



**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.,

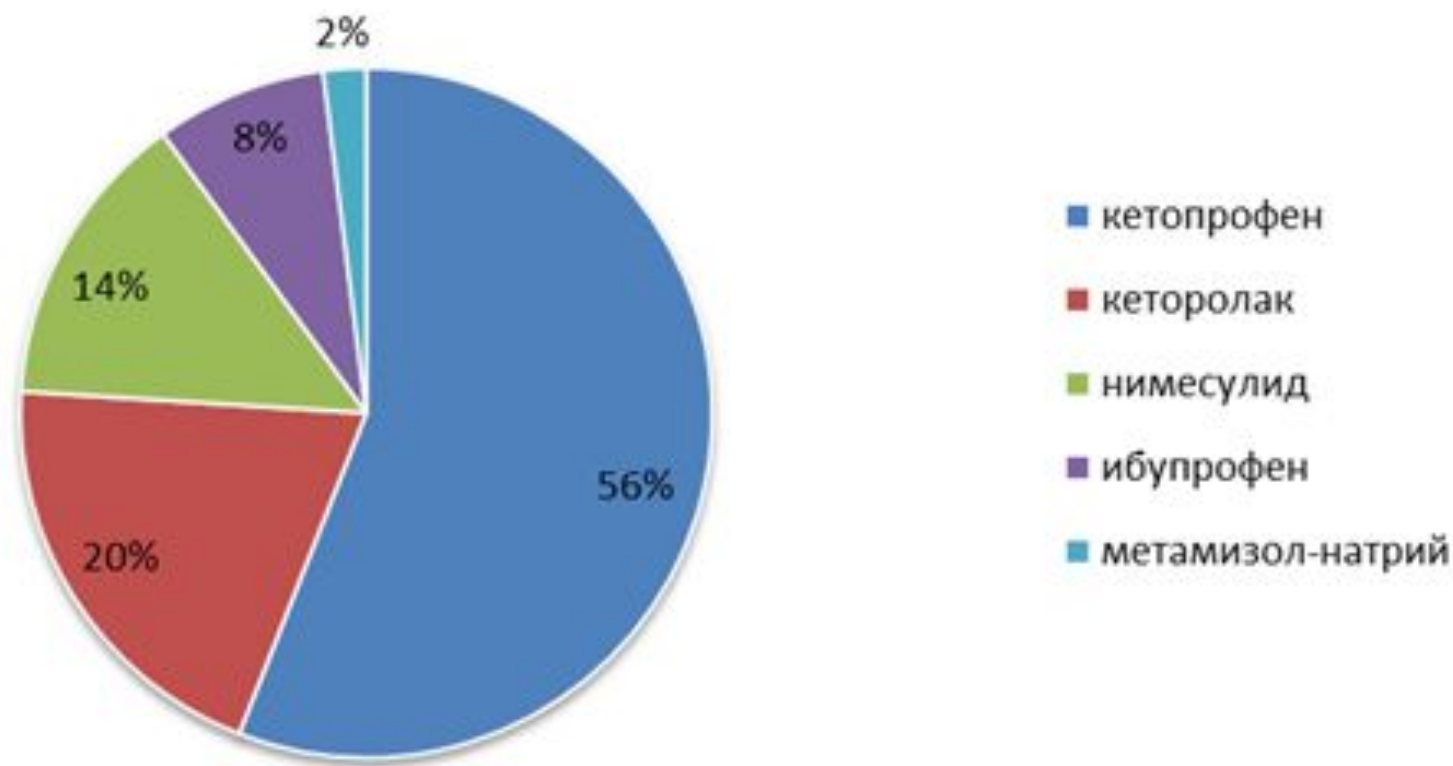
## Объём потребления НПВП



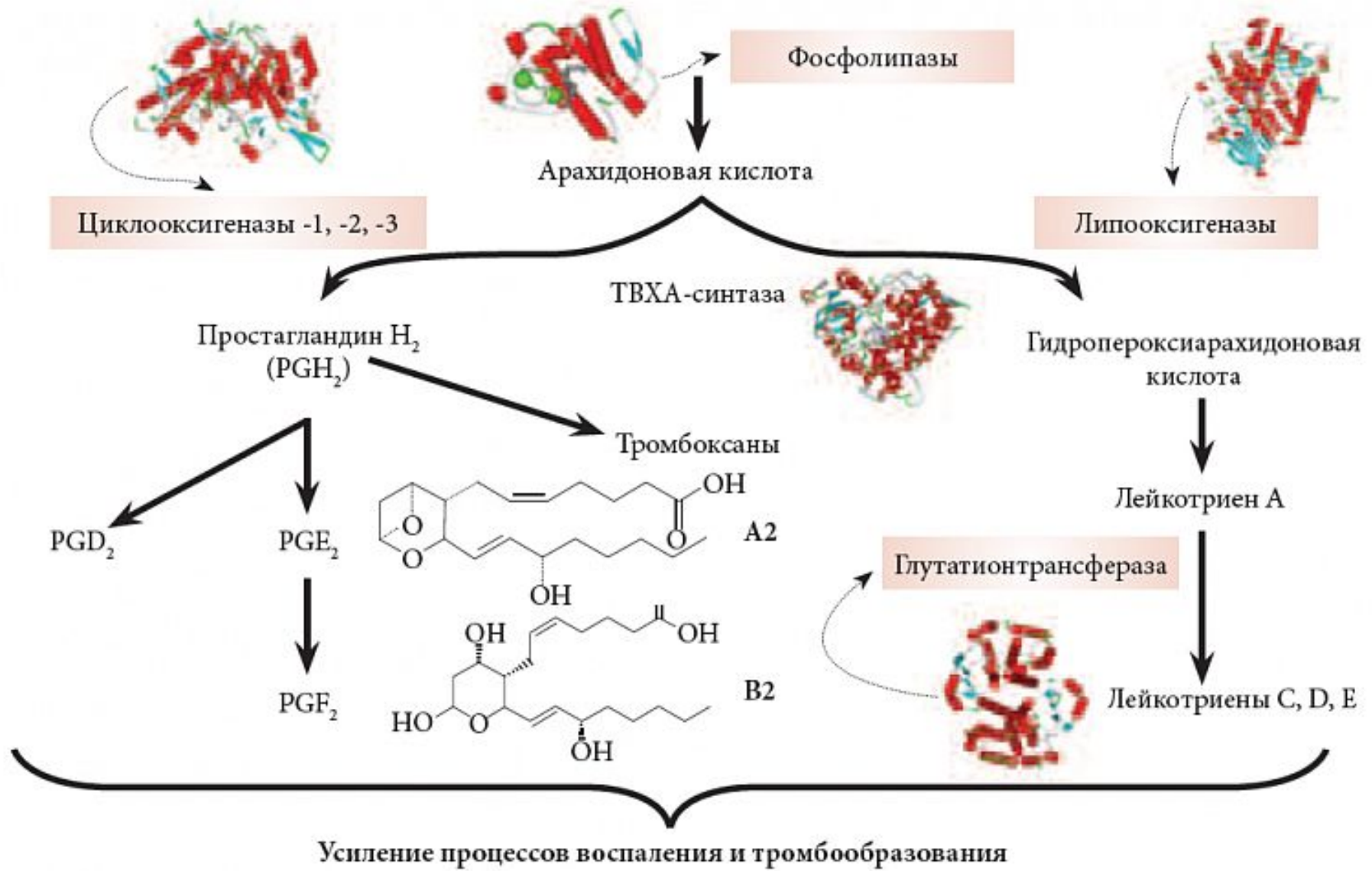
«Легче находятся люди, которые добровольно идут на смерть, чем те, что терпеливо переносят боль»

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



<b>Желудок</b>	<b>Почки</b>	<b>Эндотелий</b>	<b>Тромбоциты</b>	<b>Места воспаления</b>
<b>PGE<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub></b>	<b>PGE<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub></b>	<b>PGI<sub>2</sub></b>	<b>TXA<sub>2</sub></b>	<b>PGE<sub>2</sub></b>
Желудочная цитопротекция	Почечный кровоток	Гемостаз		Медиаторы воспаления
	<b>Физиологические эффекты</b>			<b>Воспаление</b>



# 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

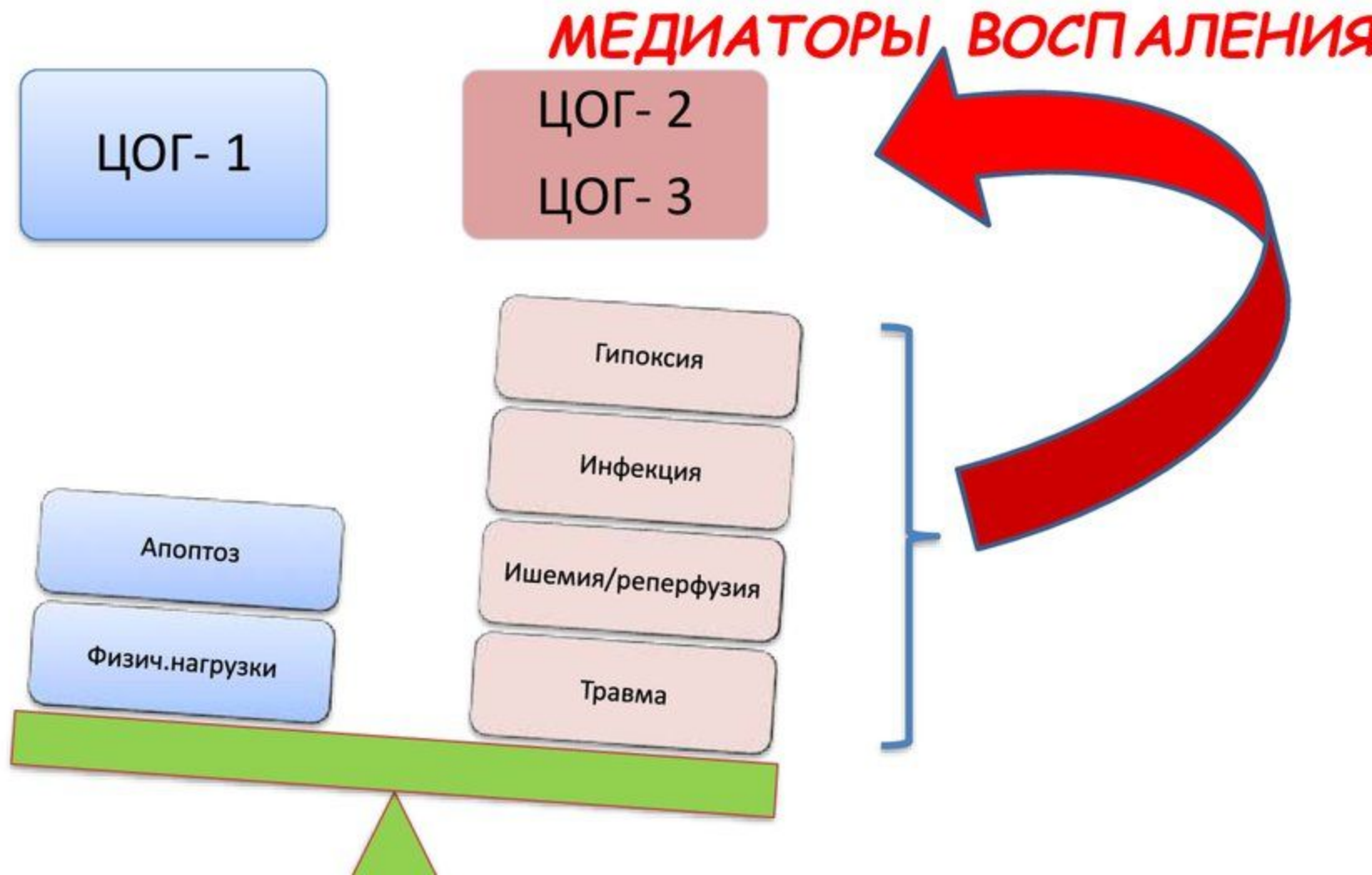
*(Синтезируется в тромбоцитах)*

- Увеличивает агрегацию тромбоцитов!
- Мощный вазоконстриктор!

*Количество П. и Т. определяет выраженность физиологических/патологических эффектов*



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

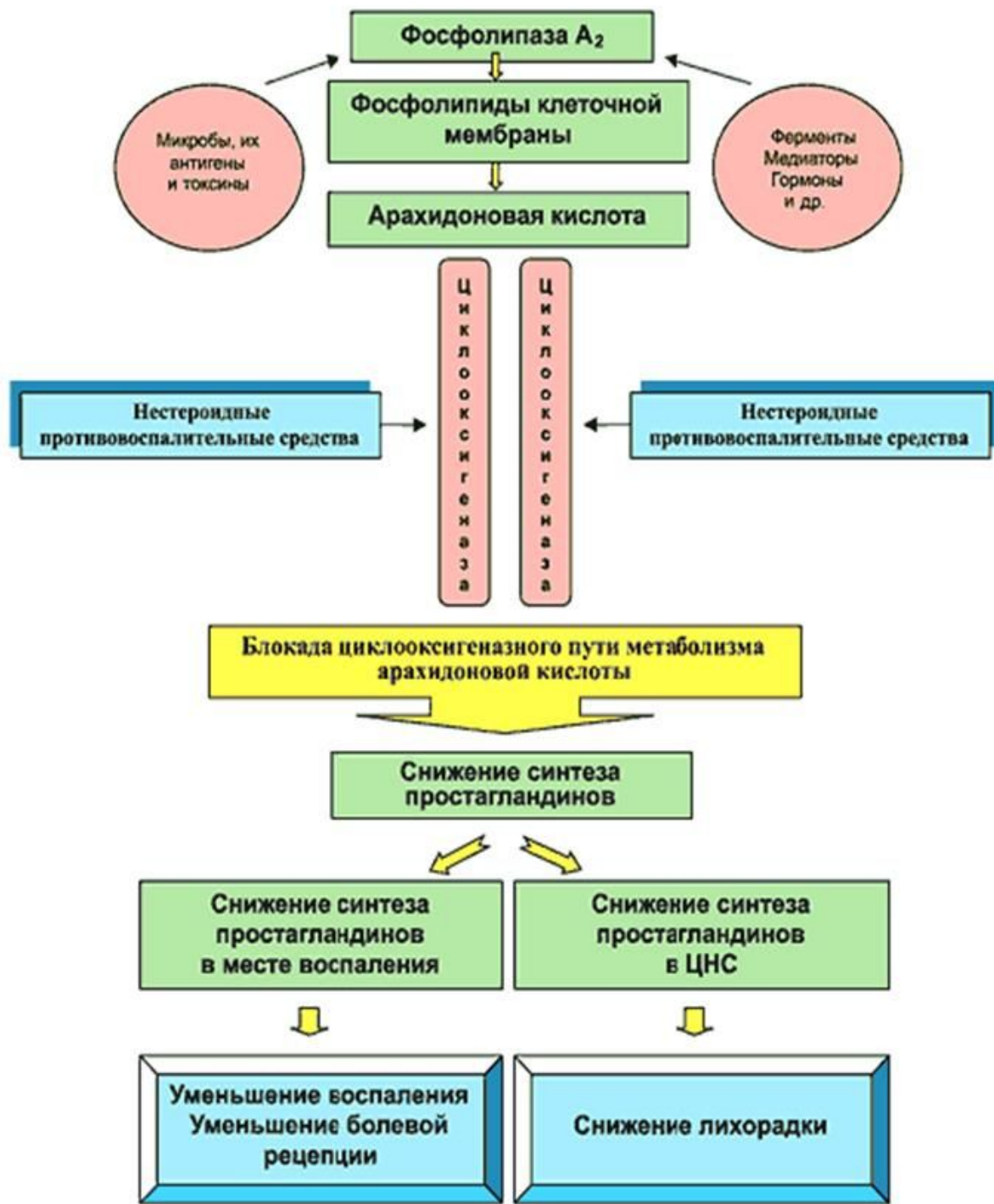


## **ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:**

**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)

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



# 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 узловы 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...



# 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  $38,5^{\circ}\text{C}$ - $39^{\circ}\text{C}$ , 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<sup>2,3</sup>



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

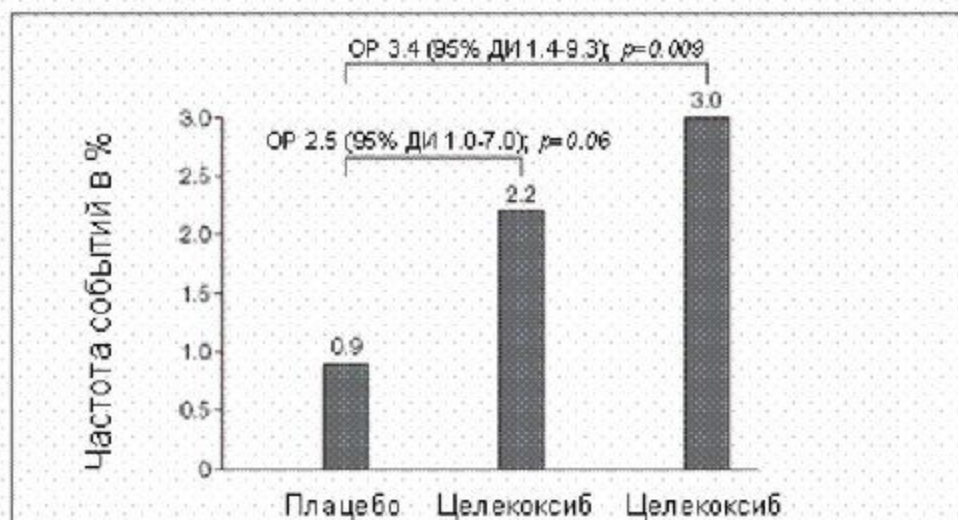
ЗАПРЕЩЕНЫ ИЗ-ЗА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ССС:

РОФЕКОКСИБ (VIOXX) 2004

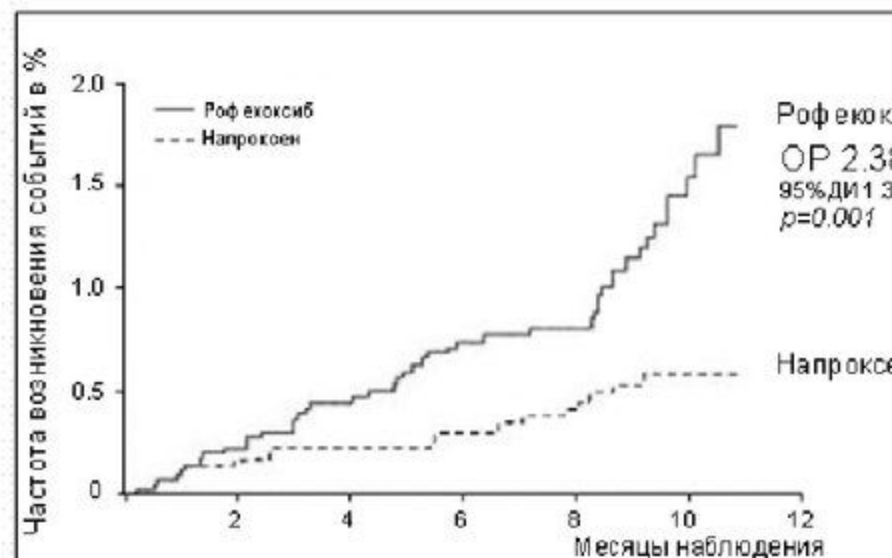
ВАЛЬДЕКОКСИБ (VEXTRA) 2005

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 VI





## 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-гастродуодениты

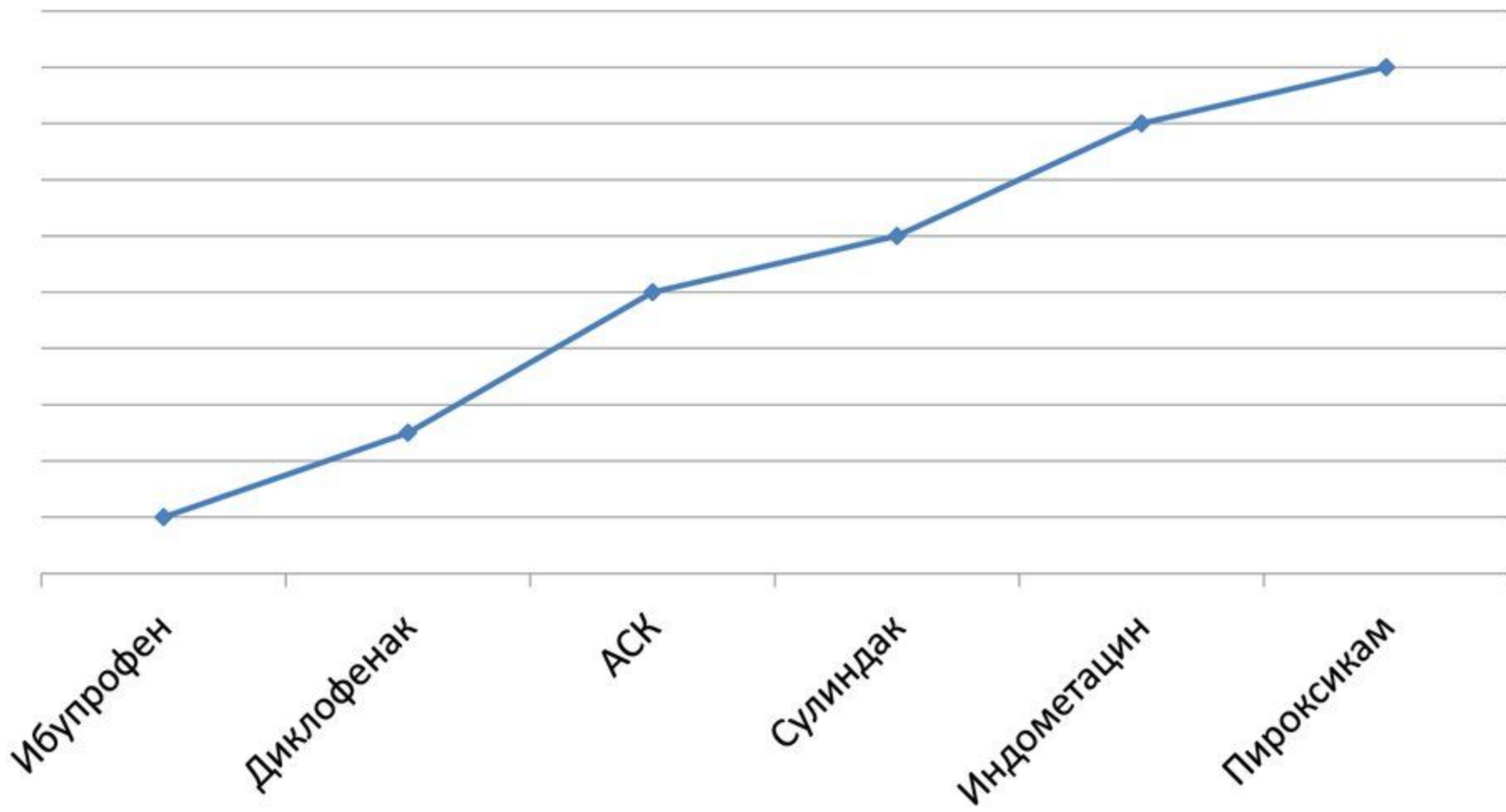
- У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства,
- У 10-20% - эрозии и язвы желудка,
- У 2-5% - кровотечения и перфорации.
- В 60% случаев возникновения НПВС-индуцированной ЯБЖ отсутствуют характ.симптомы
- Чаще отмечается у женщин, локализуется преимущественно в антральном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