

# Нестероидные противовоспалительные средства

---

Тишина Л.В. 602гр.

# Классификация НПВС по активности и химической структуре

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

## Кислоты

<i>Салицилаты</i>	<a href="#"><u>Ацетилсалициловая кислота (аспирин)</u></a> <a href="#"><u>Дифлунизал</u></a> <a href="#"><u>Лизинмоноацетилсалицилат</u></a>
<i>Пиразолидины</i>	<a href="#"><u>Фенилбутазон</u></a>
<i>Производные индолуксусной кислоты</i>	<a href="#"><u>Индометацин</u></a> <a href="#"><u>Сулиндак</u></a> <a href="#"><u>Этодолак</u></a>
<i>Производные фенилуксусной кислоты</i>	<a href="#"><u>Диклофенак</u></a>
<i>Оксикамы</i>	<a href="#"><u>Пироксикам</u></a> <a href="#"><u>Теноксикам</u></a> <a href="#"><u>Лорноксикам</u></a> <a href="#"><u>Мелоксикам</u></a>
<i>Производные пропионовой кислоты</i>	<a href="#"><u>Ибупруфен</u></a> <a href="#"><u>Напроксен</u></a> <a href="#"><u>Флурбипрофен</u></a> <a href="#"><u>Кетопрофен</u></a> <a href="#"><u>Тиапрофеновая кислота</u></a>

# Классификация НПВС по активности и химической структуре

## Некислотные производные

*Алканоны*

[Набуметон](#)

*Производные сульфонида*

Нимесулид

[Целекоксиб](#)

Рофекоксиб

## НПВС со слабой противовоспалительной активностью

*Производные антраниловой кислоты*

[Мефенамовая кислота](#)

[Этофенамат](#)

*Пиразолонны*

[Метамизол](#)

[Аминофеназон](#)

[Пропифеназон](#)

*Производные парааминофенола*

[Фенацетин](#)

[Парацетамол](#)

*Производные гетероарилуксусной кислоты*

[Кеторолак](#)

# Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы

*Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1*

Аспирин  
Индометацин  
Кетопрофен  
Пироксикам  
Сулиндак

*Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1*

Диклофенак  
Ибупрофен  
Напроксен и др.

*Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2*

Лорноксикам

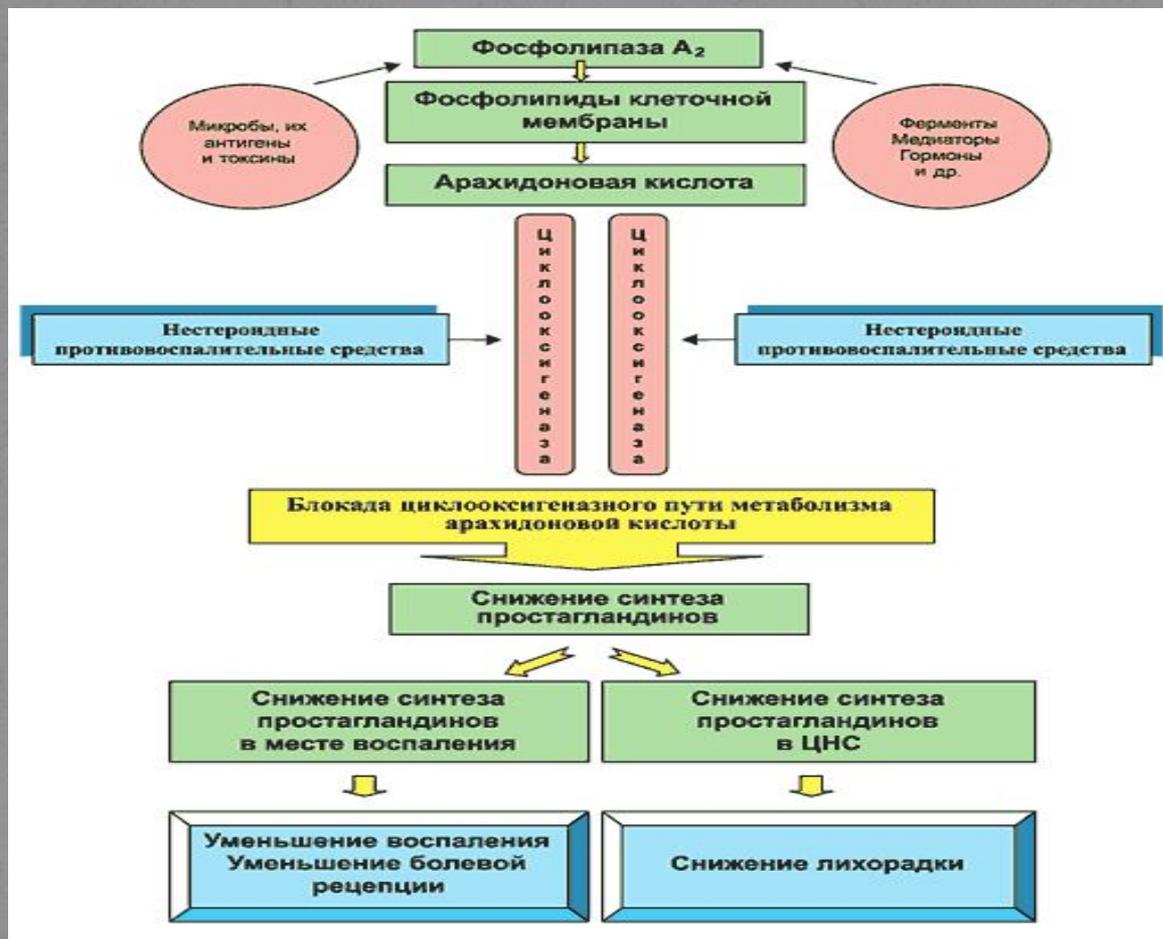
*Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2*

Этодолак  
Мелоксикам  
Нимесулид  
Набуметон

*Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2*

Целекоксиб  
Рофекоксиб

# Механизм действия НПВС



- Механизм действия НПВП заключается в ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ). При этом в результате необратимого торможения циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты уменьшается образование простагландинов. Снижение концентрации простагландинов в месте воспаления сопровождается уменьшением образования брадикинина, эндогенных пирогенов, др. биологически активных веществ, радикалов кислорода и NO. Все это приводит к снижению активности воспалительного процесса (противовоспалительный эффект НПВП) и сопровождается уменьшением болевой рецепции в locus morbi (анальгезирующий эффект НПВП). Уменьшение концентрации простагландинов в цереброспинальной жидкости приводит к нормализации температуры тела (антипиретический эффект). Таким образом нестероидные противовоспалительные средства, ингибируя циклооксигеназу и уменьшая синтез простагландинов, оказывают противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие

# Основные эффекты НПВС

<b>Противовоспалительный эффект</b>	<u>индометацин, диклофенак, фенилбутазон</u>
<b>Анальгезирующий эффект</b>	<u>диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола</u>
<b>Жаропонижающий эффект</b>	<u>хлорпромазин</u>
<b>Антиагрегационный эффект</b>	<u>аспирин</u>
<b>Иммуносупрессивный эффект</b>	

● По силе противовоспалительного действия НПВС могут быть расположены в следующем порядке

- Индометацин
- Флурбипрофен
- Диклофенак натрия
- Пироксикам
- Кетопрофен
- Напроксен
- Ибупрофен
- Амидопирин
- Аспирин

# По анальгезирующему действию НПВС

- Кетопрофен
- Диклофенак натрия
- Индометацин
- Флурбипрофен
- Амидопирин
- Пироксикам
- Напроксен
- Ибупрофен
- Аспирин

# По риску кумуляции и нежелательному лекарственному взаимодействию

- Пироксикам
- Мелоксикам
- Кеторолак
- Ибупрофен
- Диклофенак
- Лорноксикам

# Фармакокинетика некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов

ЛС	Доза г\сут	Абсорбция	Биодоступность	Метаболизм	T <sub>1/2</sub> ч	Элиминация
<b>Ацетилсалициловая кислота</b>	3-4	80% преимущественно в верхних отделах тонкой кишки. Зависит от pH среды	Зависит от абсорбции, обычно около 70% препарата.	В течение первого часа метаболизируется 90% препарата	0,5	80% через почки (10-60% в неизменном виде); 20% через ЖКТ и легкие
<b>Фенилбутазон</b>	0,6	Около 90%	85-90%, снижается при длительном приеме.	95% в печени	24	70% через почки ( 5% в неизменном виде), 30% через ЖКТ метаболиты

<b>Индометацин (Метиндол)</b>	0,1-0,15	100%	96-98% при оральном приеме; 85% при ректальном.	80% в печени	4-9	70% через почки ( 20% в неизменном виде),30% через ЖКТ метаболиты
<b>Ибупрофен( Бруфен)</b>	0,6-1,2	95-100%. Пища замедляет скорость абсорбции	95-100%	90% в печени	2-3	80% через почки (10% в неизменном виде); 20% через ЖКТ метаболиты
<b>Напроксен</b>	0,5-1,0	100%	100%	90% в печени	12-15	98 % через почки (10% в неизменном виде); 2% через ЖКТ

<b>Диклофенак(Отофен)</b>	0,1	Около 100%	60-79%	99% в печени	1,5-3,5	75 % через почки (1% в неизмененном виде); 25 % через ЖКТ
<b>Лорноксикам</b>	0,004-0,032	Около 100%	Около 100%	95% в печени	3,5	30 % через почки 70 % через ЖКТ

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **1. Ревматические заболевания**
- Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.
- **2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата**
- Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВС (мази, кремы, гели).
- **3. Неврологические заболевания.** Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 4. Почечная, печеночная колика.
- 5. Болевой синдром различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли.
- 6. Лихорадка (как правило, при температуре тела выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ ).
- 7. Профилактика артериальных тромбозов.
- 8. Дисменорея.
- НПВС применяют при первичной дисменорее для купирования болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции ПГ- $\text{F}_{2\text{a}}$ . Помимо анальгезирующего действия НПВС уменьшают объем кровопотери.

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- НПВС противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопениях, индивидуальной непереносимости, беременности.
- Индометацин и фенилбутазон не следует назначать амбулаторно лицам, профессии которых требуют повышенного внимания.

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- **Желудочно-кишечный тракт**

В настоящее время выделен специфический синдром – *НПВС-гастродуоденопатия*

- *Поражение слизистой желудка протекает в 3 стадии:*
  - 1) торможение синтеза простагландинов в слизистой;
  - 2) уменьшение опосредованной простагландинами выработки защитной слизи и бикарбонатов;
  - 3) появление эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией.
- Повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе.

# Факторы риска гастротоксичности:

- женщины, возраст старше 60 лет,
- курение,
- злоупотребление алкоголем,
- семейный язвенный анамнез,
- сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания,
- сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, большие дозы или одновременный прием двух или более НПВС.

Наибольшую гастротоксичность имеют аспирин, индометацин и пироксикам

# Методы улучшения переносимости НПВС.

- I. Одновременное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

	Желудок	Двенадцатиперстная кишка
H <sub>2</sub> -блокаторы	0	+
Омепразол	+	+
Сукральфат	0	-
Мизопростол	+	+

- **II. Изменение тактики применения НПВС**, которое предполагает (а) снижение дозы; (б) переход на парентеральное, ректальное или местное введение; (в) прием кишечнорастворимых лекарственных форм; (г) использование пролекарств (например, сулиндака). Однако, в силу того, что НПВС-гастродуоденопатия является не столько местной, сколько системной реакцией, эти подходы не решают проблему.
- **III. Применение селективных НПВС.**
- Как отмечалось выше, существует два изофермента циклооксигеназы, которые блокируются НПВС: ЦОГ-2, ответственный за продукцию простагландинов при воспалении, и ЦОГ-1, который контролирует выработку простагландинов, поддерживающих целостность слизистой желудочно-кишечного тракта, почечный кровоток и функцию тромбоцитов. Следовательно, селективные ингибиторы ЦОГ-2 должны вызывать меньше нежелательных реакций. Первыми такими препаратами являются мелоксикам и набуметон.

# Нефротоксичность

- I. Путем блокады синтеза ПГ-Е<sub>2</sub> и простаглицлина в почках НПВС вызывают *сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока*. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате могут происходить нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления.
- Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают индометацин и фенилбутазон.
- .

# Нефротоксичность

- II. НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая *интерстициальный нефрит* (так называемая "анальгетическая нефропатия"). Наиболее опасным в этом отношении является фенацетин. Возможно серьезное поражение почек вплоть до развития тяжелой почечной недостаточности. Описано развитие острой почечной недостаточности при использовании НПВС как следствие *острого аллергического интерстициального нефрита*.
- *Факторы риска нефротоксичности*: возраст старше 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение объема циркулирующей крови, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков

- **Гематотоксичность**
- Наиболее характерна для пиразолидинов и пиразолонов. Самые грозные осложнения при их применении – *апластическая анемия и агранулоцитоз*.
- **Коагулопатия**
- НПВС тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печени. В результате могут развиваться кровотечения, чаще из желудочно-кишечного тракта.
- **Гепатотоксичность**
- Могут отмечаться изменения активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях – желтуха, гепатит.
- **Реакции гиперчувствительности (аллергия)**
- Сыпи, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит. Кожные проявления чаще отмечаются при использовании пиразолонов и пиразолидинов.
- **Бронхоспазм**
- Как правило, развивается у больных бронхиальной астмой и, чаще, при приеме аспирина. Его причинами могут быть аллергические механизмы, а также торможение синтеза ПГ-Е<sub>2</sub>, который является эндогенным бронходилататором.
- **Пролонгация беременности и замедление родов**
- Данный эффект связан с тем, что простагландины (ПГ-Е<sub>2</sub> и ПГ-F<sub>2a</sub>) стимулируют миометрий.

# МЕРЫ КОНТРОЛЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Вид исследования	Каждые 2-3 недели	Каждые 1-3 месяца
Клинический анализ крови	+	
Клинический анализ мочи	+	
Анализ кала на скрытую кровь		+
Клиренс креатинина		+
Функциональные пробы печени		+

- **Почки**

- Необходимо следить за появлением отеков, измерять артериальное давление, особенно у больных гипертензией. Один раз в 3 недели проводится клинический анализ мочи. Каждые 1-3 месяца необходимо определять уровень креатинина сыворотки и рассчитывать его клиренс.

- **Печень**

- При длительном назначении НПВС необходимо своевременно выявлять клинические признаки поражения печени. Каждые 1-3 месяца следует контролировать функцию печени, определять активность трансаминаз.

- **Кровотворение**

- Наряду с клиническим наблюдением следует один раз в 2-3 недели проводить клинический анализ крови. Особый контроль необходим при назначении производных пиразолона и пиразолидина

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- *алюминийсодержащие антациды (альмагель, маалокс и другие) и холестирамин ослабляют всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте. Поэтому сопутствующее назначение таких антацидов может потребовать увеличения дозы НПВС, а между приемами холестирамина и НПВС необходимы интервалы не менее 4 часов;*
- *натрия бикарбонат усиливает всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте;*
- *противовоспалительное действие НПВС усиливают глюкокортикоиды и "медленно действующие" (базисные) противовоспалительные средства (препараты золота, аминохинолины);*
- *анальгезирующий эффект НПВС усиливают наркотические анальгетики и седативные препараты.*