



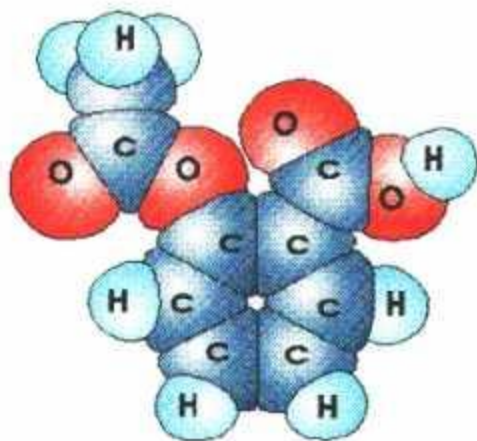
Слайд-лекция

Нестероидные
противовоспалительные средства
(НПВС)

Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

1. Салицилаты



- а) ацетилированные:
 - - **ацетилсалициловая кислота (АСК) - (аспирин);**
 - - лизинмоноацетилсалицилат (аспизол, ласпал);
- б) неацетилированные:
 - - салицилат натрия;
 - - холинсалицилат (сахол);
 - - салициламид;
 - - долобид (дифлунизал);
 - - дисалцид;
 - - трилисат.

Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

○ 2. *Пиразолидины*

- - азапропазон (реймокс);
- - клофезон;
- - **фенилбутазон (бутадион);**
- - оксифенилбутазон.



Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- ***3. Производные индолуксусной кислоты***

- - **индометацин (метиндол);**
- - сулиндак (клинорил);
- - этодалак (лодин);



Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- **4. Производные фенилуксусной кислоты**

- - **диклофенак натрия (ортофен, вольтарен);**
- - **диклофенак калия (вольтарен – рапид);**
- - **фентиазак (донорест);**
- - **лоназалак кальция (ирритен).**



Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

○ 5. Оксикамы



- - **пироксикам (роксикам);**
- - **теноксикам (теноктин);**
- - **мелоксикам (мовалис);**
- - **лорноксикам (ксефокам).**

Классификация

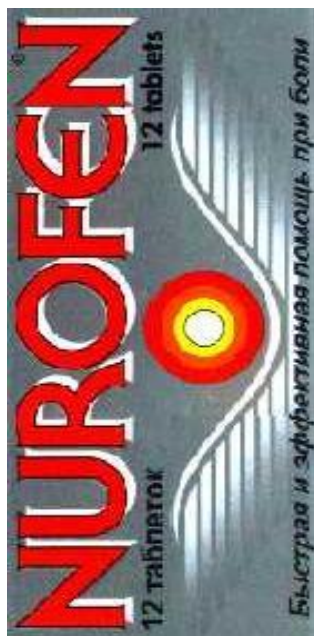
1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- *6. Алканоны*
- - **набуметон (релифекс).**

Классификация

1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

○ 7. Производные пропионовой кислоты



- - ибупрофен (бруфен, нурофен, солпафлекс);
- - напроксен (напросин);
- - натриевая соль напроксена (апранакс);
- - кетопрофен (кнавон, профенид, орувель);
- - флурбипрофен (флугалин);
- - фенопрофен (фенопрон);
- - фенбуфен (ледерлен);
- - тиапрофеновая кислота (сургам).

Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

- *Производные антраниловой кислоты (фенаматы)*



- - **мефенамовая кислота (помстал);**
- - меклофенамовая кислота (мекломет);
- - **нифлумовая кислота (доналгин, нифлурил);**
- - морнифлумат (нифлурил);
- - толфенамовая кислота (клотам).

Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

- *Пиразолоны*
 - - **метамизол (анальгин);**
 - - **аминофеназон (амидопирин);**
 - - **пропифеназон.**

Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

- *Производные парааминофенола*
 - - фенацетин;
 - - **парацетамол.**

Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

- *Производные гетероарилуксусной кислоты*
- **кеторолак;**
- - толметин (толектин).



Классификация

2 группа - НПВС со противовоспалительной активностью

- *Разные*



- - проквуазон (биаризон);
- - бензидамин (тантум);
- - **нимесулид (месулид);**

Новейшие ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы)

- целебрекс (целекоксиб),
- виокс (рофекоксиб),
- бекстра (валдекоксиб)
- Династат (Парекоксиб натрия) для инъекций



DYNASTAT Ltd.

OBRAZETS Vizitki

General Director

Классификация НПВС

- 1. Короткого действия ($T_{1/2} = 2-8$ часов):
 - - ибупрофен; - кетопрофен;

 - - индометацин; - фенпрофен;
 - - вольтарен; - фенаматы.
 - - толметин;
- 2. Средней продолжительности действия ($T_{1/2} = 10-20$ часов):
 - - напроксен;
 - - сулиндак;
 - - дифлюнизал.
- 3. Длительного действия ($T_{1/2} = 24$ и более часов):
 - - оксикамы;
 - - фенилбутазон.

Фармакодинамика (общие черты)

1. Неспецифичность противовоспалительного эффекта.
2. Сочетание болеутоляющего действия, противовоспалительного, и жаропонижающего.
3. Относительно хорошая переносимость.
4. Тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов.
5. Связывание с альбуминами сыворотки

Общая схема биосинтеза простагландинов

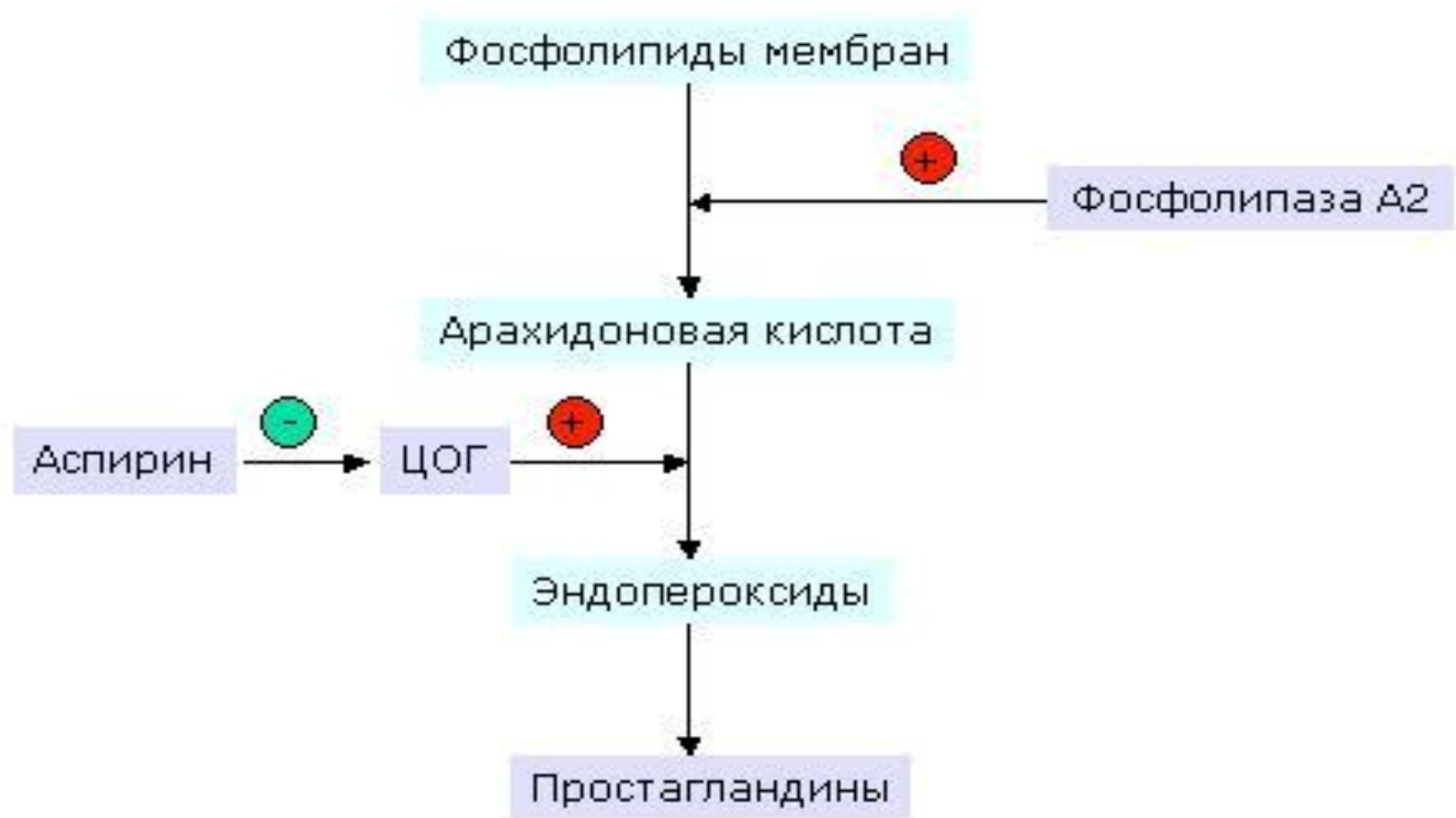


Рис.1 Общая схема биосинтеза простагландинов

Изоферменты ЦОГ

Первый изофермент - ЦОГ-1 - контролирует выработку ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток.

Второй изофермент - ЦОГ-2 - участвует в синтезе ПГ при воспалении.

ЦОГ - 2

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

В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции - ингибированием ЦОГ-1.

Нежелательные реакции ЖКТ 1.

В настоящее время выделен специфический синдром - НПВС-гастродуоденопатия

- Повреждения ЖКТ чаще встречаются у женщин.
- Иногда они протекают бессимптомно и первым признаком является кровотечение.

Нежелательные реакции ЖКТ 2.

Главной причиной повреждающего действия НПВС на ЖКТ является ингибирование синтеза ПГ и простаглицлина. Это приводит к:

- нарушениям в микроциркуляции,
- снижается pH;
- нарушается процесс образования защитных мукополисахардов;
- снижается репаративная способность слизистой;
- уменьшается устойчивость к кислотной агрессии;

○ Механизм повреждения слизистой обшолочки желудка (СОЖ) включает и местное действие высоких доз АСК.

- Одной из причин может быть снижение разности трансмукозного потенциала в желудке.
- НПВС поражают гидрофобный слой на поверхности СОЖ.
- Определенную роль играет изменение ПОЛ;
- Уменьшается синтез лейкотриенов, что приводит к уменьшению количества слизи.

Основные факторы риска развития НПВС-гастропатии

- **возраст старше 65 лет,**
- **курение,**
- **злоупотребление алкоголем,**
- **наличие в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта,**
- **сопутствующий приём глюкокортикоидов,**
- **иммуносупрессантов,**
- **антикоагулянтов,**
- **длительная терапия НПВС,**
- **приём больших доз или одновременный приём двух или более препаратов этой группы.**

Рациональная тактика применения НПВС

Снижение дозы (использование минимальных эффективных доз)

переход на парентеральное, ректальное или местное введение

Применение селективных ЦОГ-2 ингибиторов (мелоксикам, набуметон, целебрекс (целекоксиб), виокс (рофекоксиб), бекстра (валдекоксиб))

Использование антагонистов простогландиновых рецепторов (в стадии разработки)

НИТРОФЕНАК (диклофенак обогащенный NO).

Нежелательные реакции (почки)

I. Путём блокады синтеза ПГ-Е2 и простаглицлинов в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока.

- Это ведёт к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объёма диуреза. В результате могут происходить нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отёки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления.

Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают **индометацин** и **фенилбутазон**, **бутадион**, **АСК**.

II. НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая **интерстициальный нефрит** (так называемая **"анальгетическая нефропатия"**). Наиболее опасным и в этом отношении являются **фенацетин**, **бутадион**, **анальгин**, **индометацин**, **ибупрофен**.

Нежелательные реакции Гемотоксичность

Развитие гипохромной микроцитарной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении производные пиразолона, индометацина и АСК. Отмена препарата приводит к нормализации гемограммы в течение 1-2 недель.

Осложнения, связанные с угнетением кроветворения в костном мозге (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения). Высокая степень риска развития этих осложнений связана с приемом **анальгина**, единичные случаи описаны при приеме фенилбутазона и индометацина.

Нежелательные реакции (Коагулопатия)

НПВС тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счёт торможения образования протромбина в печени. В результате могут развиваться кровотечения, чаще из желудочно-кишечного тракта.

Нежелательные реакции (Гепатотоксичность)

НПВС — проявляют ~~гепатотоксическое~~ действие, которое развивается по иммуноаллергическому, токсическому или смешанному механизму.

Для иммуноаллергических гепатитов характерны развитие в начале приёма (производных пиразолона) и отсутствие связи между дозой и тяжестью клинической симптоматики.

- Токсический гепатит развивается на фоне длительного приема (несколько месяцев) и, как правило, проявляется желтухой.
- Более часто эти осложнения развиваются при использовании **фенилбутазона, сулиндака и диклофенака натрия**; крайне редко - при лечении толметином, меклофенамовой и мефенамовой кислотами.

Нежелательные реакции (Нейросенсорная сфера)

Чаще отмечаются при использовании НПВС, хорошо проникающих через ГЭБ (в 1-6%, а при использовании индометацина - до 10% случаев). В основном они проявляются **головокружением, головными болями, чувством утомления и расстройствами сна.**

- Для индометацина характерно развитие **ретинопатии и кератопатии** (отложение препарата в сетчатке и роговице).
- Длительный прием ибупрофена может привести к развитию **неврита зрительного нерва.**
- Нарушения психики могут проявляться в виде галлюцинаций, спутанности сознания (до 1,5-4% случаев на фоне приема индометацина), что связано с высокой степенью проникновения препарата в ЦНС.
- Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приёме АСК, индометацина, ибупрофена и препаратов группы пиразолона.