

Нестероидные противовоспалительные средства

противовоспалительные средства

- Первая группа - это нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), о которых и пойдёт речь ниже.
- Вторая группа - глюкокортикостероиды,
- третья - так называемые базисные средства терапии коллагенозов, их называют ещё малыми иммунодепрессантами, и, наконец,
- собственно иммунодепрессанты.

Все эти средства ещё можно разделить на две большие группы –

- быстродействующие (НПВС), подавляющие различные неспецифические факторы воспаления,
- медленно действующие (иммунодепрессанты), влияющие на основные иммунные звенья патологического процесса.

Кортикостероиды стоят особняком как средства, сочетающие противовоспалительные и иммунодепрессивные свойства.

Механизм действия и основные эффекты НПВС:

- Основной механизм действия НПВС - угнетение синтеза простагландинов путём торможения каскада арахидоновой кислоты, ингибируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ, или простагландин-синтетазу). Простагландины являются основными "действующими лицами" в генезе боли, воспаления и повышения температуры, поскольку они:
 - - являются медиаторами местной воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов (в основном PgE2 и PgI2);
 - - сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину и брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;
 - - повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом PgE2).

Существуют два изофермента ЦОГ:

- ЦОГ-1 (COX-1 – англ.) – контролирует выработку ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов и почечный кровоток
- ЦОГ-2 – участвует в синтезе ПГ при воспалении.
 - ЦОГ-2 в здоровых тканях в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов (цитокины и др.), запускающих *воспалительную реакцию*.

Фармакологические эффекты НПВС

Максимальное
угнетение
синтеза ПГ

- Противовоспалительный
- Болеутоляющий
- Жаропонижающий
- Антиагрегационный
- Урикозурический
- Иммуносупрессивный

Выражен
в
меньшей
степени

Дозозависимы
й

Противовоспалительное действие НПВС

также связано

- с торможением ПОЛ,
- стабилизацией лизосомальных мембран (что препятствует выходу лизосомальных ферментов и предупреждает повреждение клеточных структур),
- с торможением процессов образования макроэргических соединений в процессах окислительного фосфорилирования (снижение энергообеспечения воспалительного процесса и торможение хемотаксиса клеток в очаг воспаления),
- торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления),
- угнетением синтеза, взаимодействия с рецепторами, инактивацией других медиаторов воспаления (брадикинин, лимфокины, лейкотриены, факторы комплемента и др.),
- торможением пролиферативной фазы воспаления за счёт ингибирования трансформации лимфоцитов,
- торможением продукции ревматоидного фактора.

Анальгетический эффект НПВС

- применяется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия наркотическим препаратам.

Преимущество НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что они

- не угнетают дыхательный центр,
- не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость,
- не обладают спазмогенным действием (имеет значение при коликах).

Жаропонижающий эффект НПВС

- обусловлен снижением чувствительности центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов и проявляется только при лихорадке, на нормальную температуру тела они не влияют.

Антиагрегационный эффект НПВС

- при ингибировании ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез сильного эндогенного проагреганта тромбоксана.
- Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает аспирин, который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней).
- Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Иммуносупрессивный эффект НПВС

- выражен достаточно слабо, проявляется при длительном применении и имеет вторичный характер за счёт снижения проницаемости капилляров - затрудняется контакт иммунокомпетентных клеток и антител с антигеном.

Скорость наступления различных эффектов НПВС

- антипиретическое и анальгетическое действие НПВС развивается через 0,5-2 ч.,
- противовоспалительное - через 3-4 дня,
- десенсибилизирующее - через 3 мес.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

<i>Производные салициловой кислоты</i>		<i>Производные пиразолона</i>	<i>Производные, фенилуксусной кислоты</i>
Кислота ацетилсалициловая (Аспирин) Ацетилсалицилат лизина (Ацелизин) Дифлунизал (Долобид)		Метамизол натрия (Анальгин) Фенилметазон (Бутадион) Кебузон (Кетазон) Пропифеназон	Диклофенак (Вольтарен, Ортофен)
<i>Производные пропионовой (гетероарилуксусной) кислоты</i>			<i>Производные, индолуксусной кислоты</i>
Ибупрофен (Нурофен) Флурбипрофен (Флугалин) Кетопрофен (Фастум гель, Кетонал)	Напроксен (Налгезин) Тиапрофеновая кислота (Сургам)	Индометацин (Метиндол) Сулиндак (Клинорил) Этодолак	
<i>Фенаматы (производные антраниловой кислоты) и др. карбоновых кислот</i>		<i>Оксикамы</i>	
Мефенамовая кислота Этофенамат Нифлумовая кислота (Доналгин)		Пироксикам (Фелден) Лорноксикам Теноксикам Мелоксикам (Мовалис)	
		Набуметон Нимесулид (Найз) Целекоксиб Рофекоксиб Кеторолак	

Комбинированные препараты:

- алка-зельтцер (Аспирин+Лимонная кислота+Бикарбонат натрия)
- анальгин-хинин (Анальгин+Хинин)
- анапирин (Анальгин+Амидопирин+Кофеин)
- андипал (Анальгин+Дибазол+Папаверин+Фенобарбитал)
- артротек (Диклофенак+Мизопростол)
- аскофен (Аспирин+Фенацетин+Кофеин)
- баралгин (Анальгин+Питофенон+Фенпивероний) - триган, спазмалгин, максиган
- бенальгин (Анальгин+Кофеин+Вит. B1)
- ибуклин (Ибупрофен+Парацетамол)
- ланагесик (Мефенаминовая кислота+Парацетамол)
- каффетин (Пропифеназон+Парацетамол+Кофеин+Кодеин)
- колдрекс (Парацетамол+Фенилэфрин+Терпингидрат+Кофеин)
- кулпан-С (Парацетамол+Метионин)
- новалгин (Пропифеназон+Парацетамол+Кофеин)
- новиган (Ибупрофен+Питофенон+Фенпивероний)
- кислота)
- новомигрофен (Амидопирин+Фенацетин+Кофеин+Лимон.к-та)
- пенталгин (Анальгин+Парацетамол+Кодеин+Кофеин+Фенобарбитал)
- пирамеин (Амидопирин+Кофеин)
- пирафен (Амидопирин+Фенацетин)
- пиркофен (Амидопирин+Фенацетин+Кофеин)
- пливалгин (Парацетамол+Пропифеназон+Кофеин+Фенобарбитал+Кодеин)
- реопирин (Амидопирин+Бутадион) - пирабутол
- румафен (Диклофенак+Дифлунизал)
- саридон (Парацетамол+Пропифеназон+Кофеин)
- седалгин (Аспирин+Фенацетин+Фенобарбитал+Кофеин+Кодеин)
- седалгин-нео (Аспирин+Анальгин+Фенобарбитал+Кофеин+Кодеин)
- солпадеин (Парацетамол+Кофеин+Кодеин)
- томапирин (Аспирин+Парацетамол+Кофеин)
- темпалгин (Анальгин+Темпидин)
- цитрамон (Аспирин+Фенацетин+Кофеин+Какао+Лимонная кислота)
- цитрамон П (Аспирин+Парацетамол+Кофеин)
- фервекс (Парацетамол+Фенирамин+Аскорбиновая кислота)
- цитрапак (Аспирин+Парацетамол+Кофеин+Какао+Аскорбиновая

Интересно, что в одну и ту же группу входят препараты, достаточно сильно отличающиеся и по силе действия, и по частоте развития и характеру побочных эффектов.

- Например, в группе производных фенилпропионовой кислоты ибупрофен является одним из слабых НПВС, а напроксен достаточно "приличный" по силе препарат.

Также препараты могут быть классифицированы по силе противовоспалительного эффекта, селективности торможения циклооксигеназы, длительности действия и по переносимости.

- По экспериментальным данным можно составить несколько шкал активности препаратов, хотя они могут несколько отличаться от клинических данных

1. Выраженность противовоспалительного действия:

- индометацин > диклофенак > пироксикам > напроксен > бутадион >> ибупрофен > анальгин > амидопирин > аспирин.

2. Выраженность анальгетического действия:

- диклофенак > индометацин >>
анальгин > амидопирин >
пироксикам > напроксен >
ибупрофен > бутадион > аспирин.

3. Выраженность антипиретического действия:

- диклофенак > пироксикам > анальгин > индометацин > напроксен >> амидопирин > ибупрофен > бутадион > аспирин.

4. Выраженность ульцерогенного действия:

- индометацин >> пироксикам > диклофенак > напроксен > бутадион > аспирин > анальгин > ибупрофен > амидопирин.

По клиническим данным чаще всего ульцерацию вызывают аспирин и индометацин, реже пироксикам, напроксен, бутадион, более редко ибупрофен, диклофенак, анальгин.

Активность в отношении ЦОГ

Естественно, терапевтический эффект НПВС реализуется за счёт торможения активности ЦОГ-2, а основные побочные эффекты появляются при ингибировании ЦОГ-1. Таким образом, появляется возможность повышать эффективность и переносимость НПВС путём создания более селективных препаратов. Имеющиеся препараты по-разному активны в отношении изоферментов ЦОГ.

- Так, наиболее активны в отношении ЦОГ-1 индометацин, аспирин и пироксикам, несколько менее на неё действуют напроксен, диклофенак и ибупрофен, более селективны к ЦОГ-2 нимесулид, мелоксикам, набуметон и этодолак, наконец, выраженную избирательность проявляют целекоксиб и рофекоксиб. Для некоторых препаратов вычислен индекс селективности (соотношение ингибирования ЦОГ-1 / ЦОГ-2). Например, для мелоксикама он составляет 0,33, диклофенака - 2,2, теноксикама - 15, пироксикама - 33, индометацина - 107. Следует помнить, что селективные препараты практически не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2

**Мелоксикам,
Набуметон,
Этодолак,
Целекоксиб, Рофекоксиб**

Наиболее селективны

Общие принципы применения НПВС

- **Показания к применению:**

-

1. Ревматизм и ревматические заболевания суставов (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), реактивные и инфекционно-аллергические артриты, подагрический артрит, псориатический артрит, артриты при коллагенозах (СКВ, системная склеродермия и др.). При ревматоидном артрите, болезни Бехтерева лечение обязательно должно быть комплексным, обязательно используют другие методы лечения. В начале лечения можно использовать одновременно парентеральное и пероральное введение препаратов. При преимущественно суставной форме заболевания лечение начинают с наиболее активных (Пироксикам, Диклофенак, Индометацин), применение же относительно менее активных Аспирина, Ибупрофена допустимо только в лёгких случаях, мало пригодны пиразолоны, имеющие большое число побочных эффектов при длительном применении, хотя допустим короткий курс Бутадиона с последующим переходом на более безопасный препарат. НПВС при ревматоидном артрите применяют длительно (годами), поэтому нередко возникают побочные эффекты. Следует учитывать, что при ревматоидном артрите НПВС оказывают только симптоматический эффект, не влияя на течение заболевания. Они не способны приостановить прогрессирование процесса, вызвать ремиссию и предупредить развитие деформации суставов. В то же время облегчение, которое НПВС приносят больным ревматоидным артритом, настолько существенно, что ни один из них не может обойтись без этих препаратов.

При ревматизме

- НПВС используют в полной дозе не менее 2 мес., традиционно используют Аспирин (3-4 г/сут), Бутадион (450-600 мг/сут), хотя более предпочтительны Индометацин, Диклофенак (75-100 мг/сут). Бутадион нежелателен при недостаточности кровообращения (задержка натрия и воды).

При болезни Бехтерева

- одним из наиболее эффективных препаратов является Бутадион (применяется в суточной дозе 450-900 мг/сут, поддерживающая доза 100-200 мг), он хорошо снимает боли и скованность в суставах, хотя малопригоден для длительного применения из-за серьезных побочных эффектов. Допустимо начинать лечение Бутадионом с последующей (через 2-3 нед) заменой на другие препараты, возможно начинать лечение с комбинированной терапии (Индометацин + Бутадион) с последующей отменой Бутадиона. Применять из других НПВС рекомендуется наиболее активные препараты (Индометацин, Пироксикам, Диклофенак и др.) в достаточно больших дозах (Индометацин - 100-150 мг/сут), после достижения эффекта (уменьшение боли и скованности в суставах) переходят на поддерживающую дозу.

2. Неревматические заболевания

- позвоночника, суставов и мышц (остеохондроз, остеоартроз, миозит, тендовагинит) - используют в основном анальгетики (Анальгин), лучше применять Ибупрофен, сочетающий хороший анальгетический эффект, противовоспалительную активность и малое число побочных эффектов.

3. Травматические повреждения опорно-двигательного аппарата

(ушибы, растяжения, разрывы связок) –

- используют препараты с хорошим анальгетическим эффектом, наиболее предпочтителен Кеторолак, при его применении можно снизить дозы наркотических анальгетиков.

4. Неврологические заболевания

воспалительной и травматической природы
(невралгии, радикулоневриты, люмбаго)

- - любые препараты с выраженным обезболивающим эффектом (Кеторолак, Диклофенак, Пироксикам), внутрь и парентерально.

5. Пред- и послеоперационная анальгезия

- - используют обычно парентерально
Анальгин, Кеторолак.

6. Острый болевой синдром спастического генеза

(почечная, печёночная колика) –

- наиболее предпочтительно использование препаратов, содержащих метамизол (Анальгин), так как он обладает слабым спазмолитическим эффектом. Хороший эффект даёт Баралгин, содержащий спазмолитики в дополнение к метамизолу.

7. Различные болевые синдромы

(головная, зубная боли, дисменорея)

- чаще применяют таблетированные комбинированные препараты, в более тяжёлых случаях допустимо короткое применение НПВС с хорошим анальгетическим эффектом (Кеторолак, Диклофенак, Пироксикам).

8. Лихорадка

- (если нет противопоказаний для снижения температуры)
 - можно использовать любые анальгетики-антипиретики.
Производные антраниловой кислоты и Парацетамол более безопасны, чем пиразолоны и Аспирин.

9. Профилактика тромбозов и ретромбозов.

- В качестве антиагреганта наиболее широко применяется аспирин - при стенокардии, инфаркте миокарда, транзиторных нарушениях мозгового кровообращения и некоторых других заболеваниях. В то же время Аспирин слабо влияет на тромбообразование в венах, поэтому его не следует использовать для профилактики послеоперационных тромбозов в хирургии, где препаратом выбора является Гепарин.

Противопоказания к приему НПВС:

1. Язвенная болезнь, любые эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения.
2. Бактериальные артриты и другие заболевания, симптомы которого маскируются противовоспалительным действием НПВС.
3. Беременность и период кормления грудью.
4. Дети до 2 лет.
5. Цитопенические состояния, особенно лейкопении.
6. Тяжёлые нарушения функции печени, сердца и почек.

Предосторожности:

- Гипертензия и недостаточность кровообращения - препараты вызывают задержку натрия и воды, что может приводить к декомпенсации.
- Любые заболевания ЖКТ, в том числе в анамнезе - можно ожидать обострения.
- Аллергические заболевания - НПВС должны с осторожностью назначаться больным бронхиальной астмой, а также лицам, у которых ранее выявлялись нежелательные реакции при приеме любых других НПВС.
- Кровоточивость любого происхождения - возможно её усиление.
- Амбулаторное применение у лиц, профессии которых требуют повышенного внимания (индометацин, бутадион).

Побочные эффекты НПВС:

- **1. Раздражающее действие на ЖКТ** - основное отрицательное свойство всех НПВС (10-35% всех побочных эффектов), объясняется снижением протективного действия простагландинов на слизистую ЖКТ, что ведёт к увеличению кислотности желудочного сока, повышению проницаемости клеточной мембраны, снижению синтеза гликопротеидов, защитной слизи и бикарбонатов. Может проявляться диспептическими расстройствами (болями, тяжестью в эпигастрии, тошнотой, рвотой, вздутием живота, изжогой, снижением аппетита, диареей или запором - у 30-40% больных), образованием эрозий, язв в желудке и 12-перстной кишке (у 10-20% больных), вплоть до желудочно-кишечных кровотечений и перфораций (у 2-5% больных). Язвы также могут вызываться прижигающим действием плохо распадающихся таблеток аспирина. Наиболее ulcerогенны, кроме Аспирина, Индометацин, Пироксикам.
- Симптоматика при поражении ЖКТ у половины больных отсутствует (особенно пожилых), выявляется часто случайно (возможно, связано с анальгетическим действием препаратов).

Повышенный риск гастротоксичности

- пожилые пациенты (более 60 лет),
- курящие, злоупотребляющие алкоголем,
- имеющие семейный язвенный анамнез,
- женщины,
- лица с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями,
- совместный прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов.
- Естественно, риск увеличен также при длительной терапии НПВС, больших дозах или приеме двух или более препаратов этой группы.

Меры профилактики:

- параллельное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (блокаторы протонной помпы - Омепразол > синтетический аналог ПГ-Е2 Мизопростол > H₂-гистаминоблокаторы - Фамотидин). Существуют комбинированные препараты, в состав которых входят НПВС и Мизопростол;
- коррекция тактики лечения: (а) снижение дозы; (б) переход на парентеральное, ректальное или местное введение; (в) прием кишечнорастворимых лекарственных форм; (г) использование пролекарств (например, Сулиндака). Однако, вследствие сохранения системного действия НПВС, эти меры помогают лишь частично;
- применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (Мелоксикам, Набуметон), которые переносятся существенно лучше и не уступают другим препаратам по эффективности.

2. Гематологические реакции:

- анемия (гипохромная микроцитарная анемия, гемолитическая анемия, гипо- и апластическая анемии, постгеморрагическая при длительных скрытых кровотечениях) наблюдается при применении пиразолонов, Индометацина, Аспирина;
- тромбоцитопении (цитостатическая реакция аллергического происхождения), вплоть до тромбоцитопенической пурпуры;
- лейкопении, вплоть до агранулоцитоза - чаще других это действие проявляется у пиразолонов (Бутадиона, Анальгина);
- панцитопения - очень редко, но бывает.

- Все НПВС из-за антиагрегантного действия и торможения образования протромбина в печени могут вызывать кровоточивость, чаще из желудочно-кишечного тракта (при применении аспирина больной может терять в день до 3-8 мл крови). Меры профилактики и контроля: ежемесячно проводить общий анализ крови, особенно при назначении производных пиразолона, и проверять кал на скрытую кровь.

3. Реакции

гиперчувствительности и аллергические реакции

- (чаще кожные проявления - 12-15% всех побочных эффектов) в виде различных сыпей, крапивницы, кожного зуда, фотосенсибилизации, отёка Квинке, ринита, конъюнктивита, вплоть до бронхиальной астмы, синдромов Лайелла и Стивенса-Джонсона, анафилактического шока (очень редко).
- Реакции типа аспириновой астмы, крапивницы, ангионевротического отёка и анафилаксии могут быть реакциями идиосинкразии и возникают у больных, не склонных к аллергии. Поэтому Аспирин и другие НПВС рекомендуется с очень большой осторожностью применять у больных бронхиальной астмой. Чаще других реакции вызывает Аспирин, кожные проявления чаще отмечаются при использовании пиразолонов. Обычно возникают на 1-3 неделе лечения. В виде индивидуальных реакций повышенной чувствительности иногда встречаются выпадение волос (Ибупрофен).
- Описано развитие острой почечной недостаточности при использовании НПВС как следствие острого аллергического интерстициального нефрита.

4. Реакции со стороны ЦНС

- (до 10% случаев) - головная боль, головокружения, обмороки, сонливость, чувство утомления, возможны депрессивные состояния, галлюцинации, спутанность сознания и даже судороги. Это действие наиболее характерно для Индометацина.

5. Нарушения функции почек

обусловлено двумя механизмами:

- Первый - торможение синтеза простагландинов (ПГ-E2 и простаглицлина), что ведёт к сужению сосудов и ухудшению почечного кровотока, вызывающих ишемические изменения в почках, снижение клубочковой фильтрации, что в свою очередь вызывает нарушения водно-электролитного обмена (задержка натрия, воды, гиперкалиемия), рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления. Более всего уменьшают почечный кровоток Индометацин и Бутадион.
- Другой механизм - прямое токсическое действие НПВС, которые вызывают интерстициальный нефрит (анальгетическая нефропатия), вероятность его увеличивается при длительном применении (3-6 мес).

Наиболее опасные в отношении нефротоксичности

- комбинированные препараты с Аспирином, Фенацетином и Кофеином. Возможно тяжёлое поражение почек вплоть до развития почечной недостаточности.
- Острый канальцевый некроз могут вызвать Ибупрофен, Напроксен.
- При применении Бутадиона описаны случаи острого интерстициального нефрита, он также за счёт урикозурического эффекта может вызвать кристаллизацию мочевой кислоты в канальцах.
- Другие препараты также могут вызывать снижение функции почек (от небольшого повышения уровня креатинина до анурии).

Факторы риска нефротоксичности:

- лица старше 65 лет, предшествующая почечная патология, тяжёлые нарушения функции печени, гиповолемия, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков.

Меры профилактики и контроля:

- клиническое наблюдение (проверять наличие отёков, регулярный контроль артериального давления, особенно при гипертензии), ежемесячно проводить общий анализ мочи, каждые 2-3 месяца определять уровень креатинина сыворотки с расчётом его клиренса.

6. Острый внутрисосудистый гемолиз

- с последующей острой почечной недостаточностью возникает при применении Аспирина на фоне дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

7. Мутагенное и тератогенное действие

- нарастание хромосомных aberrаций в лимфоцитах (Аспирин, Бутадион),
- канцерогенное действие (Амидопирин).
- Препараты (особенно Индометацин) могут тормозить родовую деятельность.

8.Нарушения водно-солевого обмена

- (задержка жидкости и натрия), что особенно нежелательно при недостаточности кровообращения, гипертензиях и нарушении функции почек.
 - Это часто возникает при приёме Бутадиона, чуть меньше - Индометацина, Аспирина

9. Реакции со стороны глаз:

- помутнение роговицы, изменения полей зрения, зрачка
- токсическая амблиопия, неврит зрительного нерва - связаны с применением Ибупрофена
- ретино- и кератопатия (Индометацин) из-за отложения препарата в сетчатке и роговице

10.Миокардиодистрофия

- в виде нарушений реполяризации миокарда (Бутадион).

11. Поражения печени

- происходят по иммуноаллергическому и токсическому механизму, возможны как бессимптомное повышение трансаминаз, так и гепатиты разной степени тяжести (холангиолитический и паренхиматозный). Наиболее часто возникают при применении пиразолонов, Индометацина и Аспирина, особенно у детей.
- Меры профилактики и контроля: каждые 2-3 месяца определять уровень трансаминаз

12.Транзиторное снижение слуха

- при применении Аспирина, Индометацина, Ибупрофена, пиразолонов.

13. Удлинение беременности и замедление родов

- из-за торможения синтеза простагландинов E₂ и F₂, которые стимулируют миометрий. Поэтому НПВС и противопоказаны при беременности.

Передозировка

- проявляется усилением побочных эффектов, особенно со стороны ЦНС, почек. Кроме стандартных детоксикационных мероприятий (после перорального приёма - промывание желудка, приём сорбентов, слабительных препаратов, сифонные клизмы, форсированный диурез, экстракорпоральная детоксикация) применяется гидрокарбонат натрия, способствующий выведению НПВС почками. Гемодиализ обычно мало эффективен.

Лекарственные взаимодействия:

для НПВС они достаточно многочисленны. Особое значение имеет взаимодействие

- с антикоагулянтами (повышение риска кровотечений),
- диуретиками (снижение действия, риск почечной недостаточности) и
- гипотензивными средствами (ослабление действия).
- За счёт вытеснения из связи с белком усиливается эффект гипогликемизирующих средств, барбитуратов, кортикостероидов, трициклических антидепрессантов, токсичность аминогликозидов, сердечных гликозидов, метотрексата, солей лития, фенитоина (дифенина) и некоторых других лекарственных средств.
- Анальгетический эффект наркотических анальгетиков снижается на фоне применения НПВС.

Влияние других препаратов, назначаемых одновременно с НПВС

- Так, алюминий-содержащие антациды и холестирамин ослабляют всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте, поэтому параллельное назначение таких антацидов может потребовать увеличения дозы НПВС, а между приемами холестирамина и НПВС необходимы интервалы не менее 4 часов.
- Щёлочи (сода) усиливают всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте,
- Противовоспалительное действие НПВС усиливают глюкокортикоиды и иммунодепрессанты (хотя кортикостероиды снижают анальгетический эффект НПВС),
- Анальгетический эффект НПВС усиливается седативными препаратами.

Правила назначения и дозирования:

- Выбор препарата: реакция разных больных с одной и той же патологией на данный противовоспалительный препарат может варьировать в широких пределах - от полной неэффективности до замечательного результата. Поэтому для каждого больного необходимо подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Разумеется, начинать желательно с препаратов, которые имеют заведомо более высокую эффективность и хорошую переносимость.
- Необходимо учитывать, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего, последний отмечается уже в первые часы, в то время как противовоспалительный достигается через 10-14 дней регулярного приема, а при назначении некоторых НПВС (напроксен, оксикамы) еще позднее - на 2-4 неделе. Считается, что эффект терапии НПВС оценивается не ранее, чем через месяц лечения.

Подбор дозы:

- при назначении препаратов используют два метода - восходящий и нисходящий. При восходящем лечении новый для больного препарат сначала назначают в наименьшей дозе на 3-4 дня, далее ступенчато по 2-3 дня дозу увеличивают до полной, и после достижения эффекта постепенно снижают до поддерживающей (до $1/4$ - $1/6$ полной) дозы. При нисходящей терапии сразу назначают полную дозу, затем снижают до поддерживающей, обычно это требуется при необходимости быстрого получения эффекта. У некоторых больных лечебный эффект достигается только при использовании очень высоких доз НПВС. В последнее время имеется тенденция к увеличению разовых и суточных доз препаратов, особенно для характеризующихся наиболее хорошей переносимостью (ибупрофен, напроксен), однако необходимо сохранять ограничения на максимальные дозы препаратов с выраженными побочными эффектами (аспирин, бутадион, индометацин, пироксикам).

Порядок и время приема:

- обычно НПВС назначают после еды, особенно при длительном применении. Но для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать их за 30 минут до или через 2 часа после еды, запивая 1/2-1 стаканом воды. После приема в течение 30 минут желательно не ложиться в целях профилактики развития эзофагита. Желателен приём НПВС на ночь, что связано с биоритмом процесса воспаления (максимум в вечерние и ночные часы). Также момент приема препаратов может определяться временем максимальной выраженности симптомов заболевания (боль, скованность в суставах), тогда можно назначать НПВС в любое время суток. Например, при выраженной утренней скованности используют ранний (сразу после пробуждения) прием быстро всасывающихся НПВС или назначение пролонгированных препаратов на ночь. Наибольшей быстротой всасывания в желудочно-кишечном тракте (то есть быстрым наступлением эффекта) обладают напроксен-натрий (Анранакс), диклофенак-калий (Вольтарен рапид), водорастворимый аспирин (Аспирин УПСА), кетопрофен (Кетонал).

- При необходимости применения НПВС у больных с заболеваниями верхнего отдела ЖКТ их лучше назначить в виде свечей или инъекций. Применение препаратов в виде свечей удлиняет их действие, а длительность действия инъекционных форм меньше, чем при пероральном приёме.

Производные салициловой кислоты

История

- Кислота ацетилсалициловая
- Натрия салицилат
- Одним из самых старинных средств для снятия боли и жара является хинин из коры хинного дерева
- В народной медицине по тем же показаниям использовали кору ивы
- Ацетилсалициловая кислота была синтезирована в 1853 году
- 1899 г. – применение ацетилсалициловой кислоты при артрите
- «Аспирин» – *Spirea* – родовое название ивы; *Säure* (нем.)
- – кислота

Салицилаты

- Быстро всасываются в желудке и верхней части тонкого кишечника
- Пиковая концентрация в крови достигается через 1-2 часа
- Ацетилсалициловая кислота всасывается в неизменном виде и гидролизуется до уксусной кислоты и салицилатов эстеразами тканей и крови

Салицилаты

- Выводятся почками
- При насыщении этого пути выведения даже небольшое повышение дозы аспирина приводит к значительному ↑концентрации салицилатов в крови
- Ощелачивание мочи ↑скорость выведения свободного салицилата

Салицилаты

- При использовании малых доз (600 мг) ацетилсалициловой кислоты $T_{1/2} = 3-5$ ч
- При приеме в противовоспалительной дозе (≥ 4 г/день) $T_{1/2} = 15$ ч и более
 - Этот эффект наступает через неделю терапии и связан с насыщением ферментов печени, которые катализируют образование метаболитов салицилата: салицилфенилглюкуронидов и салицилуровой кислоты

Производные салициловой кислоты

Механизм
действия

- Кислота ацетилсалициловая
- Натрия салицилат
- ↓ синтеза ПГ и тромбоксана (↓ агрегации) за счет необратимого ингибирования ЦОГ
- ↑ фибринолитическую активность плазмы и ↓ концентрацию К-зависимых факторов свертываемости крови (II, VII, IX, X)
- ↓ прилипания гранулоцитов к месту повреждения сосудов, стабилизация лизосом,
- ↓ миграции полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов к месту воспаления, ↓ продукции интерлейкина I
- Влияет на подкорковые центры терморегуляции и болевой чувствительности, ↑ порога болевой выносливости, ↓ альгогенное действие брадикинина
- ↑ выброса АКТГ, ↑ продукции ГК

Особенности дозирования ацетилсалициловой кислоты

- 50-75 мг – антиагрегантное действие
 - Для угнетения агрегации тромбоцитов - 325 мг/сут длительно (1 раз в день)
 - При инфаркте миокарда и для вторичной профилактики его – 40-325 мг/сут
- 0,5-2,0 г - анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное, ↓ экскреции мочевой к-ты
- 2,0-4,0 г – не влияет на экскрецию мочевой к-ты
- > 4,0 г - ↑ экскреции мочевой к-ты, анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное, противоревматическое

Осложнения при назначении салицилатов

- Шум в ушах, ослабление слуха, головокружение расстройств психики и зрения
- Изжога, тошнота, рвота, изъязвление слизистой желудка, боли в эпигастрии, прободение имеющейся язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые кровотечения из ЖКТ
- Тромбоцитопения, анемия, лейкопения
- ↓ свертываемости крови
- Аллергии немедленного типа, бронхоспазм, отек гортани, крапивница, «аспириновая» бронхиальная астма, «аспириновая» триада – эозинофильный ринит, полипоз носа, синусит; синдром Лайелла, Стивена-Джонсона
- При длительном применении:
 - Нефрит, острая почечная недостаточность, заболевания крови, асептический менингит, усиление симптомов застойной сердечной недостаточности, отеки, повышение уровня трансфераз в крови

Осложнения при назначении салицилатов

- ↑ t° тела (в больших дозах)
- Синдром Рея (у детей на фоне высокой t° и вирусной инфекции)
- Задержка мочевой кислоты (в дозах до 2 г)
- ↓ уровня глюкозы в крови
- Провокация гипотиреоза
- Диарея

Показания к назначению салицилатов

- Острый ревматизм, инфекционные полиартриты (противовоспалительное)
- $\uparrow t^{\circ}$ тела (жаропонижающее)
- Головные боли, мигрень, миозиты, невралгии (болеутоляющее)
- Профилактика тромбоэмболий (снижающее агрегацию тромбоцитов и синтез протромбина), ИБС, наличие несколько факторов риска ИБС, инфаркт миокарда (для снижения риска повторного инфаркта и смерти после инфаркта)

Противопоказания к назначению салицилатов

- Язва желудка и двенадцатиперстной кишки
- Гемофилия, кровоточивость
- Идиосинкразия
- Аллергические реакции (с осторожностью), бронхоспазм на НПВС в анамнезе
- Беременность
- $\uparrow t^{\circ}$ на фоне вирусной инфекции в детском возрасте

Взаимодействие

- Алкоголь – потенцирование токсического действия салицилатов на печень
- Аспирин при совместном применении с другими препаратами способен вытеснять их из комплекса с белками плазмы крови
- Усиливает действие наркотических анальгетиков, пероральных противодиабетических препаратов
- Снижает действие гипотензивных средств

Производные пиразолона

Фенилбутазон (Бутадион)

Ингибирует
ЦОГ
↓ Синтез ПГ

Основные эффекты

- **анальгетический**
- **противовоспалительный**
 - ↑ образование эндогенного интерферона
 - улучшает показатель неспецифической резистентности организма
- **противоревматический**
- **жаропонижающий**
 - уступают салицилатам

Показания к назначению производных пиразолона

Полиартрит,
Ревматизм,
остеоартроз

Подагра

Анальгезирующее
Противоревматическое
Жаропонижающее -
(уступают салицилатам)
Противовоспалительное

выделение почками мочевой кислоты

Головная,
зубная боль,
дисальгоменорея

Миалгии,
невралгии,
артралгии

Побочные действия и противопоказания к назначению производных пиразолона

- **ЖКТ**
 - раздражающее действие (бутадион обладает ульцирогенной активностью)
- **Кровь**
 - угнетение кроветворения
 - лейкопения, агранулоцитоз,
 - апластическая анемия
- **Печень**
 - ингибирование ферментов печени (бутадион)
 - замедление инактивации препаратов
 - передозировка и интоксикация при применении терапевтических доз
- **Бронхоспазм**
- **Головная боль, головокружение**
- **Снижение слуха и зрения**
- **Отеки**
- **Аллергические реакции**
- **Острая почечная недостаточность**
- **Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит**
- **Заболевания крови**
- **Бронхиальная астма**
- **Заболевания зрительного нерва**
- **Сердечная недостаточность**
- **Наличие в анамнезе генерализованных аллергических реакций**
- **Беременность**

Эффекты производных пиразолона на почки



- Анальгин оказывает нефротоксический эффект за счет дозозависимого накопления в паренхиме почек в течение жизни
- Бутадион оказывает дозозависимое урикозурическое действие

* Анурия – прекращение поступления мочи в мочевой пузырь

Взаимодействие бутадиона

Режим дозирования

- ↑ эффект
непрямых
антикоагулянтов
- ↓ эффект
диуретиков
- ↑ вероятность
проявлений
токсичности
морфина, ПАСК,
пенициллина,
антидиабетически
х средств, солей

- Во время или
после еды
- ВСД 600 мг