



Самарский государственный медицинский университет

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ
(НПВП)**

Азовскова Татьяна Александровна

*Доцент кафедры профзаболеваний и клинической фармакологии
им. з.д.н. РФ профессора Владислава Васильевича Косарева
Самара - 2020*

АНАЛЬГЕТИКИ

- лекарственные средства, основным эффектом которых является анальгезия, наступающая в результате резорбтивного действия, не сопровождающаяся в терапевтических дозах выключением сознания и выраженным нарушением двигательных функций.

Лечение болевого синдрома

- В зависимости предполагаемого типа и интенсивности болевого синдрома применяют различные подходы к его устранению.
- Наиболее оптимальным является метод комплексной фармакотерапии, основанный на применении

ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ И ЦЕНТРАЛЬНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ различной силы действия в сочетании с адьювантными лекарственными средствами (КОАНАЛЬГЕТИКАМИ)

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ

- На ноцицепторы можно воздействовать при помощи **НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ**, обладающих противовоспалительным и обезболивающим эффектом, однако обладающих большим количеством побочных эффектов.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ

- Заблокировать возникновение болевого синдрома на уровне спинного мозга и некоторых отделах головного мозга позволяют вещества — **ОПИАТЫ**, воздействующие непосредственно на **передачу импульсов**. Достоинство этих препаратов в том, что они могут блокировать даже сильную боль, при этом не влияя на прочие сенсорные ощущения (зрение, слух и т.д.), но они вызывают зависимость, поэтому применение опиатов в лечении болевого синдрома достаточно ограничено.
- Наконец, можно воздействовать на кору головного мозга, изменив само **отношение к боли**. Так, при использовании успокаивающих средств исчезает чувство тревожности, которое усиливает болевой синдром (так называемый психогенный болевой синдром).
- **ПРОБЛЕМА СОСТОИТ В ТОМ, КАК ПРАВИЛЬНО ВЫБРАТЬ И СКОМБИНИРОВАТЬ.**

Средством первого выбора для снятия болевого синдрома являются нестероидные противовоспалительные препараты

- Наиболее частая причина назначения
НПВП - *болевым синдромом*

- В мире ежегодно выписывают **60 млн.** рецептов
НПВП
- В Европе НПВП назначают **82%** врачей общей
практики и **84%** ревматологов

Классификация НПВП

- Производные салициловой кислоты (аспирин)
- Производные индолуксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак)
- Производные арилуксусной кислоты (диклофенак натрия, диклофенак калия, фентиазак)
- Производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен)
- Производные антраниловой кислоты (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота)
- Производные гетероарилуксусной кислоты (толметин)
- Пиразолоновые производные (азапропазон, клофезон)
- Оксикамы (пироксикам, теноксикам, мелоксикам)
- Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, лумеракоксиб)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВП

определяющий их эффективность и токсичность, – подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин (ПГІ2) и тромбоксан (ТхА2).

Первый изофермент - ЦОГ-1

контролирует выработку
физиологических ПГ, регулирующих
целостность слизистой оболочки
желудочно-кишечного тракта, функцию
тромбоцитов и почечный кровоток

Второй изофермент - ЦОГ-2

участвует в синтезе ПГ **при воспалении**
Причем, СОХ-2 в нормальных условиях
отсутствует, а образуется под действием
некоторых тканевых факторов,
инициирующих воспалительную
реакцию (цитокины и другие).

Классификация НПВС

по селективности в отношении ЦОГ

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Напроксен и др.
Равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	<u>ЛОРНОКСИКАМ</u>
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Мелоксикам Нимесулид
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Эторикоксиб

Общие свойства НПВП

Положительные

- ▣ *противовоспалительный*
- ▣ *жаропонижающий*
- ▣ *анальгетический*



Отрицательные

- ▣ *поражение ЖКТ*
- ▣ *нарушение функции почек и печени*
- ▣ *подавление агрегации тромбоцитов*
- ▣ *повышение давления, периферические отеки*

**Эти эффекты связаны с блокадой ферментов
Циклооксигеназ**

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Все НПВС **хорошо всасываются** в желудочно-кишечном тракте.
- Практически **полностью связываются с альбуминами плазмы**, вытесняя при этом некоторые другие ЛС, 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**

- **Большинство НПВС - короткоживущие соединения ($T_{1/2}$ до 4 часов)**
- **Длительноживущие НПВС ($T_{1/2}$ 12 часов и более) - Пироксикам, Мелоксикам, Фенилбутазон**
(у больных с заболеваниями почек кумулируют - повышается риск токсического действия)

ПОКАЗАНИЯ

- **Ревматические заболевания**

При больших коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и другие) НПВС часто малоэффективны

- **Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата**

- **Неврологические заболевания**

- **Почечная, печеночная колика**

- **Болевой синдром** различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли.

- **Лихорадка** (как правило, при температуре тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$)

- **Профилактика артериальных тромбозов**

- **Дисменорея**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного** тракта, особенно в стадии обострения
- **Выраженные нарушения функции печени и почек**
- **Цитопении**
- **Индивидуальная непереносимость**
- **Беременность**
- **С осторожностью при бронхиальной астме**
- **Для больных гипертензией или сердечной недостаточностью** следует выбирать те НПВС, которые в наименьшей степени влияют на почечный кровоток.
- **У лиц пожилого возраста** необходимо стремиться к назначению минимальных эффективных доз и коротких курсов НПВС.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

■ ГАСТРОТОКСИЧНОСТЬ

у 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства,

у 10-20% - эрозии и язвы желудка,

у 2-5% - кровотечения и перфорации (обусловлены ингибированием изофермента СОХ-1).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

■ НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ

- Путем блокады синтеза ПГ и простаглицлина в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока.
- Действуют непосредственно на паренхиму почек (*индометацин и фенилбутазон*).

■ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Могут отмечаться изменения активности трансаминаз и других ферментов (*диклофенак*).
В тяжелых случаях - желтуха, гепатит (*нимесулид*).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

■ 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.

■ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ

Наиболее характерна для пирозолидинов и пирозолонов. Самые грозные осложнения при их применении - **апластическая анемия и агранулоцитоз.**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
(аллергия)
- Бронхоспазм
- ПРОЛОНГАЦИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Угнетение синтеза PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$ ведет к торможению сокращений маточной мускулатуры и слабости родовой деятельности

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

□ ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ЦНС

Прямое токсическое действие (судороги, снижение слуха), особенно Ацетилсалициловая кислота (смертельная доза - более 500 мг/кг одномоментно), Индометацин.

Печеночная энцефалопатия (синдром Рея)
особенно - Ацетилсалициловая кислота
(у детей до 5 лет в суточной дозе более 150 мг/кг)

□ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ (ССС)

МЕРЫ КОНТРОЛЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ



Вид исследования	Каждые 2-3 недели	Каждые 1-3 месяца
Клинический анализ крови	+	
Клинический анализ мочи	+	
Анализ кала на скрытую кровь		+
Клиренс креатинина		+
Функциональные пробы печени		+

НПВС - ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

НПВС усиливают :

- 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)

**ОСОБЕННОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ
ОТДЕЛЬНЫХ НПВП**

Ацетилсалициловая кислота

- Очень часто аспирин используется как **анальгетик, антипиретик и антиагрегант.**
- Установлено, что при длительном систематическом (многолетнем) приеме в малых дозах (325 мг/сут) аспирин снижает частоту развития колоректального рака (у больных с отягощенным семейным анамнезом).

Ацетилсалициловая кислота

Особенности побочных эффектов:

- Высокая гастротоксичность.
- Особая нозологическая форма - **синдром Фернан-Видаля**
- **Синдром Рея**

Индометацин

- Особенно эффективен при анкилозирующем спондилите и остром приступе подагры. Широко используется при ревматоидном артрите и активном ревматизме, **для фармакологического закрытия открытого артериального протока.**
- Частые побочные эффекты (нейротоксичность), отрицательно влияет на метаболизм хряща, может вызвать психические нарушения.

Ибупрофен (Нурофен)

- По силе противовоспалительного действия уступает многим другим препаратам I группы. Анальгезирующее и жаропонижающее действия преобладают над противовоспалительной активностью.
- Получены данные об эффективности длительного применения ибупрофена в высоких дозах - 20-30 мг/кг (максимально 1600 мг) 2 раза в день в течение 4 лет - у больных **муковисцидозом**.
- **Более безопасен из неселективных препаратов.** Нежелателен при церебро-васкулярной патологии).
 - Дозирование: 200-400мг 2-4 раза в сутки; препарат длительного действия 1 раз в день.

Лорноксикам

(Ксефокам, Ксефокам Рапид)

- **Равноценная ингибиция ЦОГ 1 и ЦОГ 2**
- **С выраженным анальгетическим эффектом.**
- **Форма выпуска:** таблетки по 4,8мг, флаконы по 8мг.
- **Дозирование:** 4-8мг 2 раза в сутки, в/м или в/в по 8-16мг.

Мелоксикам (мовалис, артрозан)

- Применяется в клинической практике с 1995 г
- Хорошо изучен
- Рекомендован для лечения остеоартроза, остеохондроза, ревматоидного артрита и болезни Бехтерева

Минимальная гепатотоксичность

Отсутствует негативное влияние на суставной хрящ

Ампулы 15 мг/1,5 мл №3 для внутримышечного применения

Таблетки 15 мг и 7,5 мг №20 и №10

Суппозитории 15 мг №6 (с 2007 г.)

Нимесулид

- Не зарегистрирован в США, Канаде, Японии
- Серьезные **гепато - и кардиоваскулярные осложнения**
- Влияние на психомоторные реакции и зрение
- Не рекомендуется для лечения хронических болей (**показания: острая боль, первичная дисменорея**)

Целекоксиб (целебрекс)

- **Показания: симптоматическое лечение болевого и воспалительного симптомокомплекса .**
- **Применяется с 18 лет.**
- **Форма выпуска – только капсулы по 100 и 200 мг.**
- **Период полувыведения 8-12 часов, т.е. принимается 2 раза в сутки 200-400 мг.**

Парацетамол (ацетаминофен)

- В первую очередь рекомендуется при наличии противопоказаний к аспирину и другим НПВС: у больных бронхиальной астмой, у лиц с язвенным анамнезом, у детей с вирусными инфекциями.
- В первую очередь рекомендуется при наличии противопоказаний к аспирину и другим НПВС: у больных бронхиальной астмой, у лиц с язвенным анамнезом, у детей с вирусными инфекциями.

благодарю за внимание