

Противовоспалительные средства

Тюменский медицинский университет
Кафедра клинической фармакологии
Л.А. Мухоморова

Основные группы средств, применяемых в стоматологии

- Нестероидные ПВ
- Глюкокортикостероиды

Ненаркотические 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 Бойль выделил из коры ивы кристаллическое вещество
- 1877 г. – Герман Сиг – сапонины из коры ивы

НПВС широко применяются для устранения воспаления и боли



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

• 20% людей старше ≥ 65 лет регулярно
принимают НПВП

- Рост применения НПВП связан с:
 - увеличением количества безрецептурных препаратов
 - применением АСГП
 - профилактикой тромбозов
 - взрослением населения планеты

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 воспаление ЦОГ-1

- ЦОГ-1 – развитие

- ЦОГ-2 – п/воспалительное, каротеноидное, антиагреггационное 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 ревматоидного заболевания суставов
- РА,
- остеопороз,
- 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. Анальгетическая эффективность (в сравнении с парацетамолом):
кеторолак = лорноксикам > диклофенак = метамизол
> ибупрофен = нимесулид > парацетамол > АСК

2. Противовоспалительный эффект (к 2-3 суткам терапии):

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

3. Антиагрегационная активность (в сравнении с АСК):
АСК = клопидогрел > тиклопидин > ибупрофен > диклофенак > метамизол > нимесулид > кеторолак > лорноксикам > мелоксикам > парацетамол

К фармакодинамике НПВС

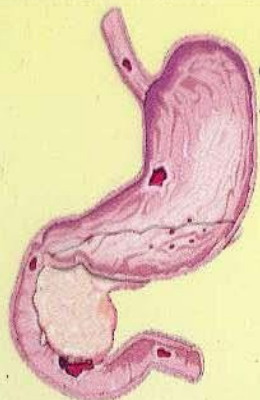
Индивидуальную эффективность

- Вывод – 1/2 от первоначальной дозы
 - Стандартный прием не превышает 1200 мг
 - Как правило не сочетать между собой
 - Подбор рационального времени введения
 - Оценка эффективности – после 2 недель
- Контроль побочных эффектов

- **Уверенности и
Яды - это
одно и то же,
• **ВСЕ ЗАВИСИТ ОТ
УМ****

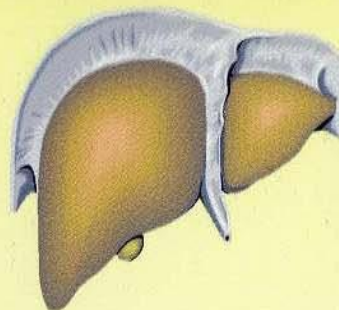


Побочные эффекты НПВП



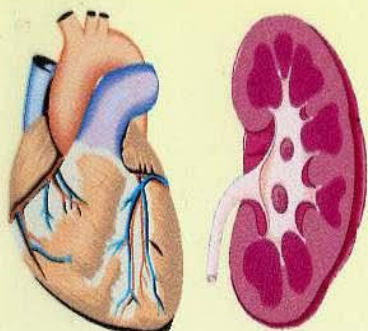
Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток

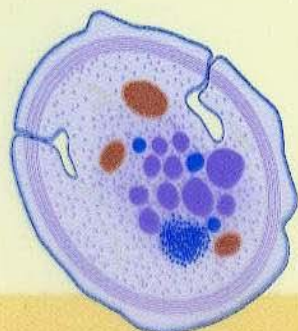


Кардио-ренальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки

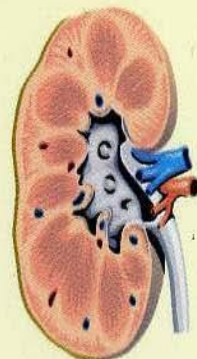
Почечные

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



Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения



Риск повреждения ЖКТ при приеме неселективных НПВС

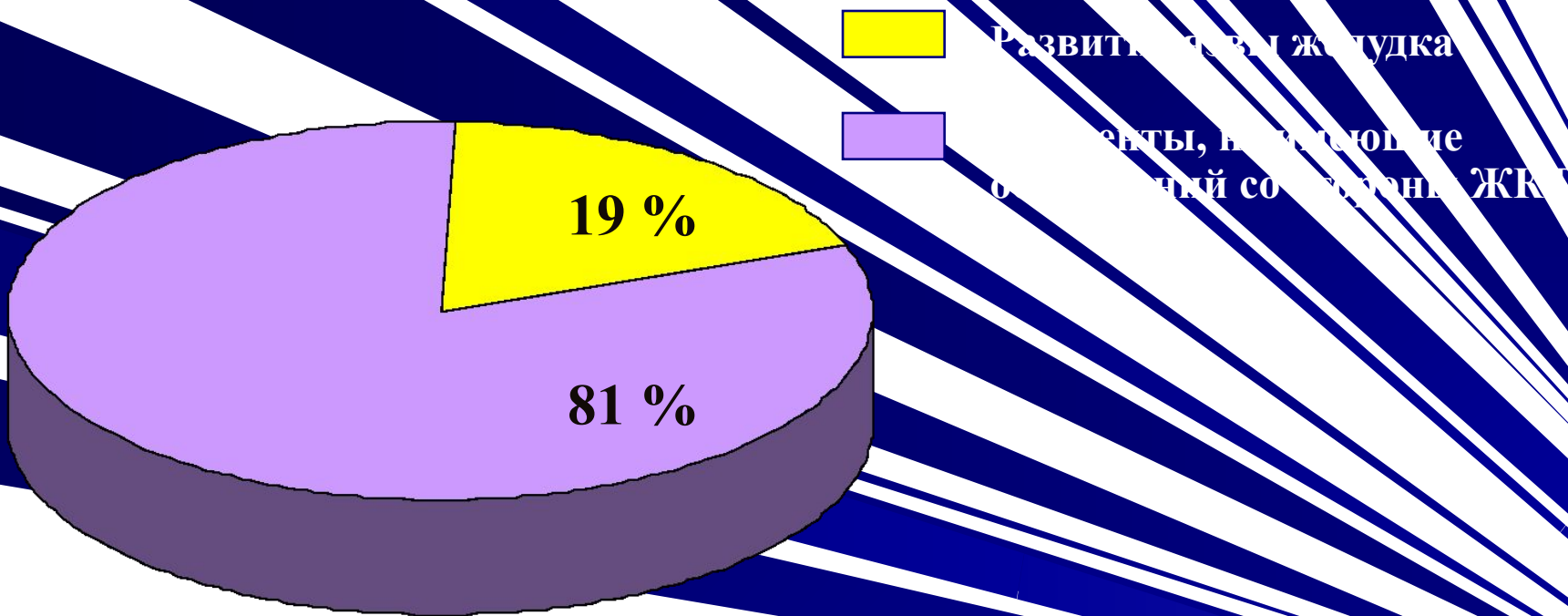
– 5 пациентов развивается энтероциническая язва

– 1 из 70 пациентов развивается клиническая язва

– 1 из 150 пациентов развивается желудочно-кишечное кровотечение

– 1 из 1000 пациентов развивается желудочно-кишечное кровотечение

Неселективные НПВП могут вызывать язву желудка уже через 1 неделю применения



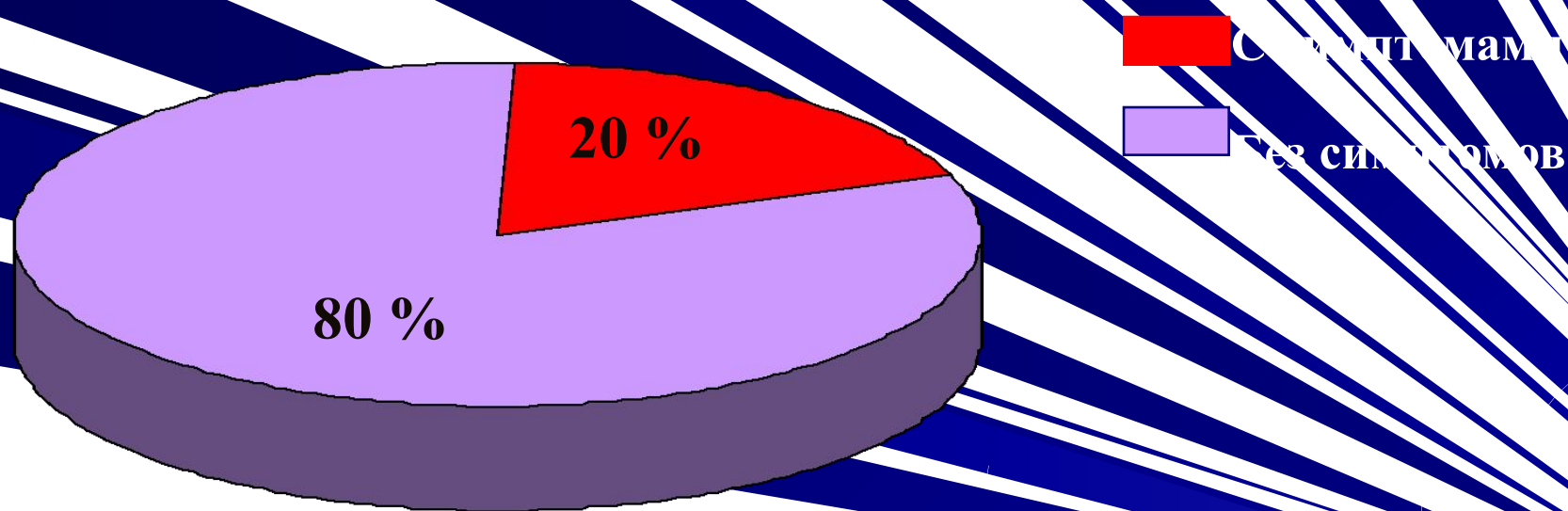
У 10% пациентов

(полностью)

приема традиционных НПВП в сочетании с

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 + ИПП

Риск артериальной гипертензии и НПВП

- Кетопрофен 37
- Ибупрофен 15, 19
- Напроксен 2, 9
- Пироксикам 2, 34
- Индометацин 2, 15

Gurwitz, JAMA, 1994, 272:781-786

Синдром гипертензии при приеме НПВП

ИАПФ, а/кальциевых престагатов

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 догредь) + АТТ

или

Селективные НПВС +

АТТ

НПВС-индуцированная гепатотоксичность

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

Безопасность НПВС

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

Средств выбора – парацетамол и во все сроки беременности

«Шкала безопасности» НПВС

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



Кеторолак



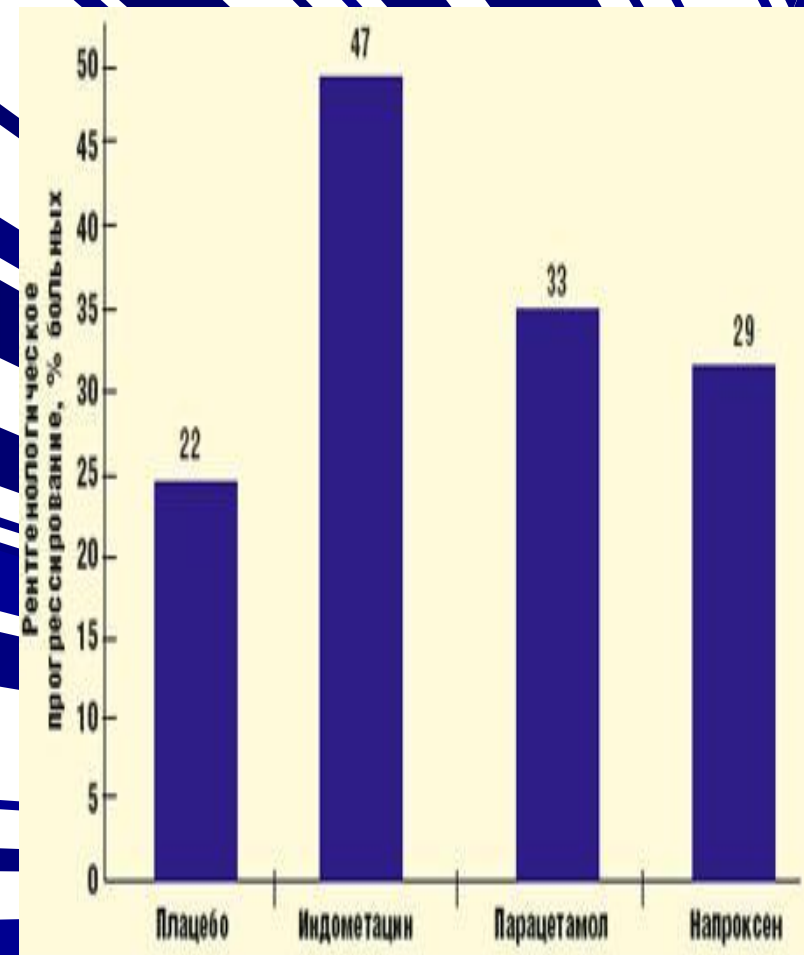
- Максимальная анальгетическая эффективность
- Максимальная токсичность при пероральном приеме
- Выраженная нефротоксичность
- **НО!** при кратковременном приеме риск КМ не выше чем у других НПВС (Е.Л.Насонов, И.В.Насонова, 2008)
- Длительность терапии – не более 5 дней в случае

НО! не применять при беременности, лактации, язвенной болезни, ОНН, почечной недостаточности, заболеваниях ЖКТ (п/операционных, ж/кишечных)



Индометацин

- ШВЛ, длительность.
- эффект - 47%
- тахикардия
- токсичности (55-50%)
- Хондротоксическое
- острую 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 - 39,2

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 побочных эффектов.
- Периферический механизм блокада ЦГ
- Центральные механизмы
- Блокада синтеза ЦГ в ЦНС
- Антиагрегационные свойства в периферических центрах
- Блокада синтеза ЦГ в ЦНС
- Антиагрегационные свойства в периферических центрах
- Блокада синтеза ЦГ в ЦНС
- Антиагрегационные свойства в периферических центрах

Кетопрофен



- Противовоспалительный эффект
- Жаропонижающий
- Быстрый (15-20 минут после приема 1 таблетки форте)
- Сбалансированный эффект в отношении



АСК-1

- Высокая токсичность при попадании в И, П
- Кровоточивость >> другие препараты
- Провокация БДС. АСК нежелательна при непереносимости пенициллинов

- Ототоксичность

Геморрагическая сыпь

Гипертермия, гипотензия, тахикардия, гипоксия,

гипертония, гиперкалиемия, гиперкреатининемия

Геморрагический синдром (десмурек)

АСК-2

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

- Решение Фарм. Гос. Комитета РФ от 25.11.99
внести в инструкцию по применению
доксициклина следующие
инструкции 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, парапроксену,
напроксену, диклофенаку

Ушкатулова, 2009

Хондротективное действие



ИТС

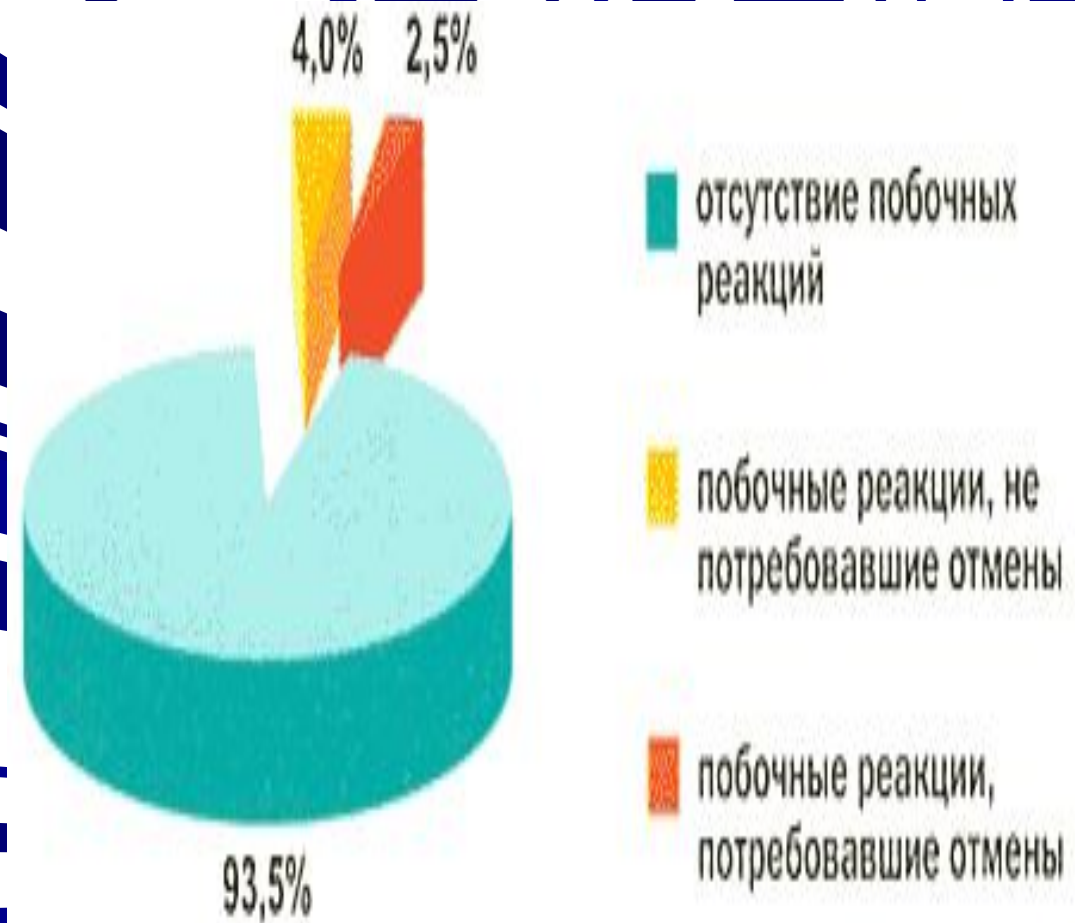
Свобода движений

**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 вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ, печени и почек в 10 раз по сравнению с нестероидными противовоспалительными ДПГ.

A photograph of a person in a green shirt and dark pants running on a sandy beach under a blue sky with some clouds.

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

Нимесулид

• По эффективности ПЭ со сравнением с НПВС, паритет

Cattalini et al., 2003; Crippa et al., 2003; D'Amico J. et al. 1997

• Антиагрегационное действие при АС на фоне приема других НПВС, в том числе АС

Vanheule et al., 2006, Gennarelli et al., 1997, Gennarelli et al., 2002

• По гепатотоксичности 4 место (с учетом АС)

Traversa B. et al., 2003, А.Е. Каратеев и др., 2007

• По безопасности в пожилом возрасте, по сравнению с другими НПВС

1

Нимесулид

- Не зарегистрирован в странах, старше 40 лет
- Разрешен менее чем в 40 странах, у Д – 2
- Бразилия – Д с 3-х лет, Россия – с 2-х лет
- Применение: у Д – только при

ПЕРВЫЙ СЛУЖЕБНЫЙ

В УЧРЕЖДЕНИИ ЗДРАВ

Коксифы

- Целестестиб, эторикоксиф, фексфенкоксиф, Ральдекоксиф
- Макс 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 моррагии

- Метаболизм (у взрослых) – 3 пути

- 60% - конъюгация, 35% - сульфирование

- в печени ферментами Р-450 гепато- и

ЦГЛ-3 – ТОКСИЧНОСТЬ

при СД – 7,5-10 г (интервал 4-6 ч)

Метамизол – ненаркотический анальгетик

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

- НО!

- Анафилактический шок

- Гепатит, альбесидит

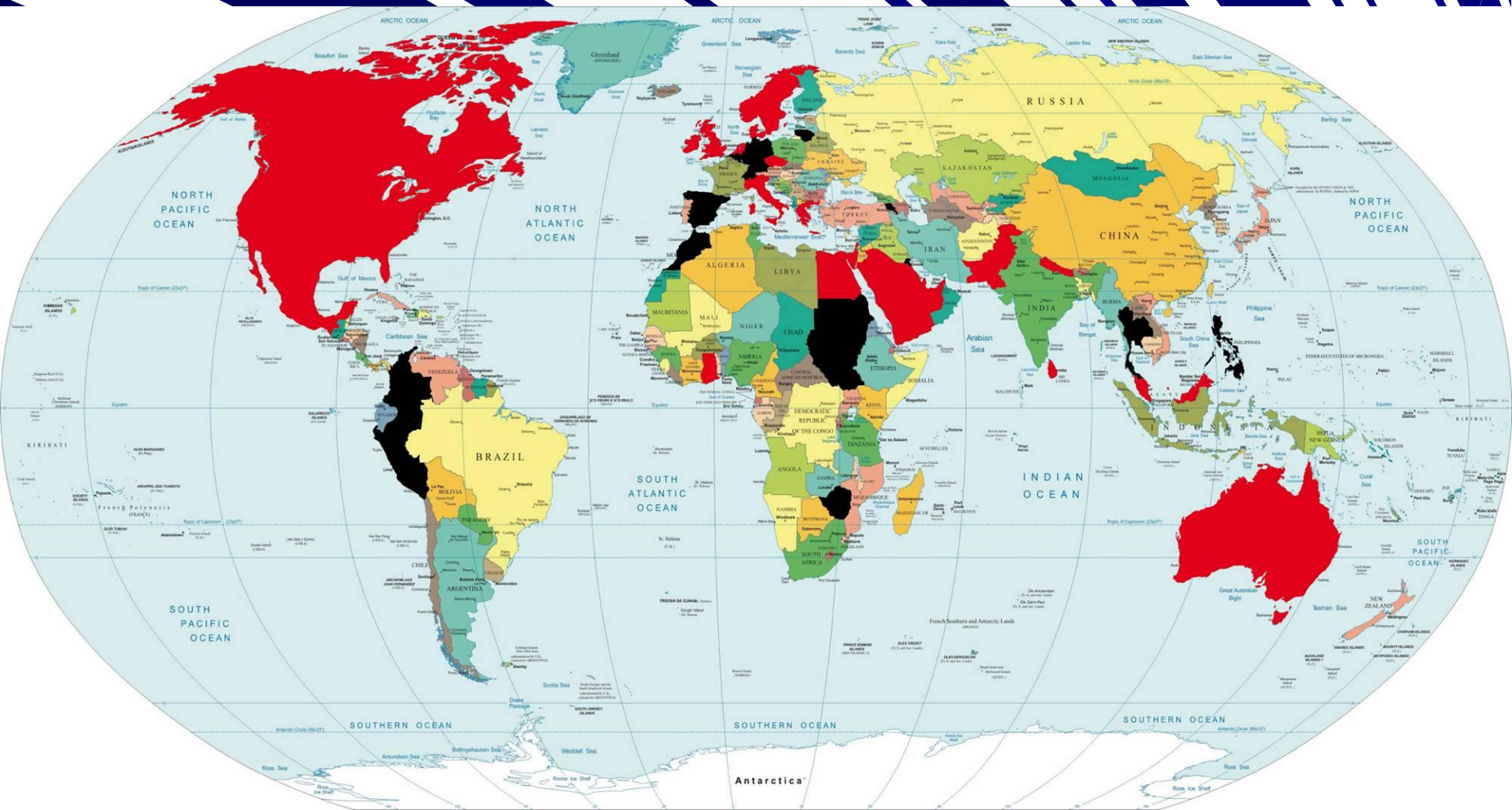
- Не рекомендуется к детальному исследованию

- Противопоказан при беременности

- Не рекомендуется при приеме с антикоагулянтами

- Канцерогенное

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 показаниям
- Метамизол и его препараты разрешены в России и некоторых развивающихся странах

изготавливается на 32

Заводы

Метамизол

Републике Фармацевтског завода ЗФБГ 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 (↑) АΔГ-регуляции синтеза ЦП, белков триглицеридов
- А/эксудативное действие
- А/пролиферативное действие
- А/депрессивный эффект

ГКС

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

Могут быть полезными многим
(пациентам),

Много глюкокортикоидов, как в бутылке
вины, не 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
- Пульс-терапия > 50

Нежелательные эффекты ГКС-1

- Психика: эйфория, бессоня, галлюцинации, депрессия, нарушение памяти, нарушение ритма сна, нарушение аппетита, нарушение менструального цикла
- Минеральный обмен: задержка Na^+ , H_2O
 - потеря K^+
- Белковый обмен
 - а) >катаболизм миокарда (триаминесцентин)
 - дистрофия, эрозия, язвы
 - индукция ферментов печени
 - снижение иммунитета, развитие инфекций («суперинфекция»)
 - остеопороз
- Кровь: лимфо-эозиноцитоз, нейтрофилия
 - эритро-, тромбоцитоз

Нежелательные эффекты ГКС-2

- Липидный обмен: гиперлипидемия (дислипидемия, кущинский синдром)
- Углеводный обмен: гипергликемия
- Зрение: глаукома, катаракта, ретинопатия
- Другое: гипертония, панкреатит, импотенция

• Синдром отмены: 3-7 дн. (до 5 мг) не

• Синдром отмены: 3-7 дн. (до 5 мг) не

Клиника «синдрома отмены» ГКС (недостаточность надпочечников)

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

**«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 органа или ткани

Боль

Боль может стать
самостоятельной
болезнью.

ХБ – не выполняется
важных функций.



Ступенчатая схема лечения ХБ

Мощный оптимизатор

Нейроототический
анализатор или
НПВС

III степень

Средний оптимизатор +
Нейроототический
анализатор или
НПВС

II степень

Нейроототический

НПВС

I степень

(ВОЗ, 2001) 1997

Бољ

• Аналгетики долготрајног дејства:

- Перорално (по возможности)

- По врелици, НН по потреби

- Поступно

- Не можемо почети с

интравенском анестезијом или

интубацијом

(ВОЗ, 1996)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ

Болевые рецепторы

— Механизм возникновения боли

- Периферические нервы и ганглии
- Спинальных корешках

— проведение боли

• СМ

— Модуляция боли

— Спинальные болевые рефлексы

— Механизмы боли

— Серотонин и мигрень

— Гипоталамус таламус кора)

— Когнитивные, эмоциональные,

— Функции на боль

НПВС

Местные
анестетики

Физиотерапия
массаж

Интравенные
опиоиды

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 НЗ.

• Сильно ингибируют дыхание
• Сильно снижают АД
• Сильно снижают температуру

Типы опиоидных рецепторов

μ - (анальгезия, анастетический эффект)

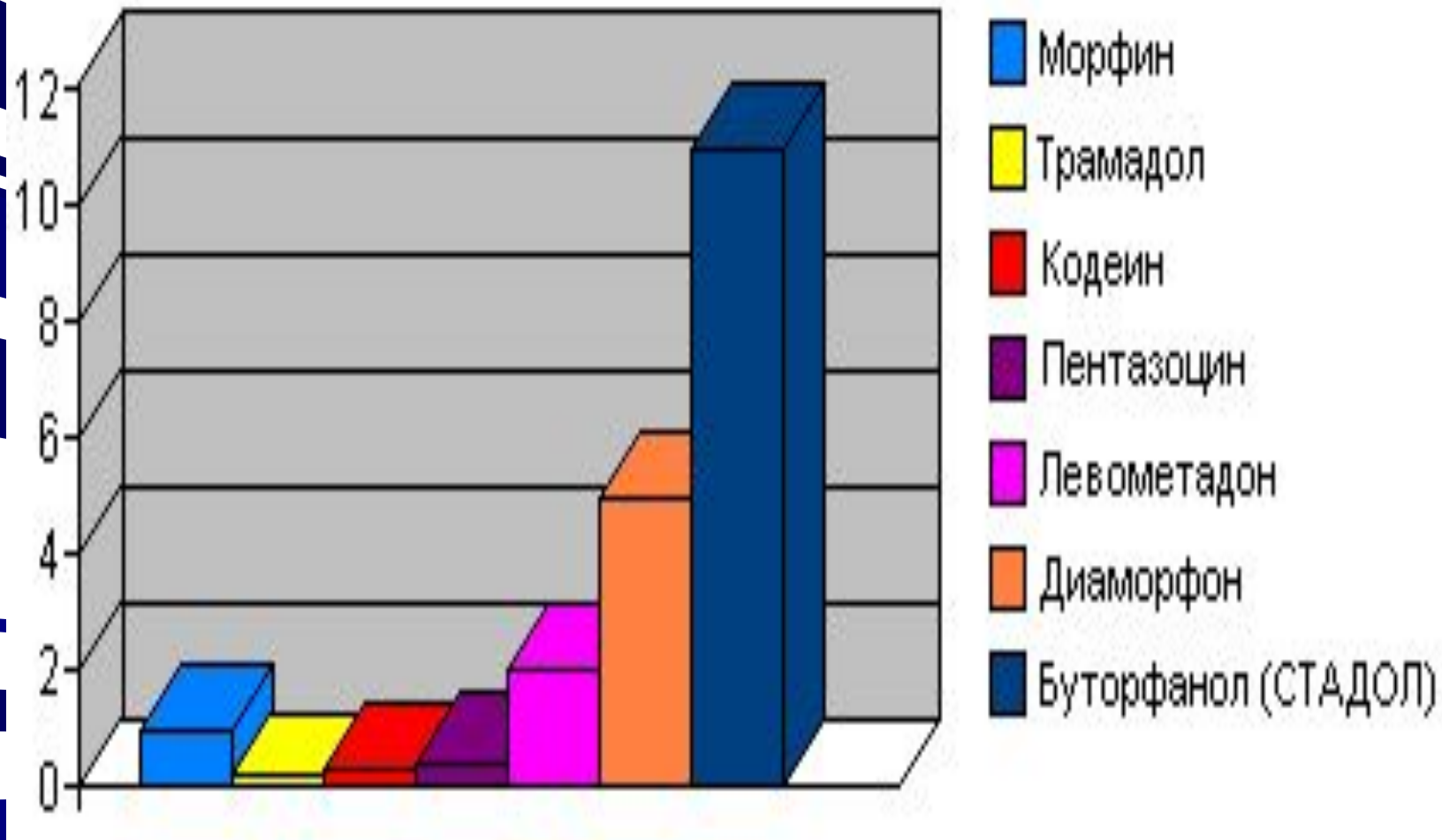
физическая зависимость,

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 (МГСТ)
конъюгирован с морфином

- 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
(<морфина)
- 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 умеренной седативной и анальгетической активностью

- Не является препаратом выбора при 2-й ступени терапии

- Метаболит морфина

Эффект – через 1 час, продолжительность

В прекошном состоянии эффект

Бупренорфин (норфин, нопан)

- Частичный агонист μ -рецептора наркотической группы
- Активнее морфина в 20 раз
- Меньше угнетает дыхание
- Действует 6-8 часов - только при длительных (> 4 ч) операциях
- Препараты в виде таблеток - при массивных передозировках
- Постнаркотический синдром отсутствует
- Налоксон как антагонист малоэффективен

Буторфанол (стадол)

Агонист-антагонист опиоидных рецепторов μ- и κ-типов, не действует на δ-рецепторы.

»» морфин в 3-5 раз

- << наркотическая потенция

Меньше угнетает дыхание

- Существенно не влияет на тонус скелетных мышечных органов

Снижает тонус коронарной артерии

- Сильнее формирует зависимость

- 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, слабый антидот

НПВС – патогенетическое лечение

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

Адьювантная терапия

• Антидепрессанты – мипрамилин, Норпирамин., Венлафаксин, Дулоксетин
Дополнительно – анальгетики, эффеент

- А/конвульсанты – карбамазепин, фенобарбитал, ламотриджин, Габапентин, Прегабалин

• Антихолинэргические препараты – трипегидин

• Антихолинэргические препараты – трипегидин

- МАО-ингибиторы

Адьювантная терапия

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

Миорелаксанты

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