

Противовоспалительные средства

Тюменский медицинский университет
Кафедра клинической фармакологии
Л.А. Мухоморова

Основные группы средств, применяемых в стоматологии

- Нестероидные ПВ
- Глюкокортикостероиды

Наркотические анальгетики

Наркотические анальгетики

НПВС

- > 1000 лет до н.э. – древнейшее описание лихорадки и смерти на живом человеке
- Гипократ: сокращение ивы – симптомы лихорадки и лихорадка
- Цельс (1 век до н.э. – острая форма ивы и острое воспаление)
- 1687 г. – Роберт Кох выделил из коры ивы кристаллический препарат
- 1877 г. – Герман Сил – сапонины из коры ивы

НПВС широко применяются для устранения воспаления и боли



- Более 30 млн. людей страдают от НПВП каждый день
- Каждый год выписывается более 50 млн. рецептов

• Более 20% людей старше ≥ 65 лет регулярно принимают НПВП

- Рост применения НПВП связан с:
 - увеличением количества безрецептурных препаратов
 - применением АСН и селективных ингибиторов ЦОГ-2
 - взрослением поколения планетарной таблетки

Механизм действия НПВП

Арахидоновая кислота

ЦОГ-1
конституциональная

ЦОГ-2
регулируемая

НПВС

ЦОГ-3 в
ЦНС

Простагландины

Боль

t°

Простагландины

Простагландины

Гомеостатическая
функция
ЖКТ
почки
тромбоциты
эндотелий

Воспаление

ЦНС: боль

Кишечный иммунитет

Механизм действия НПВП



Нестероидные противовоспалительные средства

1. Синтез и выработка ЦОГ-2 в ответ на повреждение и активность ЦОГ-1.

- ЦОГ-1 – развитие

- ЦОГ-2 – п/воспалительное, каротинизирующее и анальгетическое действие

или нейтрофилов

Классификация НПВС

1. Неселективные НПВС: ацетилсалицилат, АСК, ибупрофен, кеторолак, напроксен.
2. Селективные:
 - ЦОГ-1 – малые дозы АСК,
 - ЦОГ-2 – Мелоксикам, нимесулид, тококсифен, эторикоксиб (ацетаминофен), парацетамол (ацетаминофен), салицилин.

Показания к назначению НПВС -1

• Острые и хронические артриты

- Подагра, псевдоподагра
- Обострение ревматического заболевания суставов

РА,

остеоартроз,

остеоартриты

Показания к назначению НПВС -2

Острая и хрон. боль различного происхождения

- Боль в нижней части живота, дисменорея

Мигрень

- Травмы суставов и мягких тканей

Почечная колика;

- Пред- и послеоперационные боли

Использование в наркотических анальгетиках

большинство случаев, в том числе при язвенной болезни желудка

Применение НПВС при болевом синдроме

- Стратегия в базисе эффективности и безопасности;
- индивидуальный подход к препаратам;
- достижение максимального эффекта от суммарной дозы от 2-3

Сравнительная характеристика НПВС

1. Анальгетический эффект (кратковременная терапия):
кеторолак = лорноксикам > диклофенак = метамизол
> ибупрофен = нимесулид > парацетамол > АСК

2. Противовоспалительный эффект (кратковременная терапия):

Диклофенак > кеторолак > Ибупрофен > нимесулид = мелоксикам = лорноксикам > парацетамол > метамизол > АСК

3. Противовоспалительный эффект (длительная терапия):
Диклофенак > кеторолак > Ибупрофен > нимесулид = мелоксикам = лорноксикам > парацетамол > метамизол > АСК

К фармакодинамике НПВС

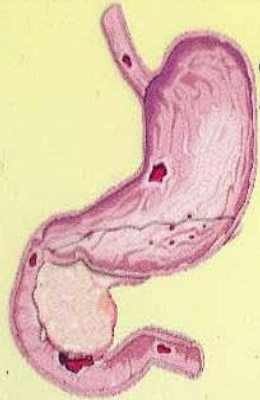
Индивидуальную эффективность

- Вывод – 1/2 от первоначальной
 - Стандартный эффект не превышает
 - Как правило не сочетать между собой
 - Подбор рационального времени введения
 - Оценка эффективности – после 2
- Контроль побочных эффектов

- **Уверенности и
ЯДЫ - СЛУЖИТЬ
ОДНО И ТОЖЕ,**
- **ВСЕ ЗАВИСИТ ОТ
УМОВ**

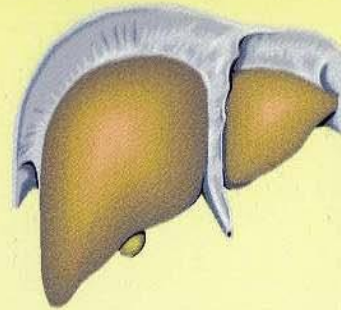


Побочные эффекты НПВП



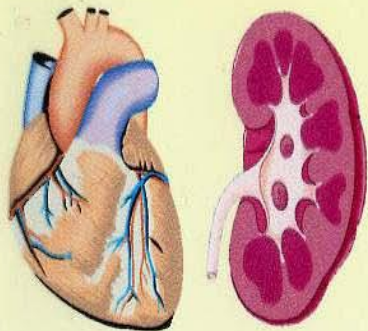
Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток



Кардио-ренальные

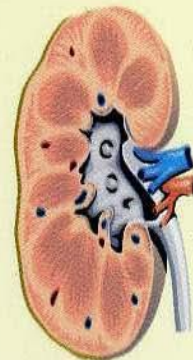
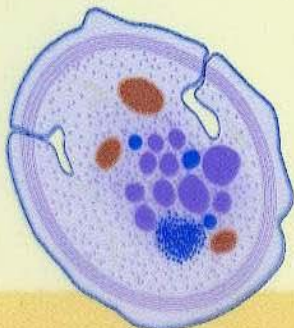
- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки

Почечные

- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит
- ✓ Сосочковый некроз

Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения



Риск повреждения ЖКТ при приеме неселективных НПВС

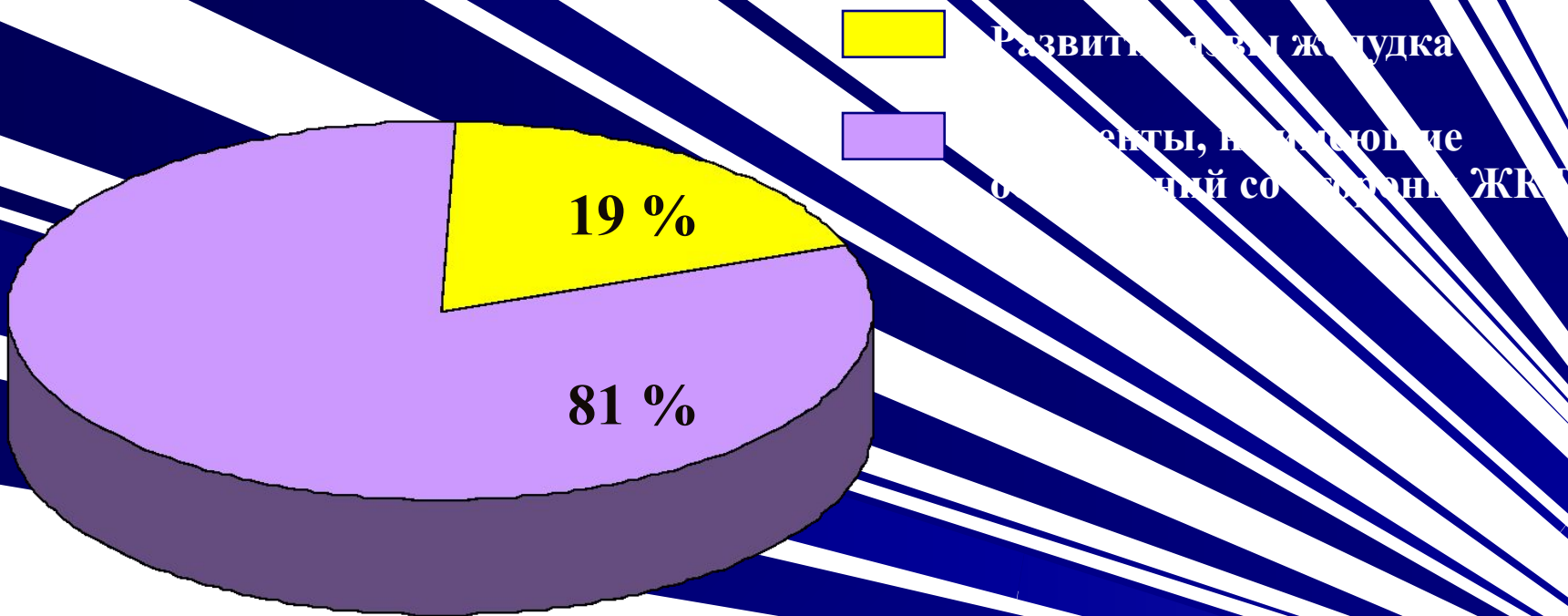
– 5 пациентов разовьется
эндемическая язва

– 1 из 70 пациентов разовьется
клиническая язва

– 1 из 150 пациентов разовьется
желудочно-кишечное кровотечение

– 1 из 1000 пациентов разовьется
желудочно-кишечное кровотечение

Неселективные НПВП могут вызывать язву желудка уже через 1 неделю применения

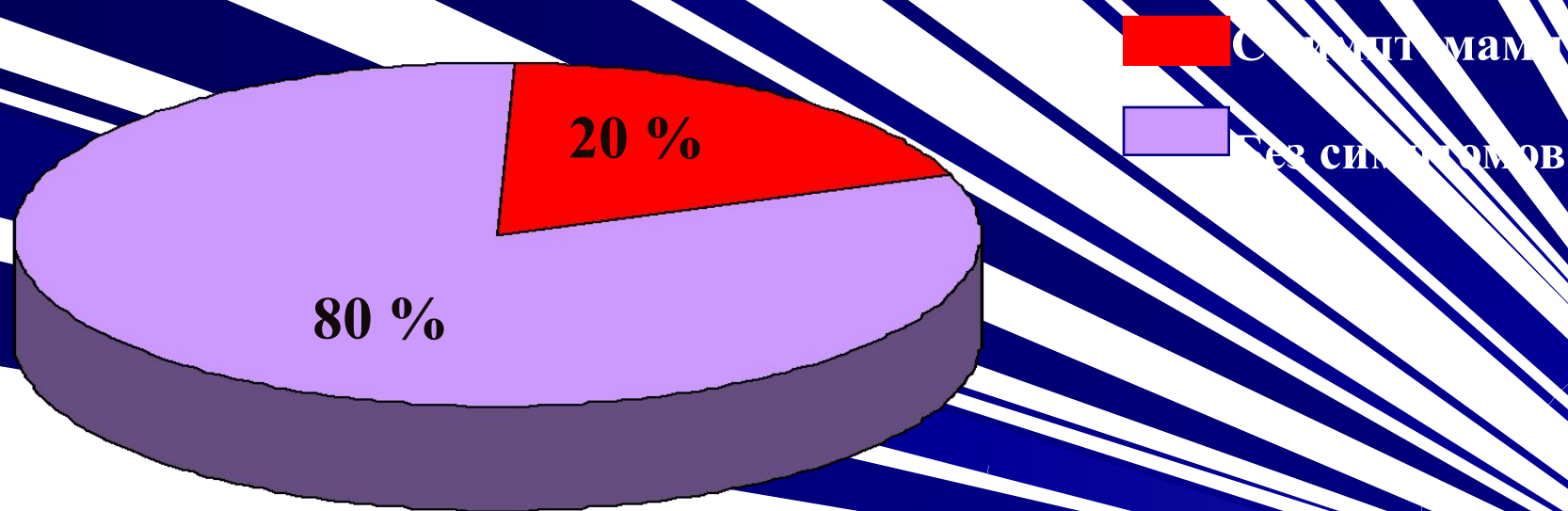


У 10% пациентов с ревматоидным артритом (полностью)

приема традиционных НПВП развивается язва желудка

риск развития язвы желудка

Серьезные осложнения со стороны ЖКТ *, связанные с применением неселективных НПВП



кровоотечение, перфорация, обструкция пилорического отдела желудка

Факторы риска гастротоксичности НПВС

- возраст старше 65 лет
- заболевания ЖКТ в анамнезе
- поражения сердца, печени, почек
- одновременное применение двух или более ингибиторов АПФ

• высокие дозы НПВС

• одновременное применение нескольких

НПВС или статинов

НПВ \leq 10 мг/сутки (аспирин \leq 100 мг/сут)

Относительный риск серьезных ЖК-осложнений на фоне приема НПВП.

Препарат	Относительный риск
Без НПВС	1
Ибупрофен	2,1
Ликлофенак	2,5
Кетопрофен	3,2
Рофекоксиб	4,4
Кеторолак	5,5
Кеторолак	7,3

Рекомендации по применению НПВС (ЖКТ-риск)

- Нет: Неселективные НПВС
- Гастропротекция необходима
- Есть: Селективные НПВС или
- Селективные НПВС + ИПП2

Рекомендации по применению НПВС (кардиоваскулярный риск)

- Нет: Неселективные НПВС
- Есть: Неселективные НПВС и ЖК
не назначать пациентам,
у которых
кофеин

Рекомендации по применению НПВС (ЖКТ + кардиоваскулярный риск)

- Если Неселективные НПВС + АСК (класс догредель) + АТТ

или

Селективные НПВС +

АТТ

НПВС-индуцированная гепатотоксичность

- Кеторолак – 66,8/100 тыс.
- Диклофенак – 35,3/100 тыс.
- Сулиндак – 35,3/100 тыс.

Безопасность НПВС

- Неэффективные НПВС негативно влияют на консолидацию позвонков
- у 10-20% пациентов с БА непереносимость неэффективных НПВС
- Беременность – с 20-й недели – нельзя использовать НПВС (риск зародков)

Средств выбора – парацетамол во все сроки беременности

«Шкала безопасности» НПВС

- Менее безопасные: Индометацин, Пироксикам, Кеторолак
- Относительно безопасные: Кеторолак, Кетпрофен, Диклофенак
- Безопасные – Мелоксикам, Эторикоксиб



Кеторолак



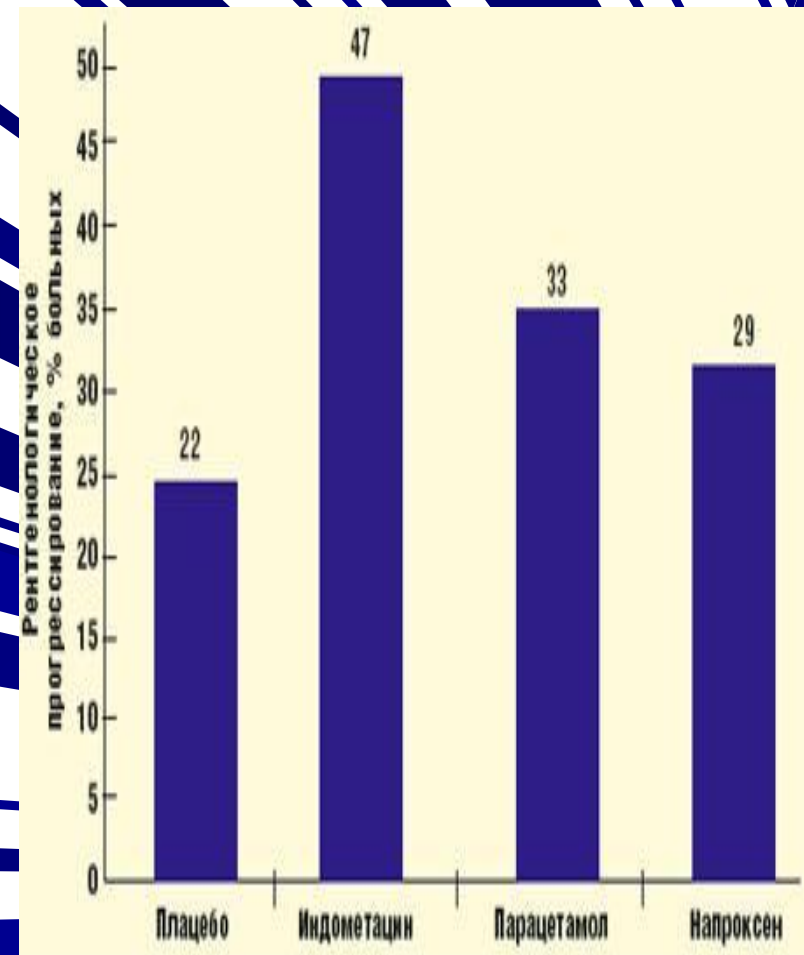
- Максимальная анальгетическая эффективность
- Максимальная токсичность (сердечно-почечная)
- Выраженная нефротоксичность
- **НО!** при кратковременном применении риск КВ не выше чем у других НПВС (Е.Л.Насонов, И.В.Насонова, 2008)
- Длительность терапии – не более 5 дней в случае

после хирургических вмешательств (п/операционных ж/кишечных)



Индометацин

- ШВЛ, длительность.
- эффект - 47%
- тахипноэ
- тошноты (55-50%)
- Хондротоксическое
- острая подагра



«Шкала безопасности» НПВС

Самое безопасное: Мелоксикам, Целекоксиб,
Пироксикам, Кеторолак

- Относительно безопасные: Ибупрофен,
Кетопрофен, Диклофенак

Самые опасные – Мелоксикам,
Целекоксиб

Диклофенак

- Д - противовоспалительный эффект - ЦКС
- Д - выраженный обезболивающий эффект

НО!

- Д - сохраняется ПЭ в ЖКТ
- Д - гепатотоксичность - 3-2

СНУ, АГРАНУЛОЦИТОЗ

- АГРАНУЛОЦИТОЗ



Ибупрофен

- COX-2 ингибитор, селективный индометацин
- Передается достоверно лучше
- Гепатотоксичность $<$ диклофенака
- Редко – анафилактический шок, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, снижение слуха

Кетопрофен (Кетонал, Флексен)

- Метаболический анализ: не имеет других известных ЦПВП.
- Периферический механизм блокада ЦГ
- Центральные механизмы
- Блокада синтеза ЦГ в ЦНС
- Блокада периферических центров
- Блокада синтеза ЦГ в ЦНС

Кетопрофен



- Противовоспалительный эффект
- Жаропонижающий
- Быстрый (15-20 минут после приема таблетки форте)
- Сбалансированный эффект в отношении



АСК-1

- Высокая токсичность при приеме по 100 мг И, П
- Кровоточивость >> другие препараты
- Провокация БДС. АСК нежелательно применять при непереносимости аспирин-содержащих препаратов

- Ототоксичность

• Геморрагическая сыпь

• Геморрагическая сыпь, гипотензия, гипоксия,

гипертермия, спонтанная гематома

• Ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы)

• АСК

АСК-2

Синдром Рея – энцефалопатия + печеночная недостаточность (летальность ~50%) при вирусных инфекциях и др. заболеваниях

- Решение Фарм. Гос. Комитета РФ от 25.11.99
в инструкции по применению
АСК-2
включены
показания к применению
инфекции у детей до 15 лет

«Шкала безопасности» НПВС

• Наиболее безопасные. – Ибупрофен, Целекоксиб, Пироксикам, Кеторолак

• Относительно безопасные. – Кеторолак, Кетпрофен, Диклофенак

• Наиболее безопасные – Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб

Мелоксикам

30 клинических исследований

Принимает 15 мг/1,5 мл.
наши врачи во всем мире

Эффективности
пироксикаму, напроксену,
кеторолиду, диклофенаку

Ушкатулова, 2009

Хондротективное действие



ИТС

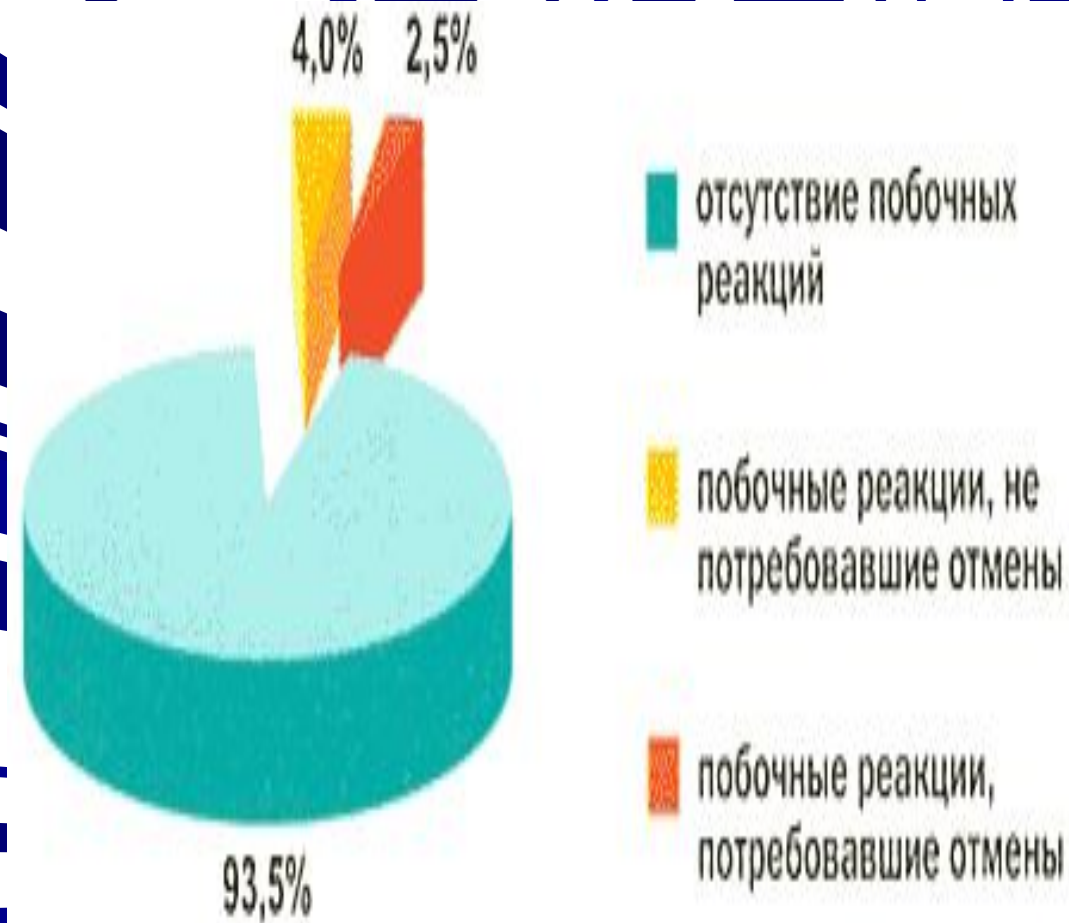
Свобода движений

**Мелокс
мелоксикам**

- ✓ Повышает эффективность лечения по сравнению с традиционной терапией
- ✓ Наиболее безопасный ингибитор ЦОГ-2 - оптимальный выбор в комплексной терапии ревматических, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний
- ✓ По эффективности не уступает пироксикаму, напроксену и диклофенаку, но достоверно меньше вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и почек

Мелоксикам

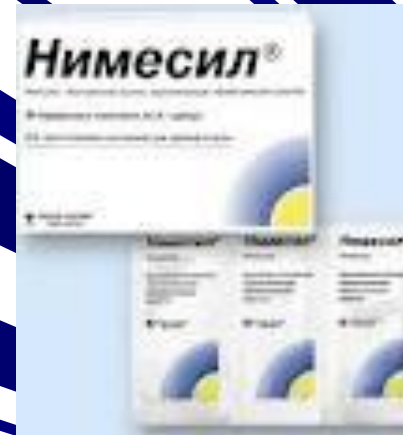
- ЦНС: головная боль, шум в ушах, головокружение
- АД:



Нимесулид

с 1985 г.

- При остеоартрозе, подагре, болях в спине, синдроме дисменструации по эффективности –



ПТС

Превосходство в действии

Апонил
нимесулид

- ✓ Эффективное лечение болевого синдрома различной этиологии. Быстрое развитие обезболивающего эффекта в течение первых 20-30 минут.
- ✓ Контроль интенсивности боли и сохранение подвижности у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартрозом тазобедренного сустава.
- ✓ Замедляет дегенерацию суставного хряща.*
- ✓ Современный профиль безопасности: риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, почек и печени в 10 раз ниже по сравнению с нестероидными противовоспалительными ДПГ.

A photograph of a person in a green shirt and dark pants running on a sandy beach. The background shows a clear sky and some greenery.

Галкин М.О. 1993; Bianchi M. et al., 2002,
Каратеев А.Е. и др. 2006

Нимесулид

- Не зарегистрирован в странах СНГ
- Разрешен менее чем в 40 странах (у Д – 2)
- Бразилия – Д с 3-х лет, Россия – с 2-х лет
- Показания к применению: у Д – только при

первичной боли

в 4-х странах (у Д)

Коксифы

- Целестестиб, эториксид, асептекоксиф, Ральдекон
- Max селективность
- ИО в 8,3%
- >> риск кардиоваскулярных тромботических осложнений (2003)

• ВЕДА ИТО ИЛИ П/П ДЛЯ

ПРИМЕНЕНИЯ КОКСИФОВ

Парацетамол – ненаркотический анальгетик

активный блокатор ЦГЛ-3 (ЦНС)

- Нет газовой токсичности, безвреден (даже при БА), не вызывает кровотечения

- Метаболизм (у взрослых) – 3 пути

- 60% - конъюгация, 35% - сульфирование

- в печени ферментами системы Р-450 гепато- и

интестинальных цитохромов Р-450 – ТОКСИЧНОСТЬ

при СД $7,5-10 \text{ г/кг}$ (интервал 4-12 ч)

Метамизол – ненаркотический анальгетик

- Селективный блокатор ЦОГ-2 (ЦНС),
Нет гастроинтестинальной токсичности (даже при
БА), геморагии

- НО!

- Анафилактический шок

- Гепатит, альбесидит

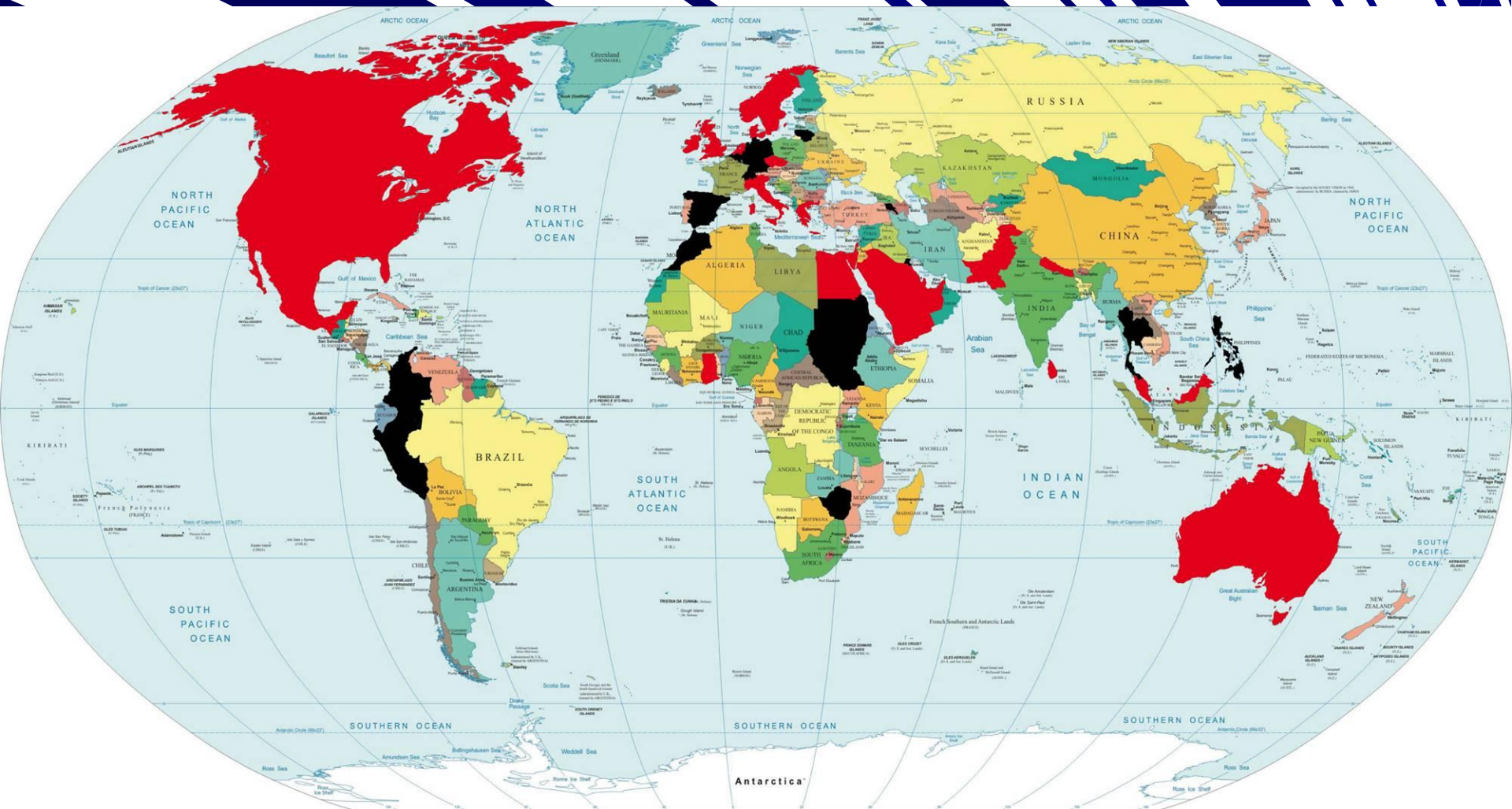
- Не рекомендуется к детальному исследованию

- Противопоказан при беременности

- Не рекомендуется при приеме с антикоагулянтами

- Канцерогенность

Страны, где запрещено или ограничено использование метамизола и метамизол-содержащих препаратов



запрещено



ограничено

Предпочитают не рисковать

 **Метамизол запрещен** - 5 стран

 **Запрещены метамизол и парацетамол** - 10 стран

- 5 стран

В Германии («Родина») с 1987г.

метамизолсодержащих
препаратов **запрещены**

Метамизол

- Антипиретины, Кувейт, Ирак, Египет, Судан, Перу (стран) – иная лекарственная форма только по своим другим показаниям
- Метамизол и его препараты разрешены в России и некоторых развивающихся странах

приводится на 32

Заведен

Метамизол

Републике Фармацевтског завода ЗФФ од

26.10.2009. г. «Рекомендује се прием

метамизола и метамизолсодержащих

препаратов у д. < 18 лет без

консултацији врача не болес 3-х дна

ГКС

- Стимулирует активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (синтеза ПИГ, кортизолов)
- А/эксудативное действие
- А/пролиферативное действие
- А/антидепрессивный эффект

ГКС

...Почему много глюкокортикоидов, как в стаках
вина,

Могут быть полезными многим
(пациентам),

Много глюкокортикоидов, как в бутылке
и в всем.

Классификация ГКС

Короткого действия (< 2 ч) –

Гидрокортизон;

- Средней продолжительности (< 12 ч) –
преднизолон, метипреднизолон

(> 24 ч.) –

дexamетазон, бетаметазон

Сравнительная характеристика ГКС

<u>Препарат</u>	<u>Доза</u>	<u>С-акт.</u>	<u>МК-акт.</u>
Гидрокортизон	20 мг	4	0,8
Преднизолон	5 мг	5	1,0
М/преднизолон	4 мг	5	1,0
Дексаметазон	0,75 мг	30	-
Бетаметазон	0,75 мг	30	-

Дозы ГКС (мг, по преднизолону)

- Низкие дозы < 7,5
- Средние дозы 7,5-30
- Высокие дозы 30-100
- Очень высокие дозы > 100
- Интенсивная терапия > 250

Нежелательные эффекты ГКС-1

- Психика: эйфория, бессонница, галлюцинации, депрессия, амнезия, суицидальные мысли, суицидальные действия
- Минеральный обмен: задержка Na^+ , H_2O
 - потеря K^+
- Белковый обмен
 - а) >катаболизм миокарда (триаминезис), дистрофии, эрозии, язвы
 - индукция ферментов печени
 - снижение иммунитета, обострение инфекций («суперинфекция»)
- Кровь: лимфо-эозиноцитоз, нейтрофилия
 - эритро-, тромбоцитоз

Нежелательные эффекты ГКС-2

- Липидный обмен: гиперлипидемия (дислипидемия, катиты, кущин)
- Углеводный обмен: гипергликемия
- Зрение: глаукома, катаракт, ретинопатия
- Другое: гипертония, панкреатит, импотенция

«После отмены»: 3-7 дн. (до 5 мг) не

(1) = 1

Клиника «синдрома отмены» ГКС (недостаточность надпочечников)

- Головные боли, головная боль, головокружение
- Недомогание, слабость, боли в суставах
- Одышка, гипотония ортостатическая
- Тошнота, рвота, анорексия
- Сухость во рту, жажда, сухорядка,
- Гипотония

**«Боль- сторожевой пес
здоровья, ибо предупреждает
нас об опасности»**

Высказывание древних

Боль

- Боль – одна из важнейших функций организма, сигнализирующая об опасности или внутреннем неблагополучии

• Возникает в ответ на повреждение какого-либо участка тела

Боль

Боль может стать
самостоятельной
болезнью.

ХБ – не выполняется
важных функций.



Ступенчатая схема лечения ХБ

Мощный оплот

Непаркеточеский
анальгетик или
НПВС

III ступень

Средний оплот +
Непаркеточеский
анальгетик или
НПВС

II ступень

Непаркеточеский

НПВС

I ступень

(ВОЗ, 2002) 100%

Бољ

• Антибиотиките долготрајно се користе:

- Перорално (по возможности)

- По времену, НЕМНОГО требовати

- Постепено

- Не можемо почети с

интубацијом, антибиотиком или

интубацијом

(ВОЗ, 1996)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ

Болевые рецепторы

— Механизм возникновения боли

- Периферические нервы и ганглии
- Спинальных корешков (СМ)

— Проведение боли

• СМ

— Модуляция боли

— Спинальные болевые рефлексы

— Механизмы боли

— Серотонин и мигрень

• Высшие отделы ЦНС (гипоталамус, таламус, кора)

— Когнитивные, эмоциональные,

— Функции на боль

НПВС

Местные анестетики

Физиотерапия, массаж

Интравенные опиоидные анальгетики

Каннабиноиды

Наркотические анальгетики (НА)

• Механизм обезболивания современных НА не устраняет периферических механизмов боли (местная парализация), а блокирует проведение и восприятие в ЦНС.

• Увеличение доз НА с целью более полного обезболивания приводит к тяжелым НО.

• Самые частые осложнения при приеме НА – угнетение дыхания и кома.

Типы опиоидных рецепторов

μ - (анальгезия, анастетический эффект)

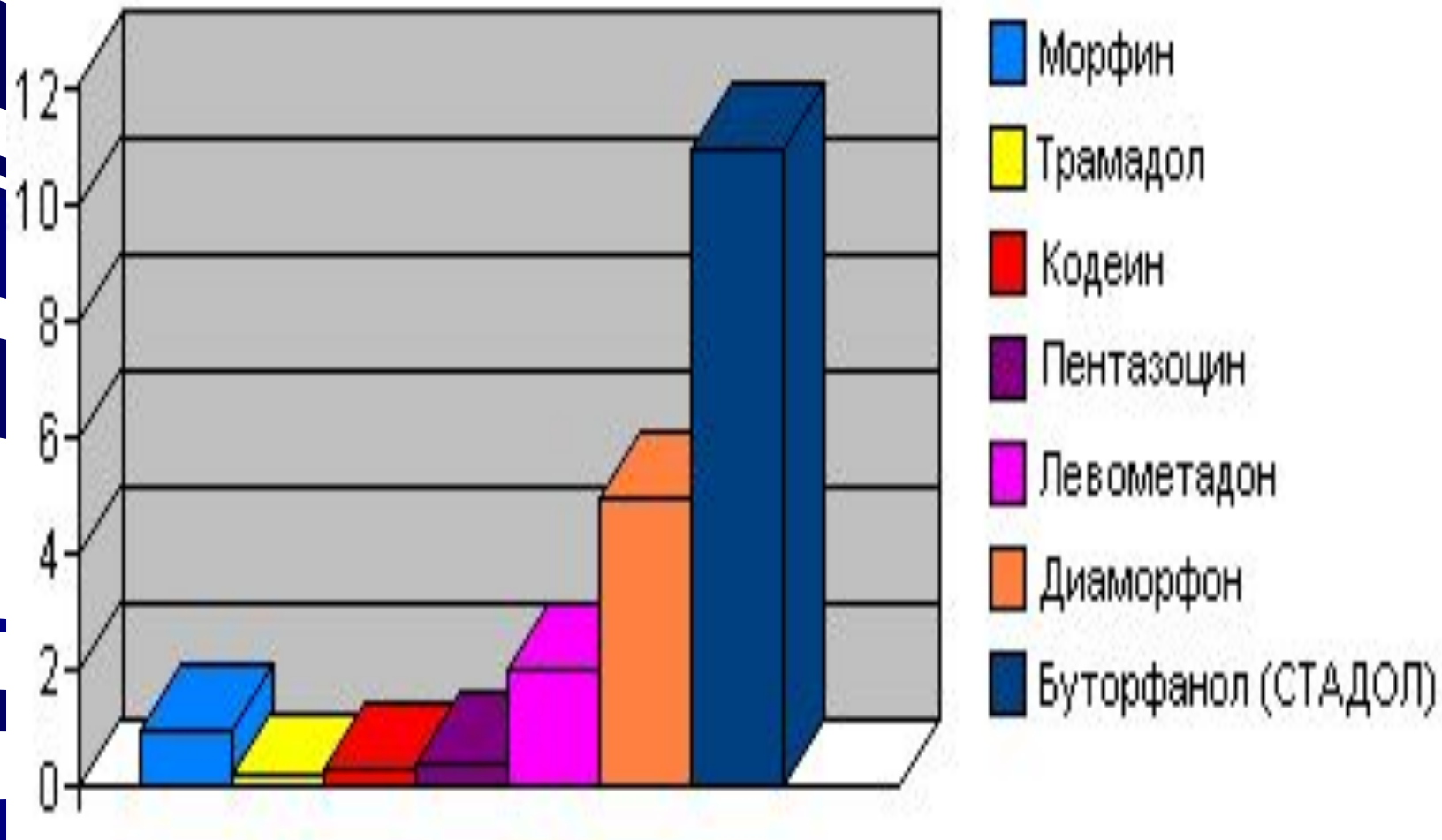
физическая зависимость,

угнетение дыхания, ↓ ЧСС, ↓ АД, ↓ АДЖКТ

↓ ЧСС

κ (анальгезия, седативный эффект,

Сравнительная активность некоторых анальгетических препаратов



Соотношение анальгетического эффекта

Трамадол	0,2
Морфина сульфат	0,5
Морфина гидрохлорид	1
Тетракаин	150

Морфин

• Гидрохлорид морфина сульфат (МФСТ)
конъюнкция морфина

- Бронхоспазм, одышка, астматическая гиперреакция, угнетение дыхания, АД
- Спазм ЖКТ, ЖВП, МВ

• Противопоказан при алкогольной
интоксикации

- Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности

Промедол

- Анальгетик
- В 2-4 раза слабее морфина
- Длительность действия - 4-6 ч
(<морфин)
- Умеренный спазмолитик, снижает тонус ЖКТ, ЖВП, МВП
- Побочные эффекты
 - Угнетение тонуса дыхательной мускулатуры
 - Как и морфин < парентально в малых дозах (показан при отеке легких)

Кодеин

препарат с умеренным седативным эффектом
активностью

- Не является препаратом выбора при 2-й ступени терапии

- Метаболит морфина

Эффект – через 1 час, продолжительность

В тяжелых случаях – эффект

Бупренорфин (норфин, нопан)

- Частичный агонист опиоидных рецепторов
- Активнее морфина в 20 раз
- Меньше угнетает дыхание
- Действует 6-8 часов - только при длительных (> 4 ч) операциях
- Пролонгированные таблетки - при мажорных депрессиях
- Постнаркотический синдром
- Налоксон как антидот малоэффективен

Буторфанол (стадол)

Агонист-антагонист μ -рецепторов, мультирецептор κ - и δ -рецепторов, не угнетает μ -рецепторы

>>> морфин в 3-5 раз

- << наркотический потенциал

Меньше угнетает дыхание

- Существенно не влияет на тонус скелетных мышечных органов

Снижает тонус коронарной артерии

- Сильнее формирует толерантность

- Не вызывает мастоциты

Трамадол

- Слабый агонист μ и κ рецепторов моноаминергического тонуса (↑ выбождение и ↓ обратный захват серотонина, НА) → усиляет проводимость П/воспалительное действие
- Умеренная эффективность (меньше, чем у промедола) более эффективен при хронической боли
- Не влияет на кровообращение, тонус внутренних органов, АД, ЧСС, вызывает опьянение, выделение слюны
- Риск лекарственной зависимости
- Антидот — слабый антидот

НПВС – патогенетическое лечение

- - Препараты этой фармакологической группы уже применяются в очаге воспаления за счет фармакологической особенности синтеза медиаторов боли. III

Адьювантная терапия

• Антидепрессанты – мипрафониллин, Норэпидрин., Венлафаксин, Дулоксетин
Дополнительно – анальгетики, транквианты

- А/конвульсанты – карбамазепин, вальпроат, габапентин, ламотриджин, Гепирамаг, топирамат, эсикарибазепин, Прегабалин

• Антихолинэргические препараты – атропин

• Антихолинэргические препараты – атропин

- МАО-ингибиторы

Адьювантная терапия

- ГКС – Преднизолон, метотрексат – иммунодепрессивное/противовоспалительное действие
- Нейролептики – Галоперидол, олантапин
- Транквилизаторы – Диазепам
- А/гистаминные – Супрастин

Миорелаксанты

- Валпрофен (баклофен)
- Тизанидин (сирдалуд)
- Толперизон (мидакалм)
- угнетают спинальные рефлексы
мышечное напряжение и боль
- сонливость, тошнота, слабость,
головокружение