

ҚР ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРЛІГІ

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА  
УНИВЕРСИТЕТІ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

# Нестероидные противовоспалительные средства



Выполнил(а): Мауленова У.С.

Факультет: АиГ

Курс: 6

Группа: 603-1К

Проверил(а): Кайырбеков А.К.

Алматы 2016

# План:

## I. Введение

## II. Основная часть

- НПВС классификация
- Фармакокинетика
- Фармакодинамика (механизм действия)
- Виды действия НПВС на организм
- Показания к применению
- Побочные эффекты

## III. Заключение

## IV. Использованные литературы



# Классификация противовоспалительных средств

## Противовоспалительные средства

### Стероидные

#### •Системного действия

- Гидрокортизон
- Преднизолон
- Триамцинолон
- Дексаметазон

#### •Применяемые местно

- Флуоцинолон ацетонид
- Флуметазона пивалат

### Нестероидные

#### ○ЦОГ-неселективные

- Производные салициловой к-ты (кислота ацетилсалициловая)
- Производные пиразолона (бутадион)
- Производные антралиновой кислоты (к-та мефенамовая и флефенамовая)
- Производные индолуксусной кислоты (индометацин)
- Производные фенилуксусной кислоты (диклофенак натрий)
- Производные фенилпропионовой кислоты (ибупрофен)
- Производные нафтилпропионовой к-ты (напроксен)
- Оксикамы (пироксикам)

#### ○ЦОГ-1 селективные

- Кислота ацетилсалициловая

#### ○ЦОГ-2 преимущественные

- Мелоксикам
- Нимесулид
- Набуметон
- Этодолак

#### ○ЦОГ-2 селективные

- Целекоксиб
- Рофекоксиб

# Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

- Нестероидные противовоспалительные препараты — группа лекарственных средств, обладающих обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом. Основное фармакологическое действие НПВП связано с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ).

# НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

## Кислоты

### *Салицилаты*

Ацетилсалициловая кислота  
(аспирин)  
Дифлунизал  
Лизинмоноацетилсалицилат

### *Пиразолидины*

Фенилбутазон

### *Производные индолуксусной кислоты*

Индометацин  
Сулиндак  
Этодолак

### *Производные фенилуксусной кислоты*

Диклофенак

### *Оксикамы*

Пироксикам  
Теноксикам  
Лорноксикам  
Мелоксикам

### *Производные пропионовой кислоты*

Ибупруфен  
Напроксен  
Флурбипрофен  
Кетопрофен  
Тиапрофеновая кислота

# 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

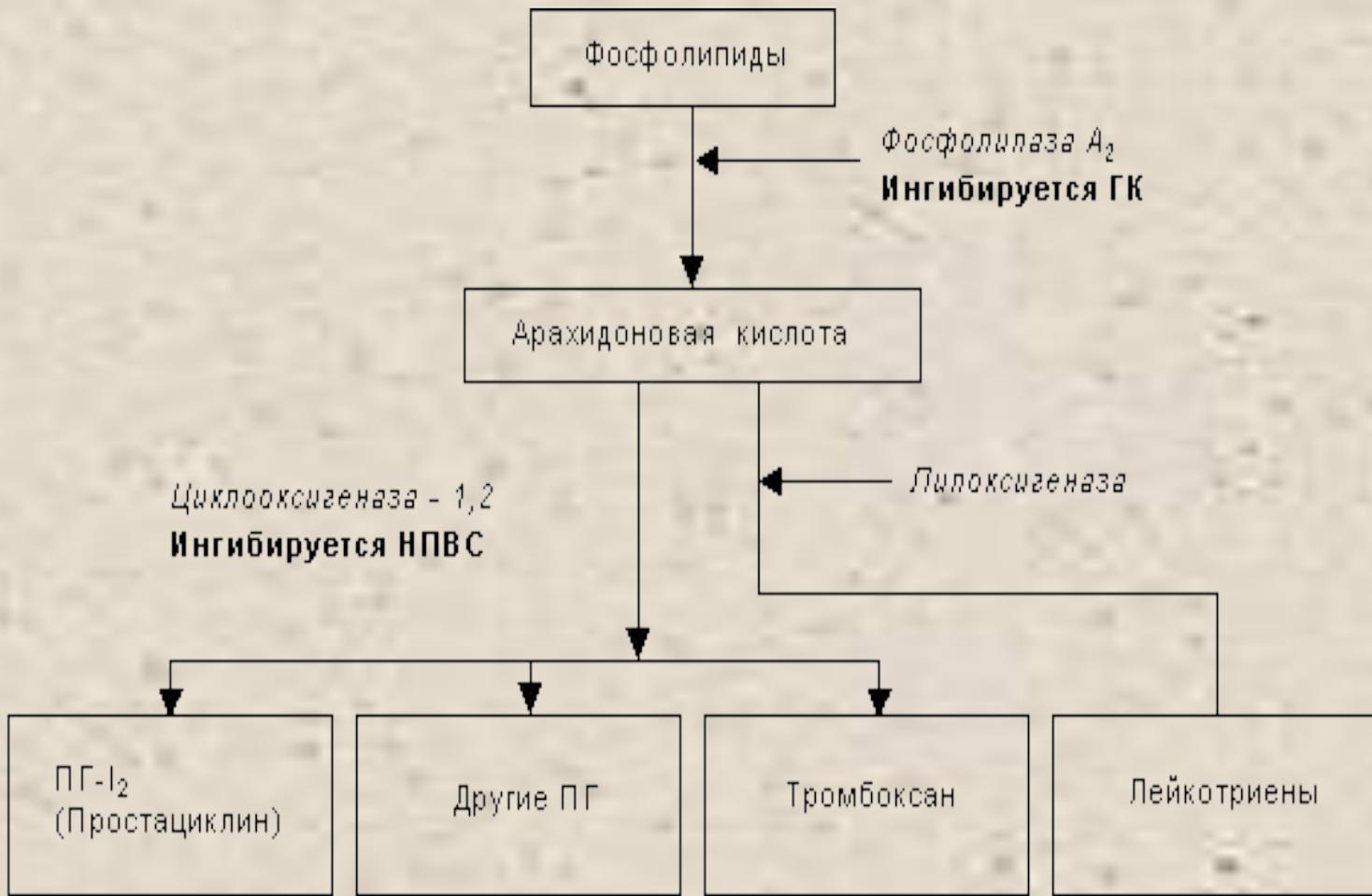
# Фармакокинетика

- Все НПВС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные средства (см. главу "[Лекарственные взаимодействия](#)"), а у новорожденных – билирубин, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии. Наиболее опасны в этом отношении салицилаты и [фенилбутазон](#). Большинство НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов. Метаболизируются НПВС в печени, выделяются через почки.

# Фармакодинамика

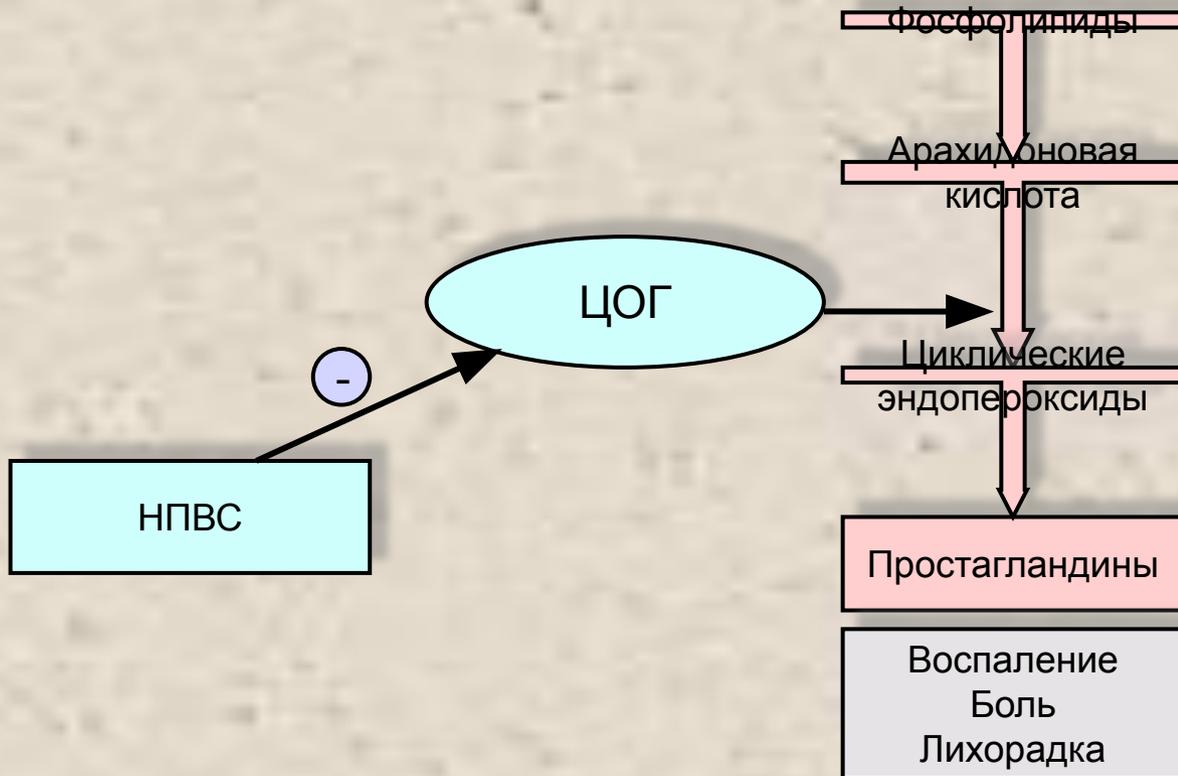
- **Механизм действия**
- Главным и общим элементом механизма действия НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ПГ-синтетазы)

# Метаболизм арахидоновой кислоты



- **ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:**
- а) являются *медиаторами воспалительной реакции*: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-Е2 и ПГ-І2);
- б) *сенсibiliзируют рецепторы* к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;
- в) *повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции* к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом – ПГ-Е2).

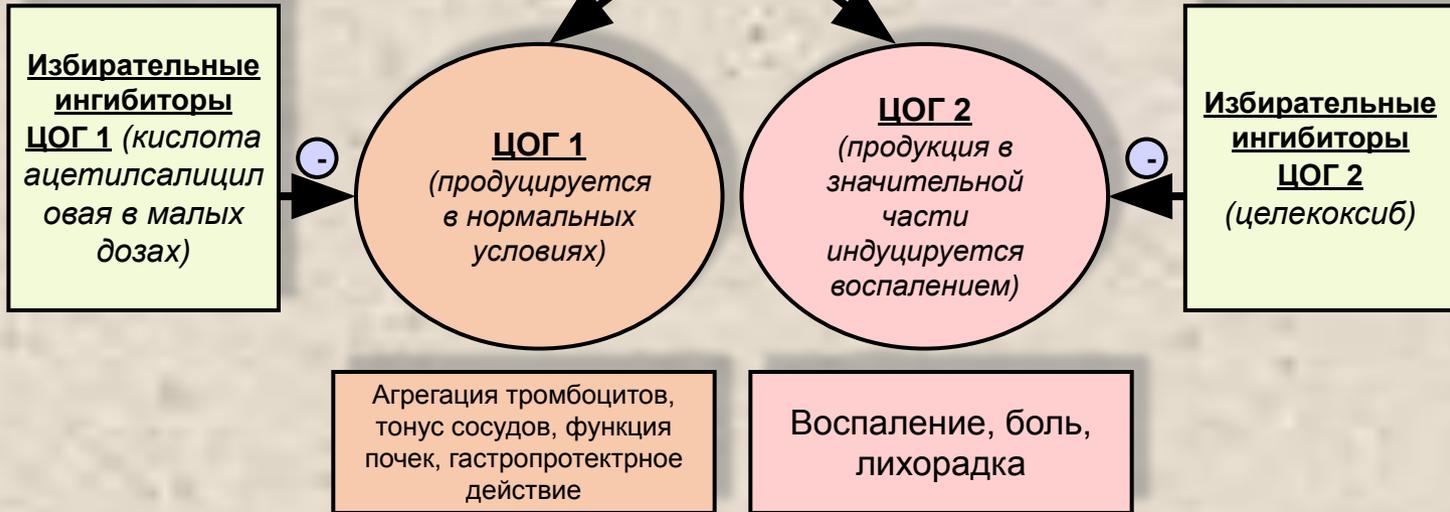
# Влияние НПВС на синтез простагландинов



- В последние годы было установлено, что существуют, как минимум, **два изофермента циклооксигеназы**, которые ингибируются НПВС.
- **Первый изофермент – ЦОГ-1 (СОХ-1 – англ.)** – контролирует выработку простагландинов, регулирующий целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток, **а второй изофермент – ЦОГ-2** – участвует в синтезе простагландинов при воспалении.
- Причем, 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, классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы представлена в [таблице 2](#).
- Соотношение активности НПВС в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и, тем самым, менее токсичен. Например, для мелоксикама она составляет 0,33, диклофенака – 2,2, теноксикама – 15, пироксикама – 33, индометацина – 107.

# Подтипы ЦОГ

**Неизбирательные ингибиторы ЦОГ** (кислота ацетилсалициловая, индометацин, пироксикам, диклофенак-натрий, ибупрофен)



# 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

# Две формы циклооксигеназы (ЦОГ)

## ЦОГ-1

- Конституциональная
- Синтезирует простаноиды, регулирующие гомеостатические функции
- Особенно важна в:
  - Слизистой желудка
  - Почках
  - Тромбоцитах
  - Эндотелии

## ЦОГ-2

- Индуцируемая(в большинстве тканей)
- Синтезирует простаноиды, опосредующие воспаление, боль и лихорадку
- Индуцируется цитокинами преимущественно в зонах воспаления



# *Другие механизмы действия НПВС*

- **Противовоспалительное действие** может быть связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом (оба этих механизма предупреждают повреждение клеточных структур), уменьшением образования АТФ (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), торможением продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом.
- **Анальгезирующий эффект** в определенной степени связан с нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге ([метамизол](#)).

# Виды действия НПВС на организм

```
graph TD; A[Виды действия НПВС на организм] --> B[Терапевтические (лечебные)]; A --> C[Нежелательные (побочные)]; A --> D[Терапевтические / нежелательные];
```

## Терапевтические (лечебные)

- Противовоспалительное;
- Анальгезирующее;
- Жаропонижающее;
- Спазмолитическое.

## Нежелательные (побочные)

- Ульцерогенное;
- Гепатотоксическое;
- Нефротоксическое.

## Терапевтические / нежелательные

- Антиагрегантное;
- Токолитическое;
- Иммунодепрессивное.



# МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

*Препараты в большей степени ограничивают развитие экссудативной и пролиферативной фаз воспаления  
Противовоспалительный эффект связан с тем, что эти препараты:*

- угнетают образование из арахидоновой кислоты медиаторов боли, воспаления и лихорадки – простагландинов, в следствие снижения активности фермента циклооксигеназы 2-го типа (*в здоровых тканях практически отсутствует и экспрессируется только при воспалении*);
- угнетают синтез и высвобождение медиаторов воспаления (*серотонина, гистамина*) из тучных клеток;
- угнетают активность гиалуронидазы – фермента, расщепляющего гиалуроновую кислоту, являющуюся основным веществом соединительной ткани, тем самым ограничивают процесс экссудации;
- ингибируют синтез коллагена фибробластами грануляционной ткани, подавляют пролиферативную фазу воспаления.

# МЕХАНИЗМ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Анальгетический эффект НПВС возникает через 0,5 – 2 часа и является, в основном, следствием ведущего противовоспалительного действия.

Кроме периферического компонента болеутоляющего действия, у ННА имеется и центральный механизм, который связан с их влиянием на таламические центры, торможение которых приводит к ослаблению проведения импульсов к коре головного мозга, а также препятствуют повышению концентрации простагландинов в спинномозговой жидкости, что тормозит развитие вторичной гиперальгезии.

При этом они не влияют на опиатную систему мозга, не вызывают психическую и физическую зависимость.

# МЕХАНИЗМ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Снижают температуру тела (*через 0,5 - 2 часа*), только если она повышена, т.е. при лихорадке, что связано с ингибированием синтеза простагландинов в центре терморегуляции в гипоталамусе.

Препараты значительно усиливают теплоотдачу вследствие расширения сосудов кожи, слизистых оболочек, повышения функции потовых желез.

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НПВС

## Противовоспалительная активность

диклофенак натрия > индометацин > бутадион > ибупрофен >  
напроксен = мелоксикам =  
целекоксиб = нимесулид > ацетилсалициловая кислота.

## Анальгетическая активность



кеторолак > диклофенак натрия > анальгин > индометацин >  
парацетамол > пироксикам > напроксен > ибупрофен > бутадион  
= мелоксикам = целекоксиб

# Длительность действия некоторых НПВС

Препарат	Длительность действия, ч
Ацетилсалициловая кислота	4-6
Диклофенак	8-12
Ибупрофен	6-8
Индометацин	6-12
Мелоксикам	24
Напроксен	12
Нимесулид	12
Пироксикам	24
Целекоксиб	12-24

# ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

# ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

# Общие противопоказания

- Язвенная болезнь ЖКТ
- Тяжелые нарушения функции печени и почек
- Нарушение кроветворения
- Бронхиальная астма
- Индивидуальная непереносимость

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Связаны с блокадой физиологической циклооксигеназы 1-типа (ЦОГ - 1) в тканях - повреждение слизистой оболочки ЖКТ (эрозии – 30%, «немые язвы» - (0.5-3%)) (ульцерогенное действие развивается при любом пути введения и связано с блокадой ЦОГ-1 и нарушением синтеза в слизистой ЖКТ трофических факторов – простагландинов); отеки; нефротоксичность, гепатотоксичность (1-4%); кожные сыпи.

# Побочные эффекты НПВС

*(и частота их встречаемости)*

## **Желудочно-кишечные (1-4%)**

Диспепсия,

Эрозии и язвы (чаще в желудке) ,

Поражение кишечника (возможная причина анемии),

Поражение печени (обычно умер. повышение печен. ф-тов)

Поражение пищевода

## **Почечные (наиболее часто их вызывает индометацин)**

Нарушение клубочковой фильтрации

Повышение АД

Сосочковый некроз

Интерстициальный нефрит

# Побочные эффекты НПВС

(и частота их встречаемости)

## Неврологические

Головные боли (наиболее часто их вызывает индометацин )

Асептический менингит (ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, напроксен)

## Кожные

Зуд, кожная сыпь

**Гематологические** (наиболее часто их вызывает фенилбутазол, очень редко – индометацин)

Включая агранулоцитоз

**Гиперчувствительность** (наиболее частая причина – ацетилсалициловая кислота) БА, крапивница, пневмония

## Другие

Ототоксичность (наиболее частая причина – ацетилсалициловая кислота)

Бесплодие у женщин

Стоматит, сиаладенит, кардит, васкулит, панкреатит (наиболее часто – фенилбутазон)

Сульфонамидная аллергия (целекоксиб, назначение противопоказано)

Бронхоспазм (ЦОГ-2 ингибиторы вызывают реже, чем «стандартные» НПВП)

**Благодарю за внимание!!!**

