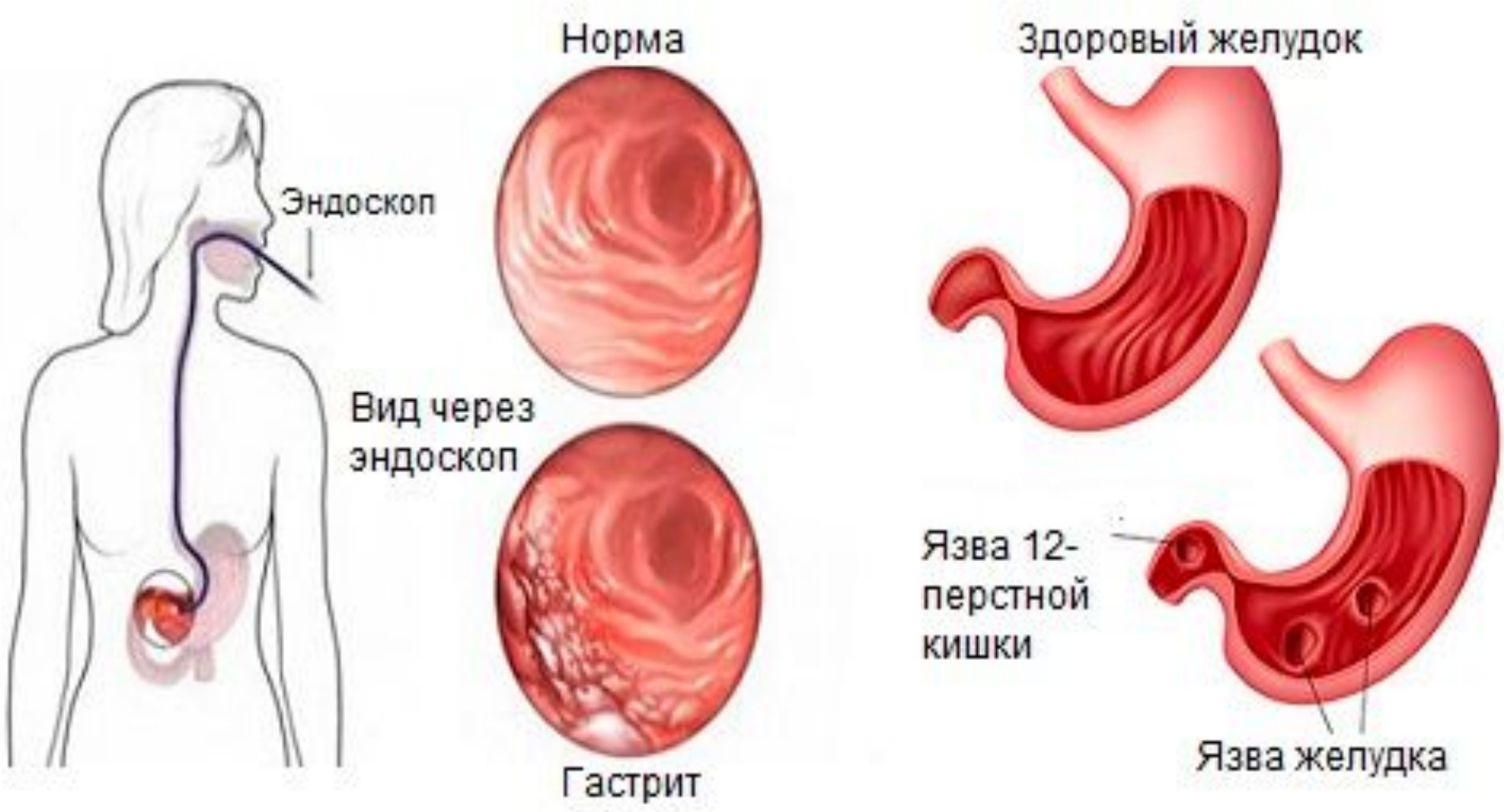
синдром Рея (тяжёлая энцефалопатия, отёк мозга, поражение печени с высоким уровнем печёночных ферментов)

- летальность при синдроме Рея может превышать 50 %

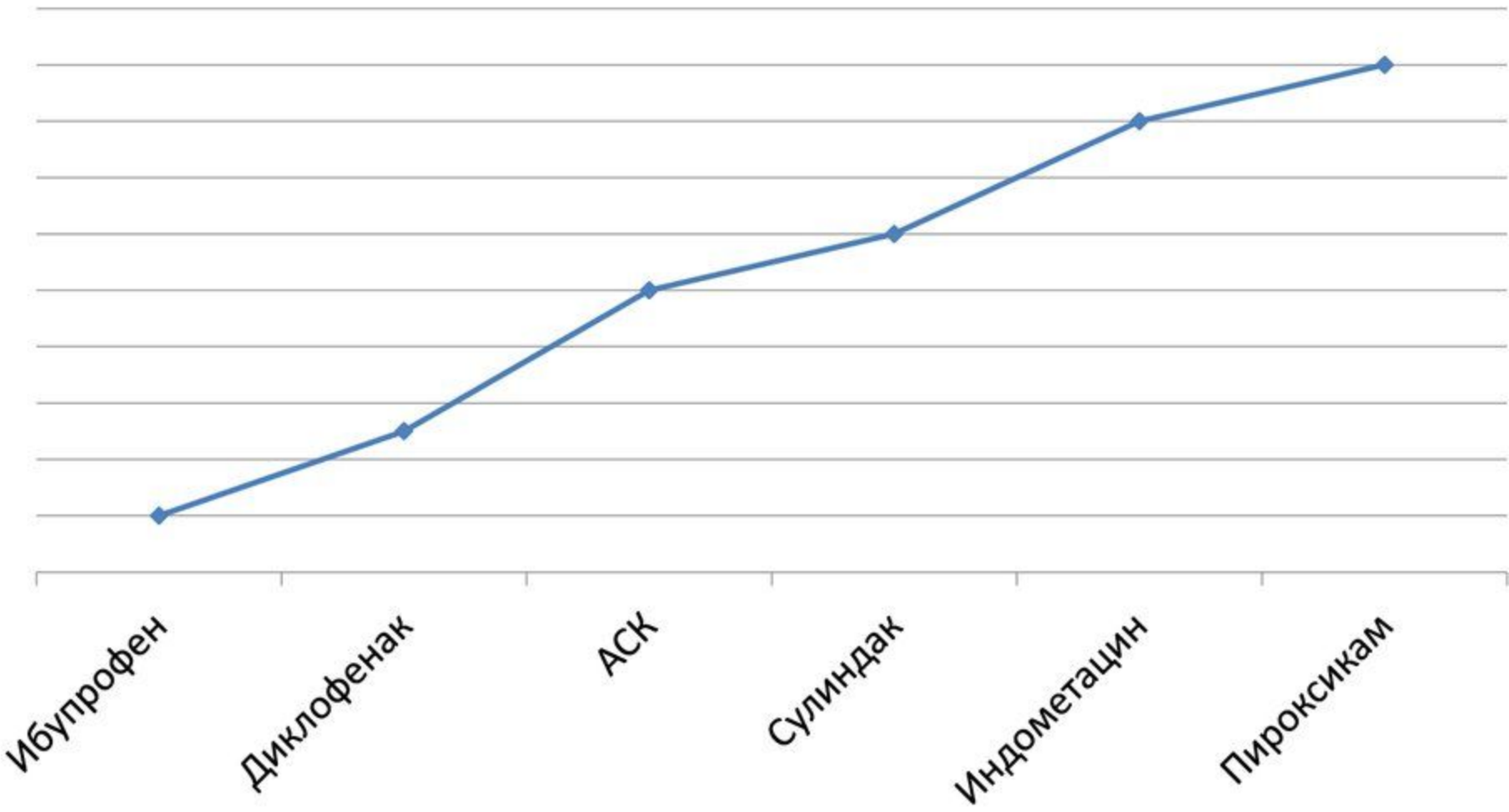
НПВП-гастродуоденопатии

- 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 кишечно-растворимых 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 явз использование специфических ЦОГ-2 не является надежным способом профилактики, предпочтительно назначать ингибиторы протонной помпы).

Благодарю за внимание!