

Противовоспалительные средства

Тюменский медицинский университет
Кафедра клинической фармакологии
Д.С. Мухоморова

Основные группы средств, применяемых в стоматологии

- Нестероидные ПВ
- Глюкокортикостероиды

Ненаркотические анальгетики

Наркотические анальгетики

НПВС

- > 1000 лет до н.э. – Египет: дисентерия, лихорадка, смерть на животноводческую ферму
- Гипократ: сократил ивы – скарлатина, оспа, лихорадка
- Цельс (1 век до н.э. – 1 век н.э.) – экстракт коры ивы при лихорадке, воспалении
- 1662 г. – Роберт Бойль выделил из коры ивы кристаллическое вещество
- 1877 г. – Герман Сиг – салицилаты при ИД

НПВС широко применяются для устранения воспаления и боли



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

• Более 20% людей старше ≥ 65 лет регулярно принимают НПВП

- Рост применения НПВП связан с:
 - увеличением безрецептурных препаратов
 - применением АСН
 - профилактикой тромбозов
 - взрослением поколения планет

Механизм действия НПВП

Арахидоновая кислота

ЦОГ-1
конституциональная

ЦОГ-2
регулируемая

ЦОГ-3 в
ЦНС

Простагландины

Боль

t°

НПВС

Простагландины

Простагландины

Гомеостатическая
функция
ЖКТ
почки
тромбоциты
эндотелий

Воспаление

ЦНС: боль

Кишечный иммунитет



Механизм действия НПВП



Нестероидные противовоспалительные средства

1. Снижение выработки ЦОГ-2 с учетом подавления активности ЦОГ-1.

- ЦОГ-1 – развитие

- ЦОГ-2 – п/воспалительное, кардиопротекторное и анальгетическое действие

или нейтрофилов

Классификация НПВС

1. Неселективные НПВС: аспирин, АСК, ибупрофен, кеторолак, напроксен.
2. Селективные:
 - ЦОГ-1 – малые дозы АСК,
 - ЦОГ-2 – Мелоксикам, нимесулид,coxibs
 - ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – парацетамол (ацетаминофен),
 - ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – селективные ингибиторы (селективные)

Показания к назначению НПВС -1

- Острый и хронический артриты
 - Подагра, псевдоподагра
 - Обострение или заболевание суставов
- РА,
- остеопороз,
- полиартриты

Показания к назначению НПВС -2

Острая и хрон. боль различного происхождения

- Боли нижней части живота, дисменорея

Мигрень

- Травмы суставов, мягких тканей

Почечная колика;

- Пред- и послеоперационные боли

в наркотических анальгетиках

бронхит, стоматит, гастрит, язвы

НПВС не назначают при

Применение НПВС при болевом синдроме

- Строго следовать базовым рекомендациям по эффективности и безопасности;
- Индивидуальный подбор препарата;
- Контроль за развитием нежелательного эффекта
- Отмена препарата при появлении побочных эффектов 2-3

Сравнительная характеристика НПВС

1. Болеутоляющий эффект (торолор):
кеторолак = лорноксикам > диклофенак = метамизол
> ибупрофен = нимесулид > парацетамол > АСК

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

Диклофенак > кетопрофен > Ибупрофен
нимесулид = мелоксикам = лорноксикам > АСК, не
у парацетамола и метамизола

3. Антиагрегационный эффект (АСК = аспирин)
Диклофенак > кеторолак > Ибупрофен > метамизол > АСК

К фармакодинамике НПВС

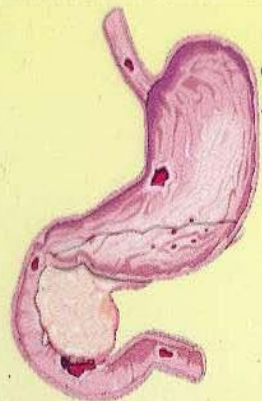
Индивидуальность, длительность

- Вна — 1/2 от первоначальной
- Стандартный раз не превышает
- Как правило не сочетать между собой
- Подбор рационального времени введения
- Об эффективности — после 2
- Контроль побочных эффектов

- Личности и
яды - это
одно и то же,
• Все зависит от
они

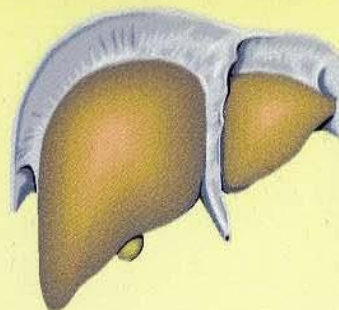


Побочные эффекты НПВП



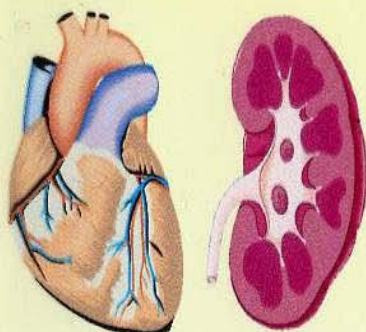
Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



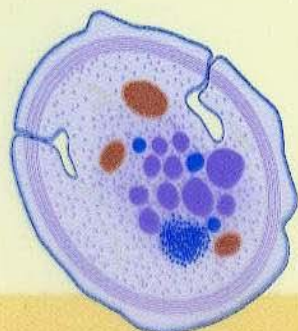
Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток



Кардио-ренальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки

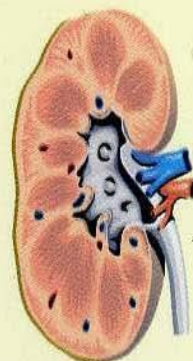


Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения

Почечные

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



Риск повреждения ЖКТ при приеме неселективных НПВС

5 пациентов развивается
эндогастриническая язва

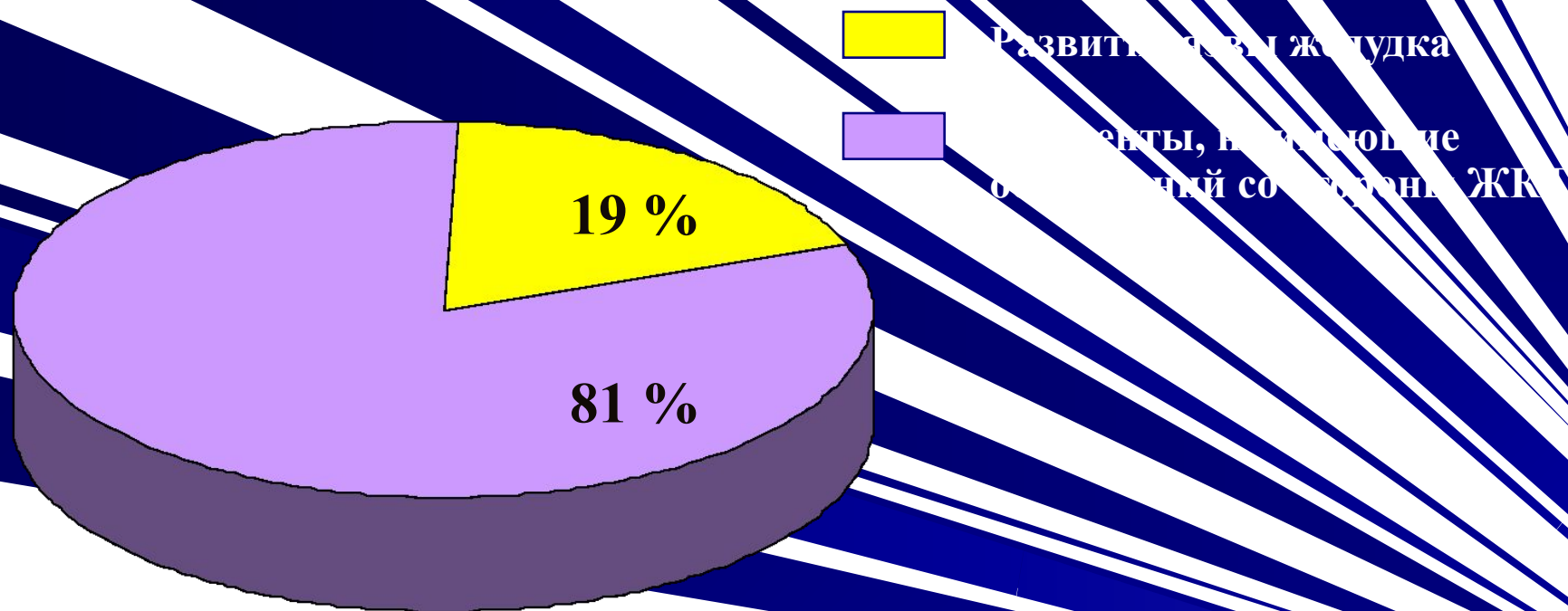
– 1 из 70 пациентов развивается
клиническая язва

150 пациентов развивается
кровоотечение

1 из 1000

желудочно-кишечного кровотечения

Неселективные НПВП могут вызывать язву желудка уже через 1 неделю применения

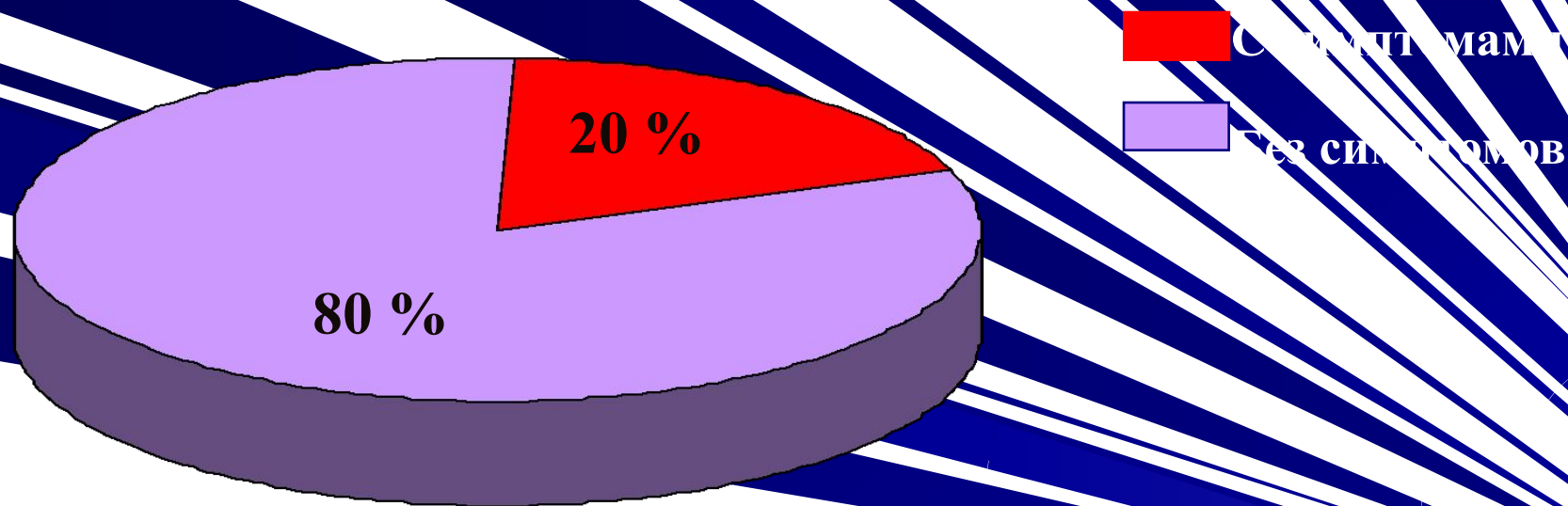


У 10% пациентов с язвой желудка (содержательного)

приема традиционных НПВП, селективные

приводят к развитию язвы желудка

Серьезные осложнения со стороны ЖКТ *, связанные с применением неселективных НПВП



Кровотечение, перфорация, обструкция пилорического отдела желудка

Факторы риска гастротоксичности НПВС

- возраст старше 65 лет
- заболевания ЖКТ в анамнезе
- поражения сердца, печени, почек
- одновременное применение других препаратов, ингибиторов АПФ
- высокие дозы НПВС

применение нескольких
НПВС одновременно

НПВ с содержанием >10 мг

Относительный риск серьезных ЖК-осложнений на фоне приема НПВП.

Препарат	Относительный риск
Без НПВС	1
Ибупрофен	2,1
Ликлофенак	2,4
Кетопрофен	3,2
Рофекоксиб	4,1
Кеторолак	5,5
Теноксикам	17,3

Е.А. Сапожников, 2008

Рекомендации по применению НПВС (ЖКТ-риск)

- Нет: Неселективные НПВС
- Гастропротекция не нужна
- Есть: Селективные НПВС или
НПВС + ингибиторы протонной помпы

Риск артериальной гипертензии и НПВП

Кетопрофен	37
• Ибупрофен	15, 37
• Напроксен	2, 3, 9
• Пироксикам	2, 34
• Индометацин	2, 15

Gurwitz, JAMA, 1994, 272:781-786

Стероиды, НПВП, антиагреганты, антикоагулянты, антагонисты кальция, бета-блокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, а/кальциевых препаратов

Рекомендации по применению НПВС (кардиоваскулярный риск)

- Нет: Неселективные НПВС
- Есть: Неселективные НПВС + ЖК
не назначать Индометацин,
Диклофенак

Рекомендации по применению НПВС (ЖКТ + кардиоваскулярный риск)

- Если Неселективные НПВС + АСК (клеточный догредь), то НП

или

Селективные НПВС +

НП

НПВС-индуцированная гепатотоксичность

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

Безопасность НПВС

- НПВС активные вещества негативно влияют на консолидацию тромбоцитов
- у 10-20% пациентов с БА непереносимость не селективных НПВС
- Беременность – с 20-й недели – нельзя использовать НПВС (риск зародков)

Селективные НПВС разрешены во все сроки беременности

«Шкала безопасности» НПВС

- Менее безопасные: Индометацин, Пироксикам, Кеторолак
- Относительно безопасные: Ибупрофен, Кетпрофен, Диклофенак
- Наиболее безопасные – Мелоксикам, Эторикоксиб



Кеторолак



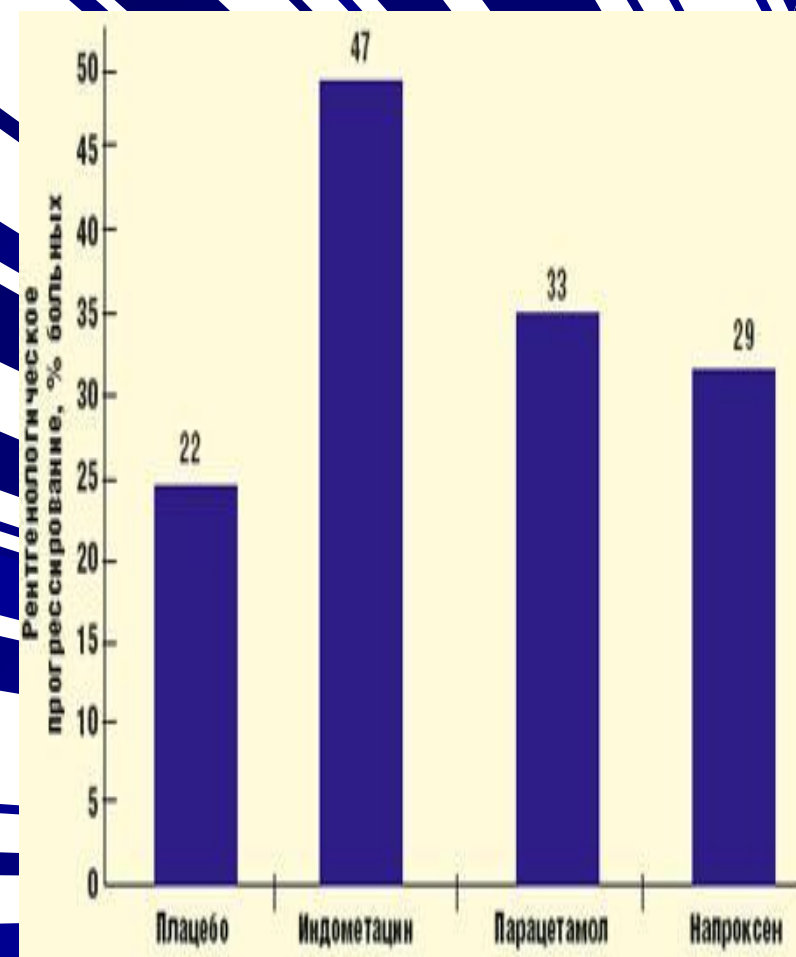
- Мощный анальгетический эффект
- Максимальная токсичность при передозировке
- Выраженная нефротоксичность
- **НО!** при кратковременном применении риск КД не выше чем у других НПВС (Е.Л.Насонов, Л.В.Насонова, 2008)
- Длительность терапии – не более 5 дней в общей

НПВС при лечении боли
 (п/операционных, ж/кишечных)



Индометацин

- Препараты длительного действия
- эффект — анальгезический
- тахикардия
- токсичности (55-50%)
- Хондротоксическое
- острая почечная недостаточность



«Шкала безопасности» НПВС

Более безопасные: Аспирин,
Пироксикам, Кеторолак

- Относительно безопасные: Ибупрофен,
Кетопрофен, Диклофенак

Безопасные – Мелоксикам,
Эторикоксиб

Самый безопасный – Парацетамол



Диклофенак

- Д - противовоспалительный эффект - ЦКС
- Д - выраженный обезболивающий эффект

НО!

- Д - сохраняется ПЭ в ЖКТ
- Д - токсичность - ЖКТ

- Агранулоцитоз



Ибупрофен

- COX-2 и COX-1 ингибитор АМК
- Индометацин
- Переносится достоверно лучше
- Гепатотоксичность $<$ диклофенака
- Редко – анафилактический шок
- Эритроцитическая анемия, снижение слуха

© 2003, ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИД»

В. А. Насонов, Е. П. Насонов, 2003 г. С. 123-124

Кетопрофен (Кетонал, Флексен)

- Местный анальгетик с другими свойствами НПВП.
- Периферический механизм блокада ПГ
- Центральный механизм.
- Блокада синтеза ПГ в ЦНС
- Антиагреггационные центры
- Селективный ингибитор
- Взаимодействие с другими препаратами

Кетопрофен



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

ПРОТИВ ЗАЖИГОВОСТИ



АСК-1

- Гематотоксичность (3-4-й полусиндром И, П)
Кровоточивость >> другие препараты
- Провокация БОО (АСК не влияет на свертываемость)
непереносимости пенициллинов
- Ототоксичность

гипертермия

гипертермия, гипотензия, тахикардия, гипоксия,

гипертермия, гипотензия, тахикардия, гипоксия,

гипертермия, гипотензия, тахикардия, гипоксия,

гипертермия

АСК-2

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

- Решение Фарм.Гос.Комитета РФ от 25.12.99 в инструкции по применению АСК-2
- АСК-2 – препарат выбора для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей до 15 лет

«Шкала безопасности» НПВС

Наиболее безопасные: Мелоксикам, Целекоксиб,
Пироксикам, Кеторолак

- Относительно безопасные: Кеторолак, Кетопрофен, Диклофенак

- Наиболее безопасные – Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб

Мелоксикам

230 клинических исследований

Принимается по 15 мг.
наиболее эффективен во всем мире

По эффективности —
пироксикаму, напроксену,
кеторолаку, диклофенаку

Ушакпова, 2005

Хондропротективное действие



ИТЦ

Свобода движений

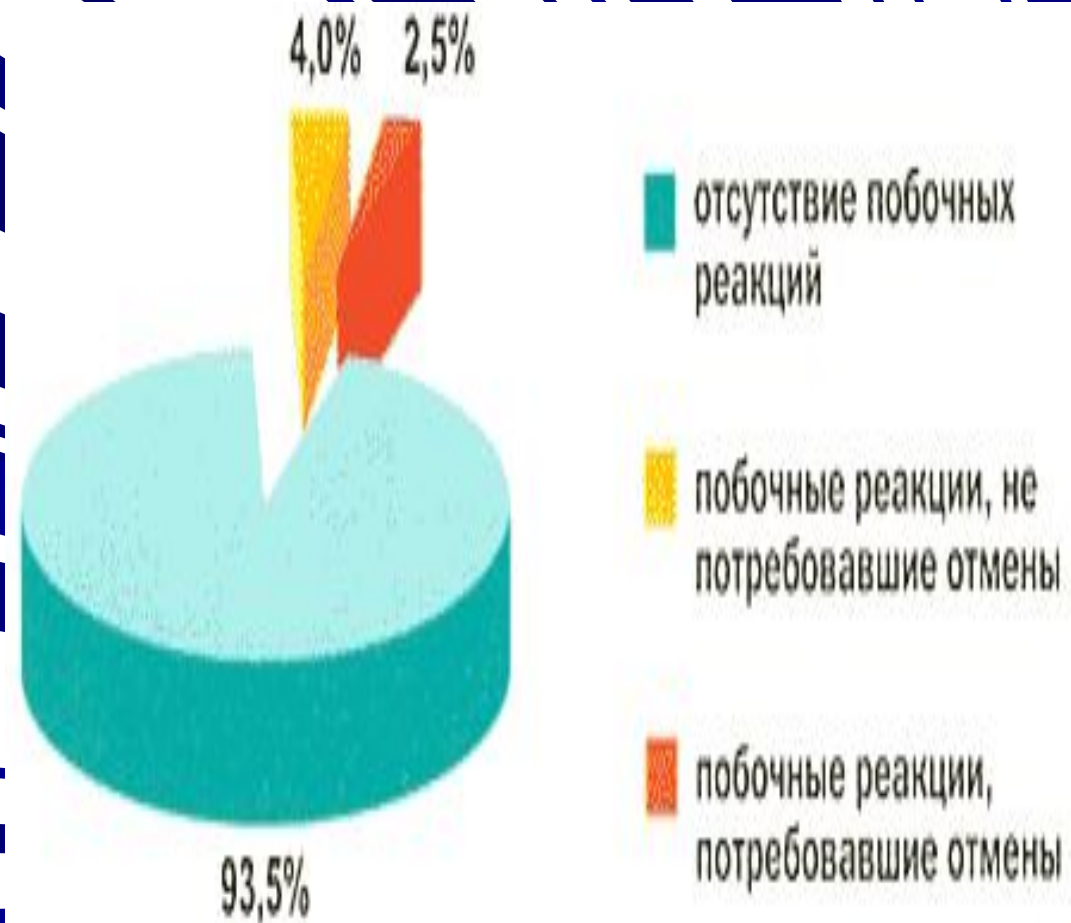
Мелокс мелоксикам

- ✓ 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

- Противопоказания:
бессонница, шум
в ушах,
повышение
АД.



Нимесулид

с 1985 г.

- При остеоартрозе, ревматоидном артрите, болях при менструальном синдроме, дисменструе по эффективности –



ПТС

Превосходство в действии

Апонил
нимесулид



- ✓ Эффективное лечение болевых синдромов различной этиологии. Быстрый развитие обезболивающего эффекта в течение первых 30-35 минут*
- ✓ Купирует интенсивность боли и снижает ее продолжительность у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартрозом тазобедренного сустава, тазобедренного сустава
- ✓ Замедляет дегенерацию суставного хряща*
- ✓ Современный профиль безопасности: риск вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ, печени и почек ниже по сравнению с нестероидными противовоспалительными ДЛС*



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

Нимесулид

• По эффективности ПЭ со сравнением с КТ, парацет

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

- Анальгетическое действие АР на другие НПВС, БД

Benicci et al., 2006, Bouscasse X., 1997, Gnan et al., 2002

- По гепатотоксичности 4 место (К. Д. Д.)

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

- По безопасности в возраст, новорожденные

1

Нимесулид

- Не зарегистрирован в странах, старше 40 лет
- Разрешен менее чем в 40 странах, у Д – 12
- Бразилия – Д с 3-х лет, Россия – с 2-х лет
- Противопоказание: у Д – только при

НЕМЕСУЛИД

ВУЛФРАМОВА ЗАМКА

Коксиды

- Целкоксид, эторикоксид, фексид, Ральдеконид
- Максимальная селективность
- ИС в 8,3%
- >> риск кардиоваскулярных тромботических осложнений (2003)

• Выводы: не рекомендуется применение коксибов п/п для

Парацетамол – ненаркотический анальгетик

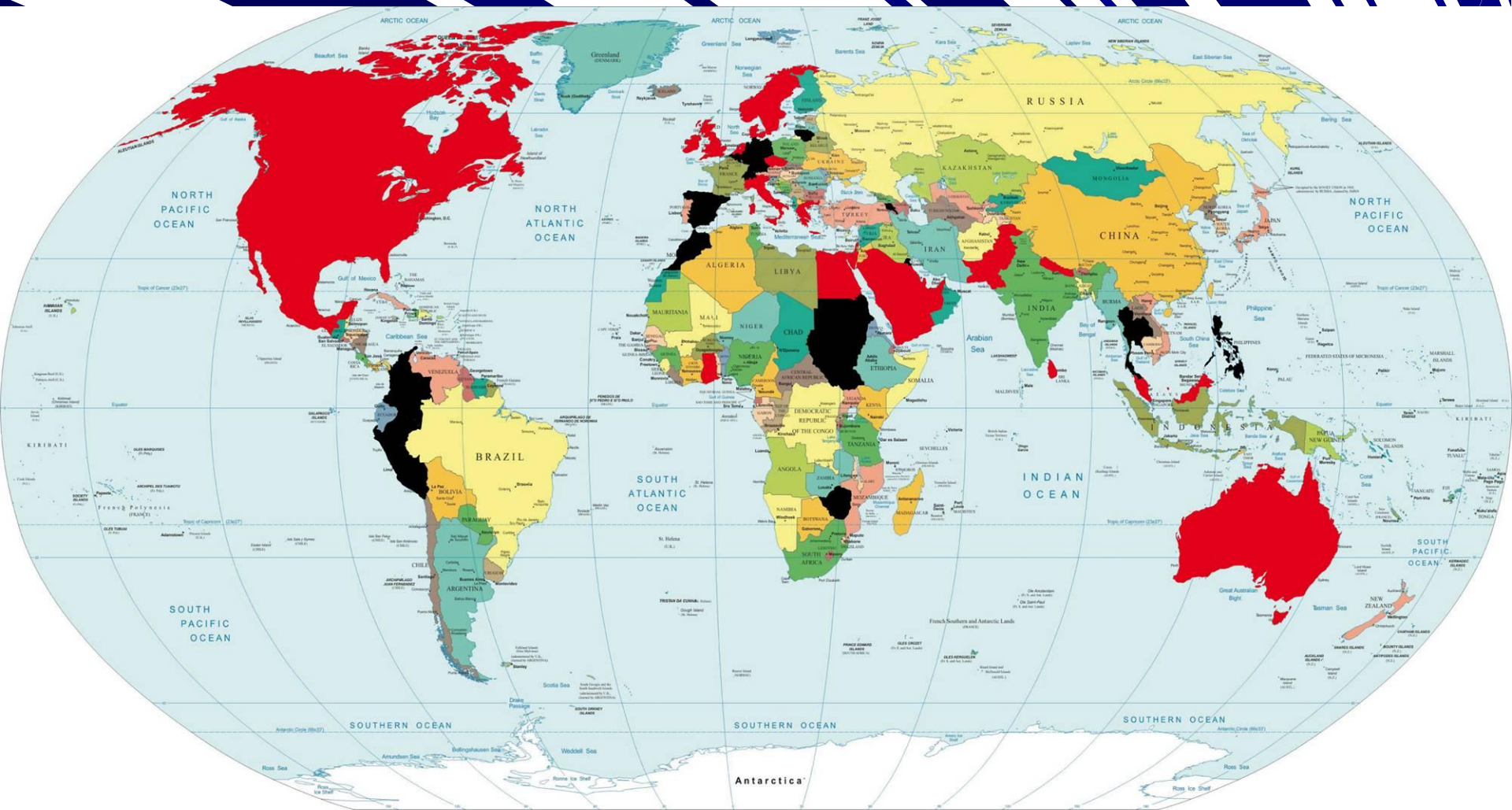
активный блокатор ЦГЛ-3 (ЦНС)

- Нет газовой токсичности, быстрое действие (даже при БА), не вызывает моррагии
- Метаболизм (у взрослых) – 3 пути
 - 60% - конъюгация, 35% - сульфирование
 - в печени ферменты системы Р-450 гепато- и почечных клеток – токсичность
- При СД – 7,5-10 г (интервал 4-6 ч)

Метамизол – ненаркотический анальгетик

- Селективный блокатор ЦОГ-2 (ЦНС),
Нет гастроинтестинальной активности (даже при
БА), геморагии
- НО!
- Анафилактический шок
- Гепатит, альбесидит
- Не рекомендуется детальным исследованием
- Противопоказан при беременности
- Канцерогенное действие

Страны, где запрещено или ограничено использование метамизола и метамизол-содержащих препаратов



Запрещено

ограничено

Предпочитают не рисковать



Метамизол *запрещен* - 5 стран



Запрещены метамизол содержащие ЛС

- 5 стран

В Германии («Родина») с 1987г.

метамизолсодержащих
препаратов *запрещены*

Метамизол

- Антипиретики, Купирол, Пиралдин, Судан, Перу (стран) – иная форма
- только по некоторым показателям
- Метамизол и его препараты запрещены в России и некоторых развивающихся странах

изводится на 32

Заведен

Метамизол

Регистр на Фарм.Генерална Агенција на Република Македонија од
26.10.2009 г. № «Рекомендации по приему
метамизола и метамизоловых препаратов
препаратов у детей < 18 лет без
консультации врача не более 3-х дней»

ГКС

- Стимуляция активности АА-аминокислотного обмена (стимуляция синтеза ПП, белков, триглицеридов)
- А/экскурсивное действие
- А/пролиферативное действие
- А/антигиперлипидемический эффект

ГКС

...Почему ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ, как «стакаан»
вина,

Могут быть полезными многим
(пациентам),

Много ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ, как «бутылка»
вины, есть у всех.

Спасибо

Классификация ГКС

• Короткого действия (< 2 ч) –

Гидрокортизон;

- Средней продолжительности (< 24 ч) –
преднизолон, метипреднизолон

• Длительного (> 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
- Средние
- Высокие
- Очень высокие
- Интенсивная терапия

≤ 7,5
7,5-30
30-60
> 100
> 250

Нежелательные эффекты ГКС-1

- **Психика:** энцефалопатия, бессоня, галлюцинации, депрессия, забывчивость, нарушение ритма суточного сна, нарушение аппетита
- **Минеральный обмен:** задержка Na^+ , H_2O , АД ↑, потеря K^+ , Mg^{2+}
- **Белковый обмен:** ↓ синтеза, ↑ катаболизма
- **а) >катаболизм:** миопатия (триамтерен), дистрофии, эрозии, язвы
- **б) индукция ферментов печени** → снижение активности антибиотиков
- **в) усиление инфекций («стерта»)**
- **г) гиперкалиемия**
- **Кровь:** лимфо- эозинопения, нейтрофилия
- **г) эритро-, тромбоцитоза**

Нежелательные эффекты ГКС-2

- Дипидный обмен
- Углеводный обмен
- Зрение
- Другое: гиреузм, панфатит, импотенция
- Помогает отмены. 3-7 дн. (до 5 мг) не

Клиника «синдрома отмены» ГКС (недостаточность надпочечников)

- Головные боли, головная боль, головокружение
- Недомогание, слабость, боли в суставах
- Одышка, гипотония ортостатическая
- Тошнота, рвота, анорексия
- Ухудшение аппетита,
- Гипотензия

**«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 при повреждении какого-либо участка тела

Боль

Боль может стать
самостоятельной
болезнью.

ХБ – не выполняет
важных функций.



Ступенчатая схема лечения ХБ

Мощный оптимизатор

Нейроототический
анализатор или
НПВС

III ступень

Средний оптимизатор +
Нейроототический
анализатор или
НПВС

II ступень

Нейроототический

НПВС

I ступень

(ВОЗ, 2002) / 1999

Боль

- Антигетеросексуальности должны быть начаты:
- Пероральными (по возможности)
- По времени, НЗ по требованиям
- Поэтапно

- **Скопиме начинат с**
дигитална техника и на
интернет.

(DOD, 1990)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ

Болевые рецепторы

— прекращение боли

- Периферические нервы и ганглии
- Спинальные корешки

— проведение боли

- СМ

— модуляция боли

— Спинальные болевые рефлексы

— проведение боли

— проведение боли

— проведение боли

— проведение боли

— проведение боли

— проведение боли

— проведение боли

НПВС

Местные
анестетики

Опийные анальгетики

гипоталамус таламус кора)

— Когнитивные, эмоциональные,

— реакция на боль

Гипоталамус

Гипоталамус

Наркотические анальгетики (НА)

• Механизм обезболивающего действия новых НА не устраняет мышечных спазмов в болевом (местная парализация), а блокирует проведение и восприятие в ЦНС.

• Увеличение доз НА с целью более полного купирования боли приводит к тяжелым НР.

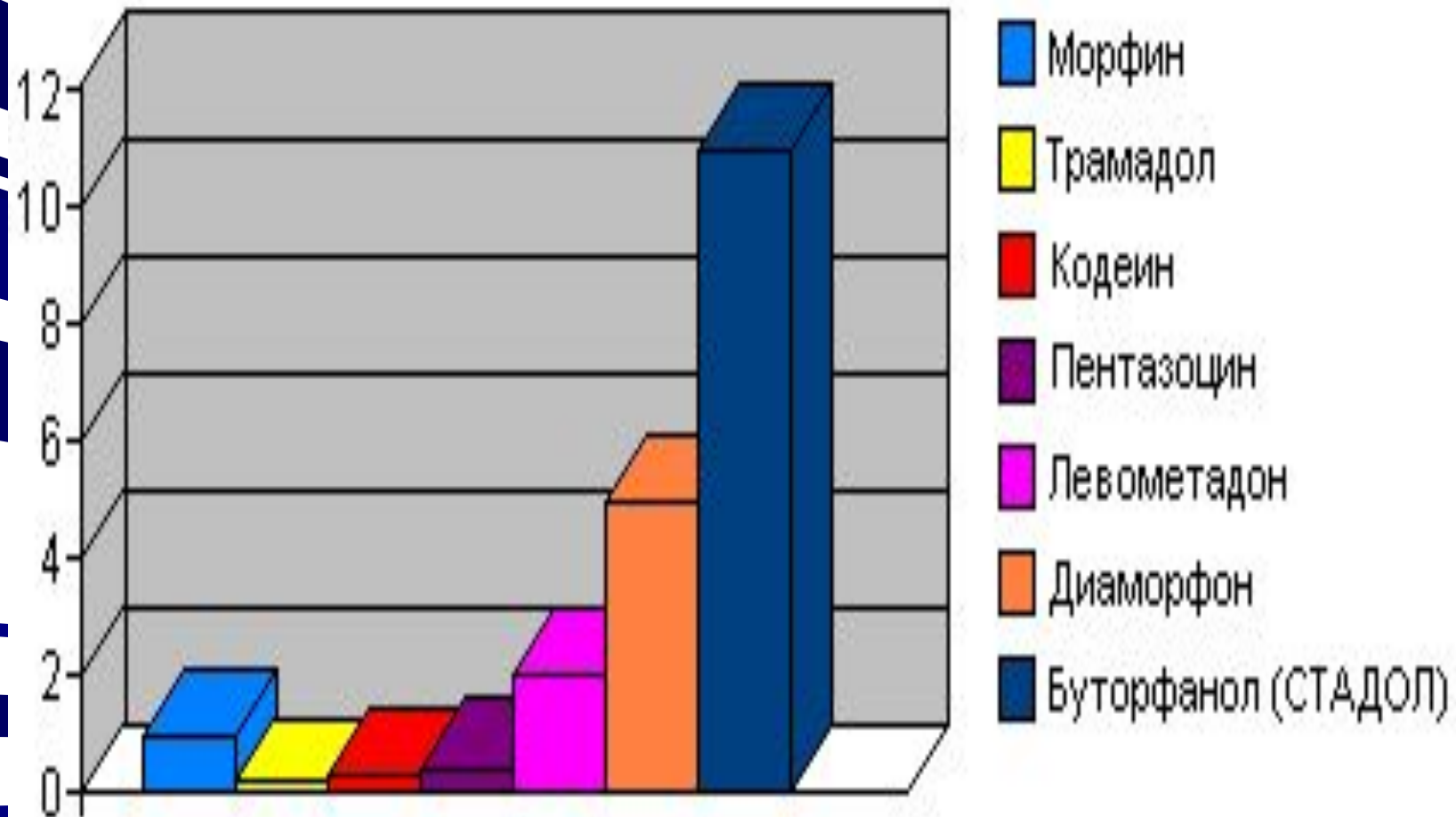
• Сильно интоксикация при передозировке
• Сильная сонливость

Типы опиоидных рецепторов

μ - (мю) – анальгезия, седативный эффект, физическая зависимость, угнетение дыхания, понижает АД и ЧСС

κ (каппа) – анальгезия, седативный эффект,

Сравнительная активность некоторых анальгетических препаратов



Соотношение анальгетического эффекта

Трамадол	0,2
Морфина сульфат	$\alpha = 0,5$
Морфина гидрохлорид	1
Тримеперидин	150

Морфин

гидрохлорид морфина фосфат (HCl)
конъюгирован с морфином

- Бронхоспазм, одышка, бронхиальная гиперреакция, угнетение дыхания, АД
- Спазм ЖКТ, ЖВП, МВ

противопоказан при алкогольной
интоксикации

- Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности

Промедол

Анальгетик

- В 2-4 раза слабее морфин
- длительность эффекта - 2-4 ч
(<морфин)
- умеренный спазмолитик, снижает тонус ЖКТ, ЖВП, МВП
- не вызывает привыкания
- вызывает тошноту, рвоту
- Как и морфин < противопоказан при миастении
- (показан при отеке легких)

Кодеин

• препарат с умеренно выраженными седативной и анальгетической активностью

• Не является препаратом выбора при 2-й ступени терапии боли

- метаболит морфина

Эффект – через 1 час, продолжается 3-4 ч

В комбинации с парацетамолом эффект усиливается

Бупренорфин (норфин, нопан)

- Частичный агонист опиоидных рецепторов
- Активное вещество в 20 мг/мл
- Меньше угнетает дыхание
- Действует 6-8 часов – только при длительных (> 4 ч) операциях
- Таблетки – при массивных
- Постепенное уменьшение дозы
- Налоксон как антидот малоэффективен

Буторфанол (стадол)

- Агонист-антагонист μ -рецепторов, мультирецептор κ - и δ -рецепторов
- уступает морфину 3-5 раз
- <<наркотический потенциал>>
Меньше угнетает дыхание
- Существенно не влияет на тонус
мышечных органов
- Не вызывает спазма коронарной артерии
- Сильнее фентанила по антиноцицепции
- Не вызывает мастодонии

Трамадол

- Слабый агонист μ -рецепторов моноаминергического тонуса (↑ выбождение и ↓ обратный захват серотонина, НА) → усиливает проводимость Ц/воспалительное действие
- Умеренная эффективность (морфин и промедол) — более эффективен при хронической боли
- Не влияет на кровообращение, тонус внутренних органов
- Не вызывает привычки, опьянения, вытеснения из сознания
- Риск лекарственной зависимости — слабый антидот

НПВС – патогенетическое лечение

- - Препараты НПВС действуют сразу же на периферии в очаге воспаления за счет фармакологической блокировки синтеза медиаторов боли. III

Адьювантная терапия

Антидепрессанты – трициклические
Норэпинефрин., Венлафаксин, Дулоксетин
Дополнительный – анальгетический эффект

- А/конвульсанты – Карбамазепин,
Ламотриджин, Габапентин,
Топирамат, Прегабалин, Габазепин, Прегабалин

Антихолинэргические препараты
Блокаторы периферической боли

- МАО – ингибиторы

Адьювантная терапия

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

Миорелаксанты

- Баклофен (баклофенат)
- Тизанидин (ордалум)
- Толперисон (мидокалм)
- угнетают спинномозговые рефлексы
- мышечное напряжение и боль
- сонливость, сонливость,
- головокружение