



# **Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов**

**Нестероидные  
противовоспалительные препараты  
(НПВП) представляют собой класс  
фармакологических агентов,  
терапевтическая активность которых  
связана с предотвращением  
развития или снижением  
интенсивности воспаления.**



# Актуальность проблемы

- НПВС представляют собой группу лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике, причем многие из них можно купить без рецепта. Более 30 миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет. Около 20% стационарных больных получают НПВС.
- За последние 30 лет количество НПВС значительно возросло, и в настоящее время данная группа насчитывает большое число препаратов, отличающихся по особенностям действия и применения.
- С практической точки зрения важным является то, что препараты, относящиеся к одной и той же группе и даже близкие по химической структуре, несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру нежелательных реакций.

# Эффекты НПВС

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

# Показания к применению НПВП

- ✳ 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
- ✳ Дисменорея

# Классификация НПВС по активности и химической структуре

## НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

### Кислоты

<i>Салицилаты</i>	<a href="#">Ацетилсалициловая кислота (аспирин)</a>
<i>Пиразолидины</i>	<a href="#">Фенилбутазон</a>
<i>Производные индолуксусной кислоты</i>	<a href="#">Индометацин</a>
<i>Производные фенилуксусной кислоты</i>	<a href="#">Диклофенак</a>
<i>Оксикамы</i>	<a href="#">Пироксикам</a> <a href="#">Мелоксикам</a> (мовалис)
<i>Производные пропионовой кислоты</i>	<a href="#">Ибупрофен</a> <a href="#">Напроксен</a> <a href="#">Кетопрофен</a>
<i>Производные сульфонида</i>	<a href="#">Нимесулид</a> <a href="#">Целекоксиб</a> <a href="#">Рофекоксиб</a>

## НПВС со слабой противовоспалительной активностью

<i>Производные антраниловой кислоты</i>	<a href="#">Мефенамовая кислота</a>
<i>Пиразолон</i>	<a href="#">Метамизол</a> ( <a href="#">анальгин</a> )
<i>Производные парааминофенола</i>	<a href="#">Фенацетин</a> <a href="#">Парацетамол</a>
<i>Производные гетероарилуксусной кислоты</i>	<a href="#">Кеторолак</a>



Главным и общим элементом механизма действия НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ПГ-синтетазы)



В последние годы было установлено, что существуют два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВС. Первый изофермент – ЦОГ-1 (СОХ-1 – англ.) – контролирует выработку ПГ, регулирует целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов и почечный кровоток, а второй изофермент – ЦОГ-2 – участвует в синтезе простагландинов при воспалении.

ЦОГ-2 в норме отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.).

# Классификация НПВП

## «Неселективные»

Блокируют ЦОГ -1 и ЦОГ- 2,  
более сильные анальгетики

## «Селективные»

Блокируют > ЦОГ-2,  
более безопасны

<b>Селективные ингибиторы ЦОГ-1</b>	Низкие дозы аспирина
<b>Неселективные ингибиторы ЦОГ-1/ЦОГ-2</b> (более сильные анальгетики)	Диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, парацетамол, пироксикам, метамизол и др. Кеторолак ( <b>Кетанов</b> )
<b>Условно селективные ингибиторы ЦОГ-2</b> (менее сильные анальгетики)	Мелоксикам (Мовалис) Нимесулид (Найз, Нимесил)
<b>Селективные ингибиторы ЦОГ-2</b> (менее сильные анальгетики)	Целекоксиб (Целебрекс) Рофекоксиб

# НО!

## Неселективные НПВС – более эффективны для обезболивания!

Суммация **2** механизмов обезболивания:

- связанного с ЦОГ – 1
  - препятствует хронизации болевого синдрома
- связанного с ЦОГ - 2
  - максимум действия в зоне воспаления

# Основные эффекты НПВС

## *Противовоспалительный эффект*

Подавляют экссудацию. Наиболее мощные препараты – индометацин Подавляют экссудацию. Наиболее мощные препараты – индометацин, диклофенак – действуют также на процесс пролиферации (уменьшая синтез коллагена и склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудацию. На альтерацию практически не влияют. *По 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

# 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 диклофенака, кетопрофена 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**

*(Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995)*

# А все ли ваши пациенты удовлетворены теми НПВС, которые им назначили?

- от 19 до 30% из них не удовлетворены препаратом

НПВС (МНН)	Количество зарегистрированных пациентов	Степень удовлетворенности препаратом (в баллах из 10 возможных)	Сколько пациентов (%) считают, что положительные качества препарата перевешивают отрицательные
Пироксикам	2 900	5,9	81%
Мелоксикам	12 000	5,9	76%
Целекоксиб	34 000	6,7	77%
Диклофенак	5 900	5,3	75%
Кетопрофен	360	6,0	70%
Ибупрофен	140 000	6,0	70%
Парацетамол	120 000	6,3	77%
Индометацин	2 300	6,1	75%
Кеторолак	820	6,9	100%

Удовлетворённость пациентов МНН Кеторолак выше других НПВС

# 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>

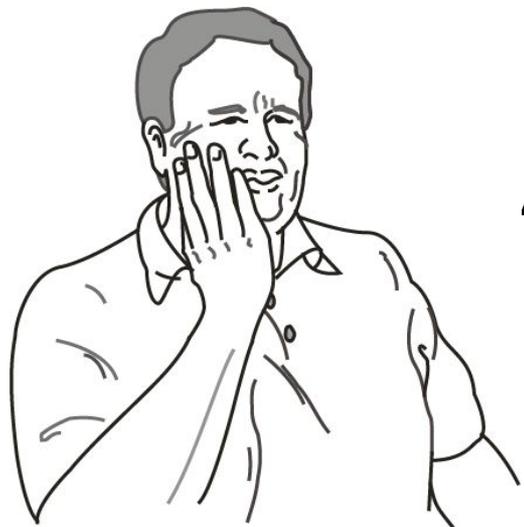


Быстрое наступление терапевтического эффекта при приеме Кетанова, в сравнении с Мелоксикамом, Диклофенаком, Лорноксикамом, Метамизолом.

2. А.Л.Верткин и соавт. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе / «CONSILIUM medicum» 2006/8/№2

3. Н.В. Загородний и соавт. Применение Мовалиса в оперативной ортопедии/ «Фарматека», 2008, №16, с. 1-4

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.)



использование анальгина (метамизола)  
ЗАПРЕЩЕНО

# 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

**КАКОЙ  
АНАЛЬГЕТИК  
БЕЗОПАСЕН И  
ЭФФЕКТИВЕН ?**

# Кетанов



Самый сильный из ненаркотических  
анальгетиков, с научно  
подтвержденной эффективностью и  
безопасностью

# КЕТАНОВ в Европе

Страны ЕС в 1993 году самостоятельно принимали решение о использовании Кеторолака.

Великобритания, Бельгия, Дания, Италия, Испания, Люксембург, Ирландия одобрили Кеторолак для использования.

Позже Кеторолак был одобрен в странах Восточной Европы

Кроме перечисленных европейских стран кеторолак активно применяется в США, Канаде, Австралии и в других странах Британского содружества

CLINICAL TOXICOLOGY, 32(3), 311 (1994)

## KETOROLAC IN EUROPE

European Union (EU) member states are split over the risk-benefit ratio of the postoperative pain killer ketorolac (Toradol). Germany, Greece, France, the Netherlands, and Portugal consider inadequate the interim restrictions on Toradol use that the EU Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) recommended last June. They also think that the product's risk-benefit ratio is unfavorable based on currently available data. Belgium, Denmark, Spain, Italy, Luxembourg, and the UK disagree and feel that the risk-benefit ratio remains favorable under restricted conditions of use. Ireland says that it cannot authorize the product until the results of a comparative study on efficacy and safety has been submitted and reviewed.

Up to 80 fatalities associated with ketorolac use prompted the Dutch authorities in February, 1993, to ask the CPMP for an opinion on the product's risk-benefit ratio in the light of safety updates from its maker Syntex. The company was given until Dec 1, 1993, to submit a final report of the epidemiological study (the Strom study) of hospital use of parenteral ketorolac versus morphine. Syntex provided additional results from the Strom study in January and had a hearing with the CPMP on March 15.

# КЕТАНОВ®



- Самый сильный ненаркотический анальгетик
- Эффективно купирует болевой синдром средней и сильной интенсивности
- Не вызывает зависимости
- Не требует предметно-количественного учета
- Относительно безопасен в рекомендуемых дозировках
- Доступен в виде 2 лекарственных форм - таблеток и инъекций, что позволяет, в зависимости от состояния больного, легко переходить с энтерального применения на парентеральное

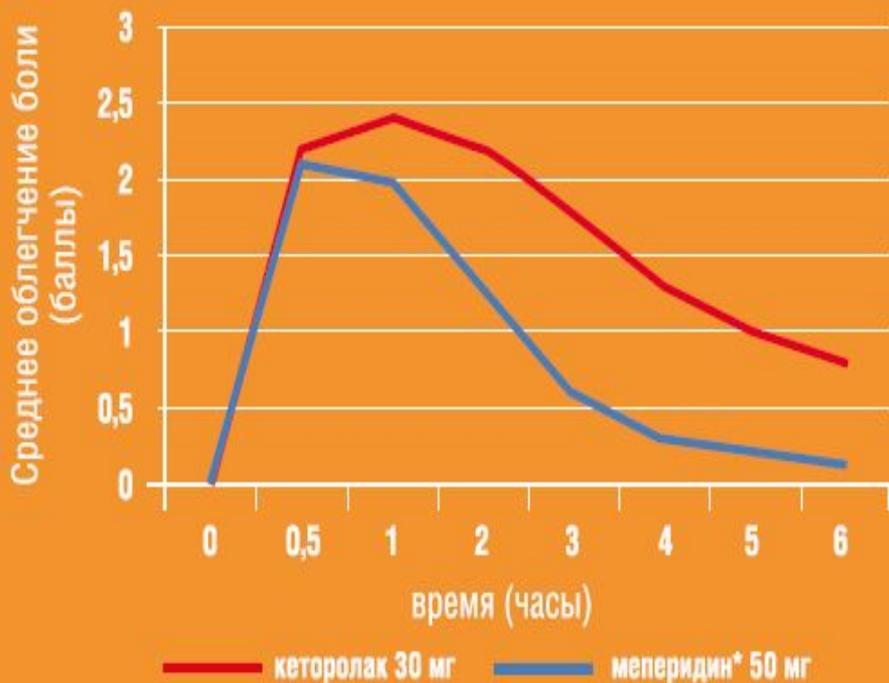
# КЕТАНОВ

(ФАРМАКОКИНЕТИКА)

- ⊙ Биодоступность 80 - 100%
- ⊙  $T_{max}$  per os 30 - 40 мин
- ⊙  $T_{1/2}$  4 - 6 часов
- ⊙ Приём пищи не оказывает влияния на степень абсорбции препарата

# Кетанов: эффективность

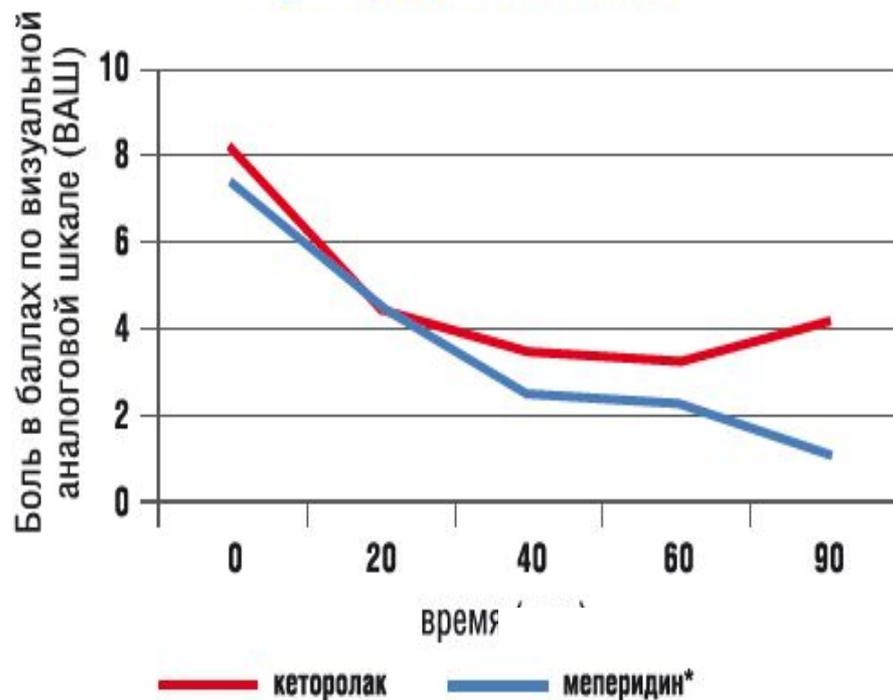
## Кривая среднего облегчения послеоперационной боли



Efficacy and safety of single doses of intramuscular ketorolac tromethamine compared with meperidine for postoperative pain. Stanski DR et al. *Pharmacotherapy*. 1990;10(6 ( Pt 2)):40S-44S.

\* Меперидин – наркотический анальгетик, по свойствам и дозировкам аналогичный препарату промедол.

## Выраженность боли в баллах по шкале ВАШ при почечной колике



Gregory Luke Larkin et al., Efficacy of ketorolac tromethamine vs. meperidine\* in the ED treatment of acute renal colic.

*American journal of emergency medicine*, Vol. 17, Num. 1, Jan 1999

# Кетанов

## КЕТАНОВ в инъекциях

Каждая ампула объемом 1 мл содержит:

кеторолака трометамин.....	30 мг
хлорид натрия.....	4,35 мг
алкоголь.....	10% в/об
стерильной воды для инъекций q.s.....	1 мл

...«другие»  
препараты

Раствор для инъекций в ампулах по 2 мл:

Активное вещество: кетопрофен - 100 мг.

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль, этанол, бензиловый спирт, натрия гидроокись, вода для инъекции.

**Кеторолака трометамин 30 мг/мл**  
**Раствор для внутримышечного введения 1мл**

1 мл раствора содержит:

Кеторолака трометамин USP	30,000 мг
Спирт (абсолютный спирт) USP	0,115 мл
Натрия хлорид USP	4,350 мг
Динатрия эдетат BP	1,000 мг
Октоксинол NF	0,070 мг
Натрия гидроксид BP	0,725 мг
Пропиленгликоль BP	400,000 мг
Вода для инъекций BP	до 1,000 мг

Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре до 25°C.

# КЕТАНОВ® - АМПУЛЫ НЕ СОДЕРЖАТ ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЯ

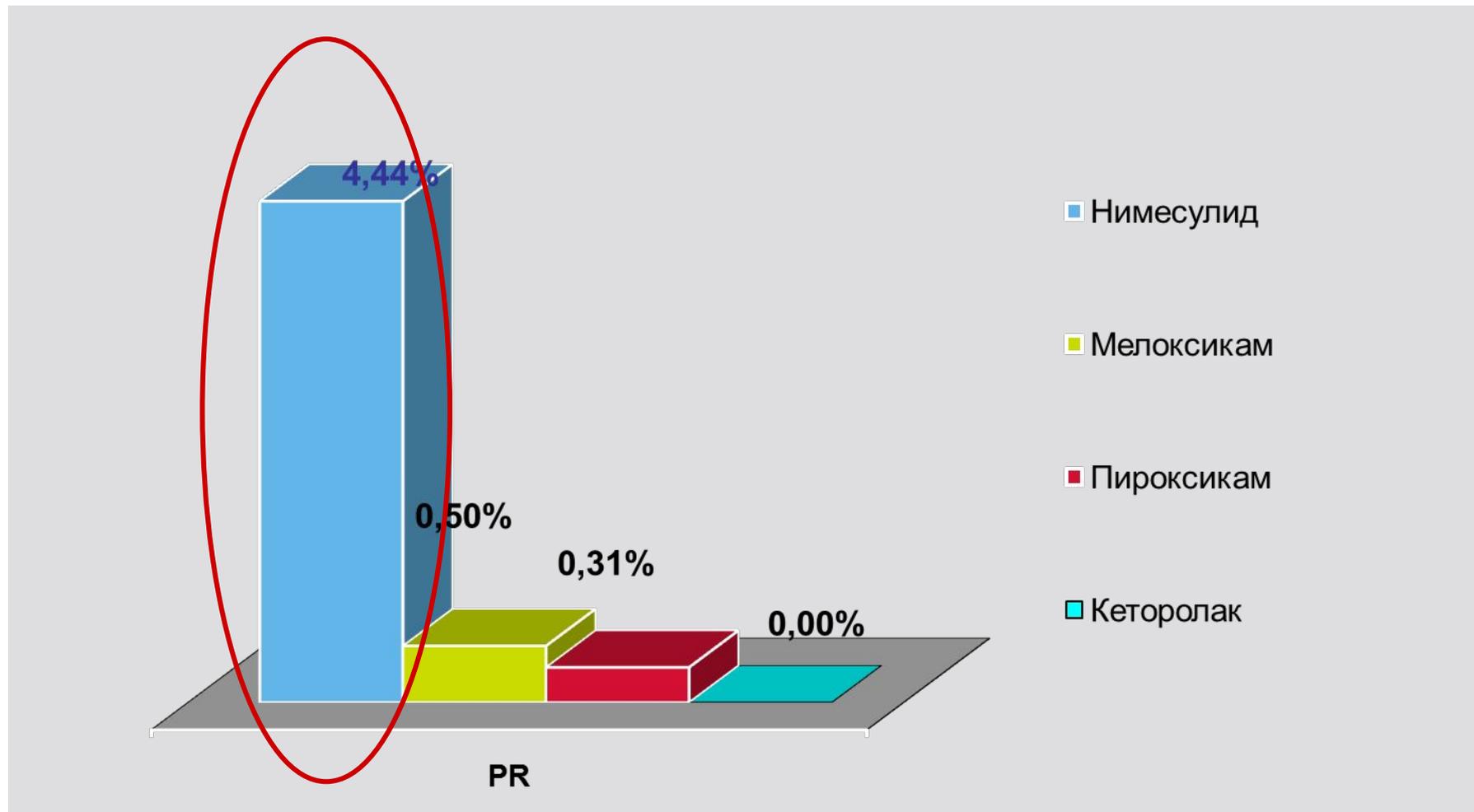
- Острый некроз почечных канальцев на фоне введения пропиленгликоля<sup>1</sup>
- Нефротоксичность, ассоциированная с пропиленгликолем<sup>2,3</sup>
- Токсичность пропиленгликоля при терапии короткими курсами<sup>4,5</sup>
- Оригинальный препарат - Торадол (Ф. Хоффманн-Ля Рош), как и Кетанов®, не содержит пропиленгликоль

The solutions contain 10% (w/v) alcohol, USP, and 6.68 mg, 4.35 mg, 8.70 mg, and 43.5 mg respectively, of sodium chloride in sterile water. The pH range is 6.9 to 7.9 and

- Наличие пропиленгликоля ограничивает внутривенное применение кеторолака

<sup>1</sup>Pharmacotherapy, 2003, «Acute tubular necrosis associated with propylene glycol from concomitant administration of intravenous lorazepam and trimethoprim-sulfamethoxazole», Hayman M.; <sup>2</sup>Pharmacotherapy, 2003, «Propylene glycol-associated renal toxicity from lorazepam infusion», Yaucher NE.; <sup>3</sup>Anesth Analg. 2002, «Propylene glycol toxicity associated with lorazepam infusion in a patient receiving continuous veno-venous hemofiltration with dialysis», Al-Khafaji AH.; <sup>4</sup>Pharmacotherapy, 2001, «Short-term lorazepam infusion and concern for propylene glycol toxicity: case report and review», Cowley MJ.; <sup>5</sup>Pediatrics Vol. 79 No. 4 April 1987, pp. 622-625 «Propylene Glycol: Increased Incidence of Seizures in Low Birth Weight Infants», Chaitin G, Macdonald et al.

# Частота спонтанных сообщений о поражении печени на фоне приема НПВП и ЦОГ<sub>2</sub> ингибиторов (ЕМЕА, FDA)



\* Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Global Epidemiology, Safety and Risk Assessment, Pfizer Worldwide Development, Pl. Xavier Cugat 2, D-08174 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain.

# Гепатотоксичность

- Нимесулид не регистрировался в ряде стран, а в некоторых странах был 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.

# РЯД СЕЛЕКТИВНЫХ НПВС

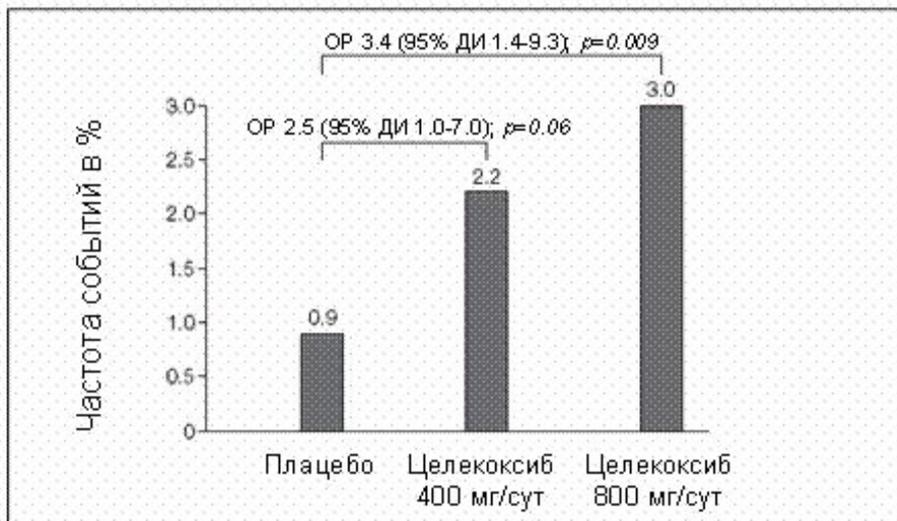
## ЗАПРЕЩЕНЫ ИЗ-ЗА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ССС:

РОФЕКОКСИБ (VIOXX) 2004

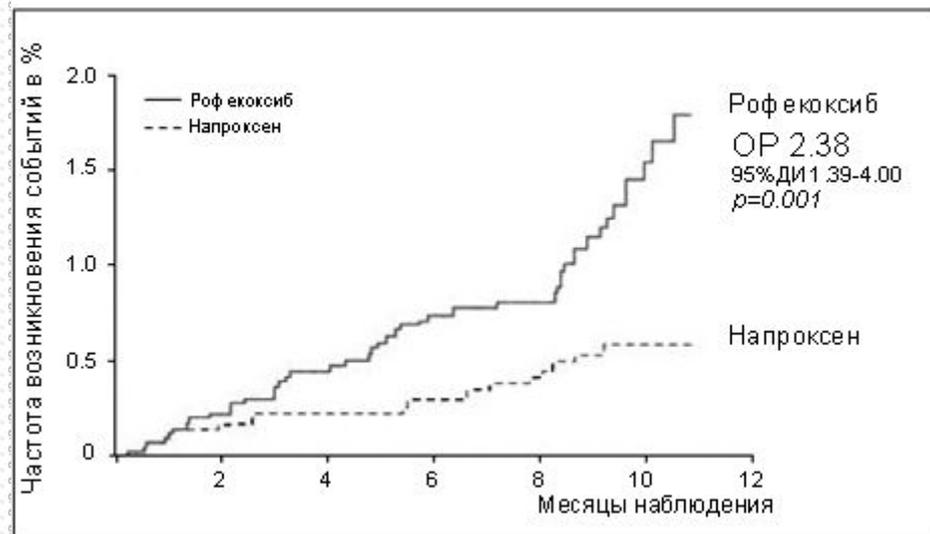
ВАЛЬДЕКОКСИБ (VEXTRA) 2005

### УВЕЛИЧЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНОСОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ (НЕТ ЗНАЧИМОГО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА)

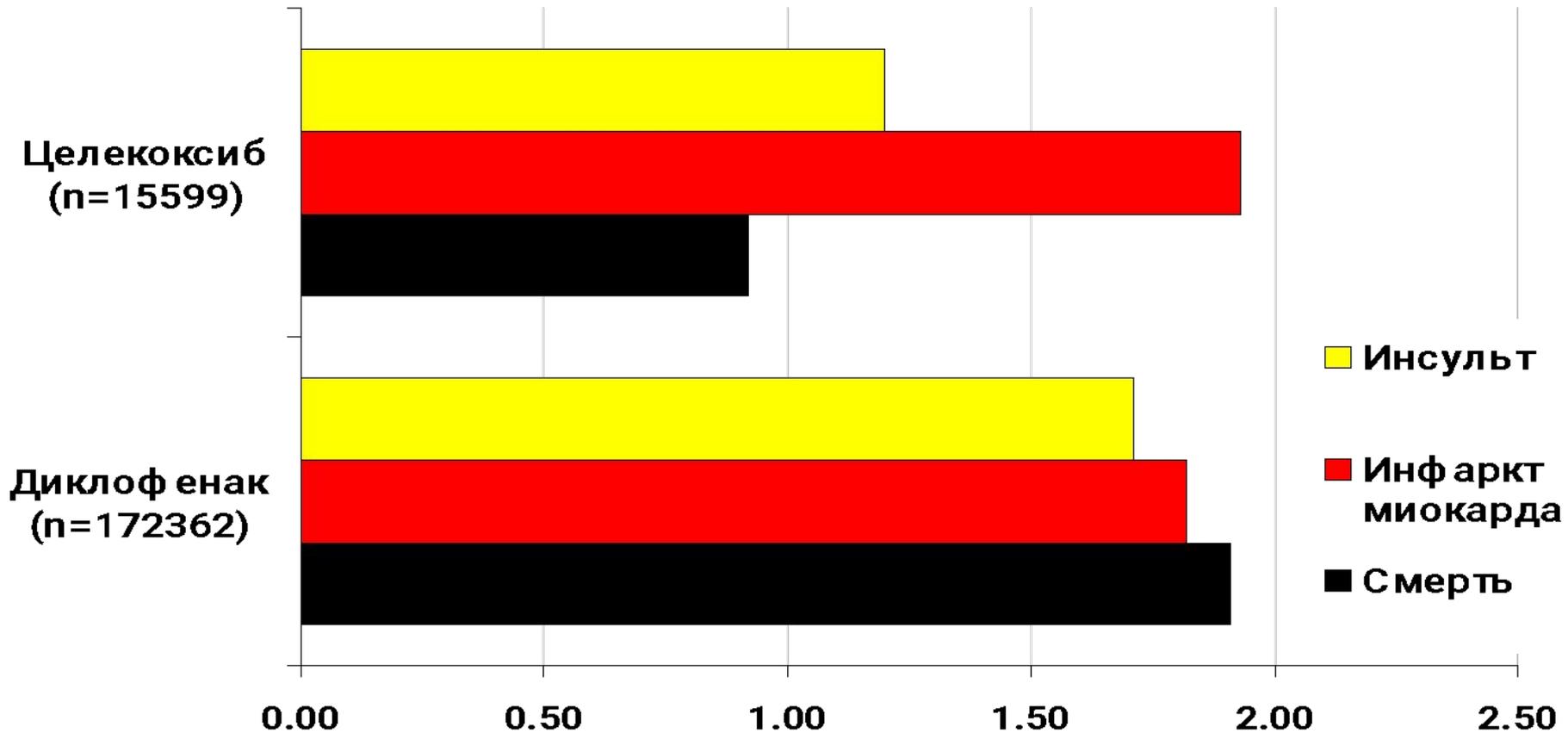
Частота событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) в испытании “Предупреждение аденомы целекоксибом” (APC)



Время до возникновения сердечно-сосудистых событий в испытании VIGOR



# НПВП и относительный кардиоваскулярный риск (Дания)



# КЕТАНОВ® : безопасность

- При применении кеторолака в рекомендованных дозах в послеоперационном периоде частота побочных эффектов не превышает таковую у «эталонов безопасности НПВС» - диклофенака и кетопрофена
  - Безопасность установлена в ходе проспективного рандомизированного мультицентрового исследования с участием 11245 пациентов

*Forrest JB et al, Br J Anaesth 2002 Feb;88(2):227-33*

**При кратковременном приеме эффект от препарата важнее риска возможного побочного действия**

# НПВС: безопасность

	Плацебо	Кеторолак	Кетопрофен	Диклофенак
Желудочно-кишечное кровотечение	0,10%	0,00%	0,10%	0,10%
Острая почечная недостаточность	0,10%	0,05%	0,10%	0,20%
Аллергические реакции	0,10%	0,09%	0,10%	0,10%
Хирургические кровотечения	1,00%	1,08%	0,60%	1,40%

■ Желудочно-кишечное кровотечение  
■ Аллергические реакции



- При применении кеторолака в рекомендованных дозах в послеоперационном периоде частота побочных эффектов не превышает таковую у диклофенака и кетопрофена, считающимися относительно безопасными

Безопасность установлена в ходе проспективного рандомизированного мультицентрового исследования с участием 11245 пациентов  
Forrest JB et al, Br J Anaesth 2002 Feb;88(2):227-33

# 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)

# Брустан – против боли и

Брустан – эффективный препарат для избавления от боли с выраженным воспалением.

- ✓ Обладает выраженным противовоспалительным действием
- ✓ Идеален для устранения болевого синдрома средней и малой интенсивности
- ✓ Обладает высокой эффективностью и безопасностью

по 1 таблетке  
3-4 раза  
в день



# БРУСТАН

## ИДЕАЛЬНАЯ ПАРА

**ПАРАЦЕТАМОЛ<sup>®</sup> (325 мг)**  
Анальгетическое  
Жаропонижающее  
действие

**ИБУПРОФЕН<sup>®</sup> (400 мг)**  
Противовоспалительное  
Анальгетическое  
Жаропонижающее  
действие



# 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.

# Предупреждения

- ✓ НПВС должны с осторожностью назначаться больным БА, а также лицам, у которых ранее выявлялись нежелательные реакции при приеме любых других НПВС.

---

- ✓ Для больных гипертензией или ХСН 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.

# НПВП-гастропатии

- \* язвенная болезнь продолжительно леченных НПВС - от 16 до 30%,
- \* эрозии в слизистой оболочке верхнего отдела пищеварительного тракта или подслизистых петехий - у около 70% больных,
- \* наиболее характерным с клинической точки зрения симптомом гастропатии, после применения НПВС, является специфическая локализация изменений в области антрума, а также безболезненное ее течение.

# Взаимодействия НПВП

- ослабляют эффект антигипертензивных препаратов, аминогликозидов, дигоксина, диуретиков (наиболее опасной является комбинация индометацина с триамтереном)
  - усиливают действие пероральных гипогликемических средств, непрямых антикоагулянтов
- 
- ✓ алюминийсодержащие антациды ослабляют всасывание НПВС в ЖКТ
  - ✓ противовоспалительное действие усиливают ГКС, препараты золота

# Синдром Рея

**!** Острые вирусные инфекции у детей до 15 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 %



**Не существует одного какого-либо самого лучшего НПВС.**

---

**Для каждого больного надо подбирать тот препарат, который будет наиболее эффективным и будет им лучше всего переноситься.**

---

**Этот препарат не рекомендуется менять до тех пор, пока он проявляет свое действие, и пока нет побочных явлений.**