

Производные фенилуксусной кислоты



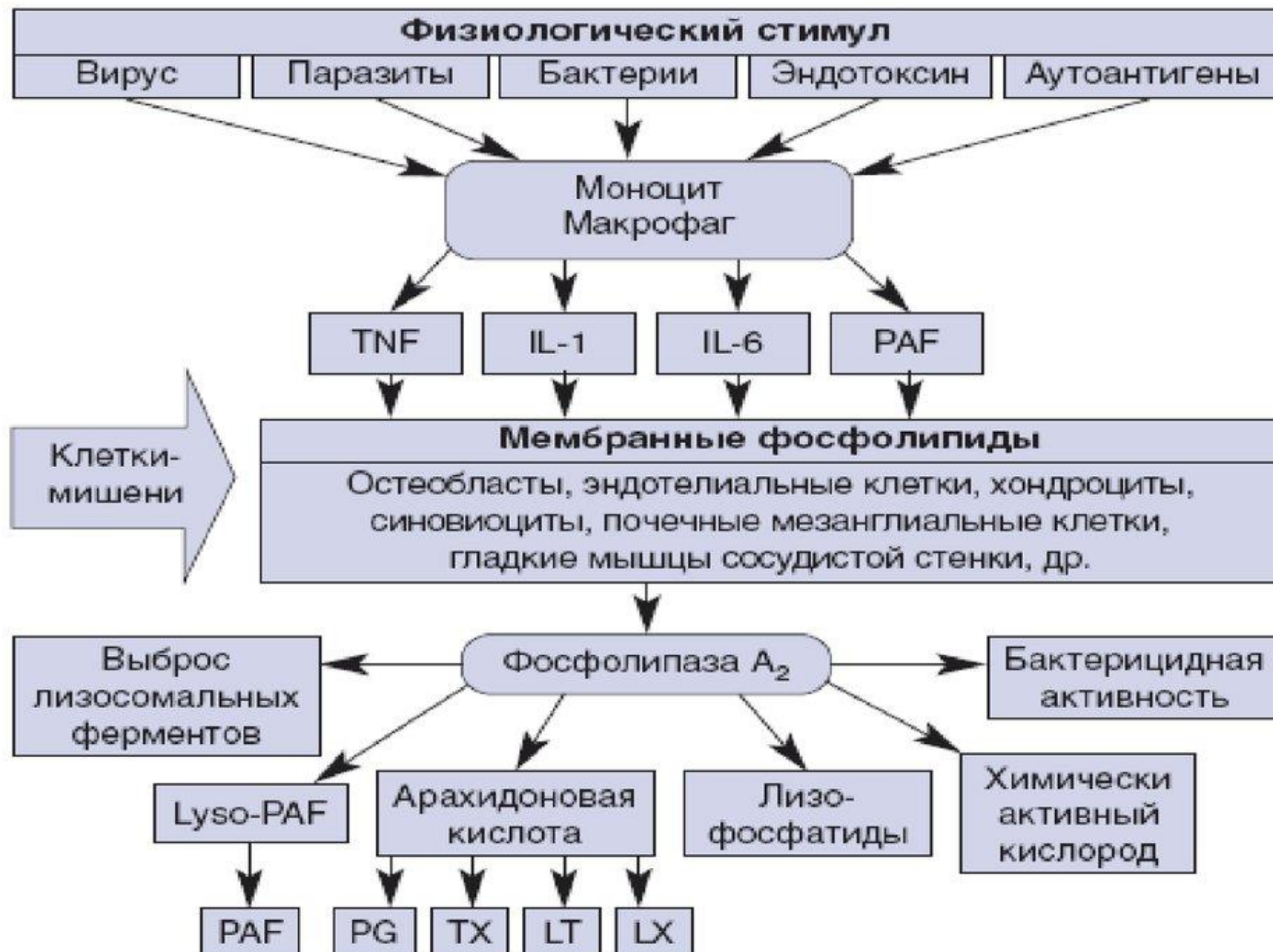


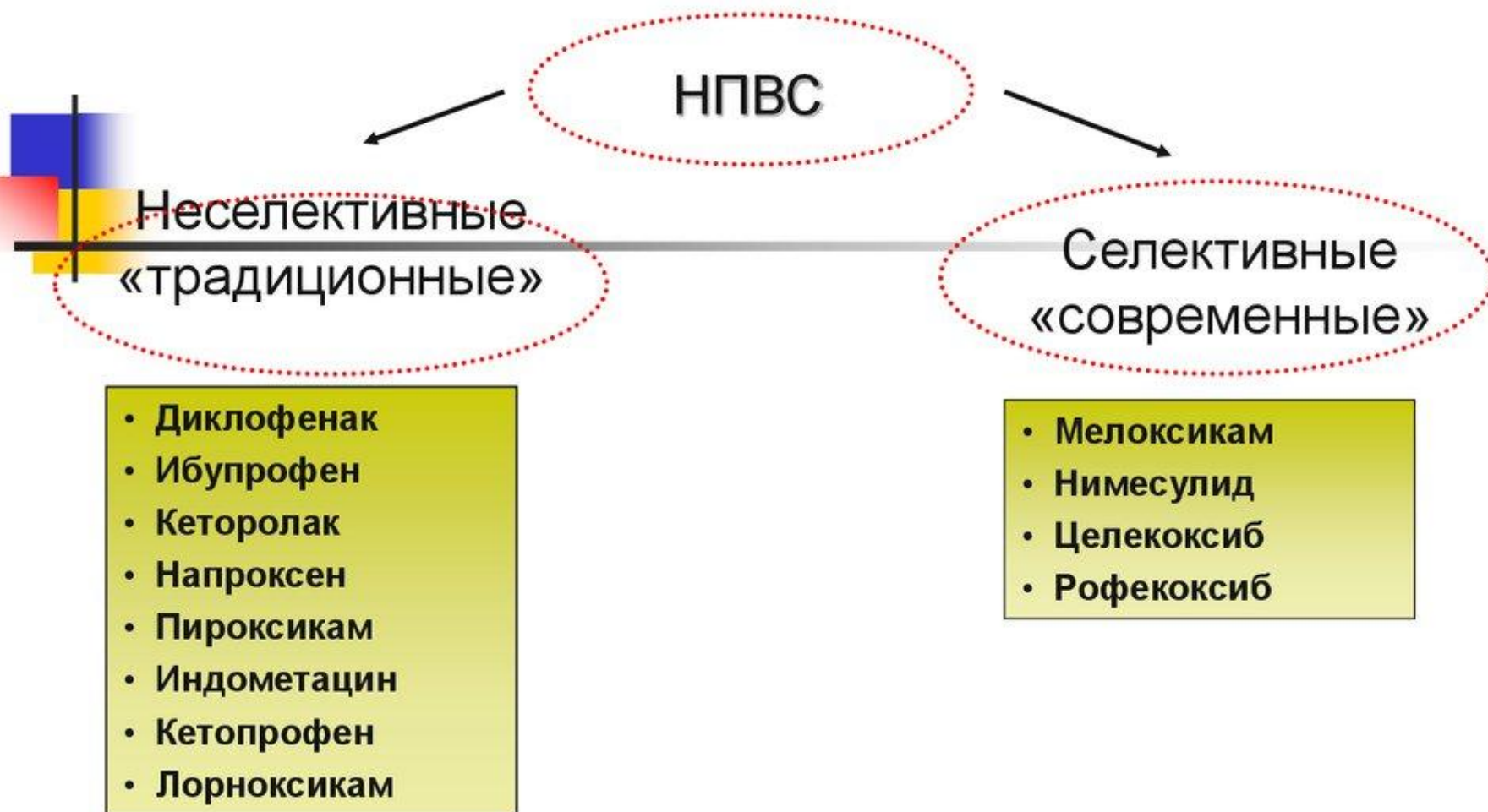
Рис. 1. Патогенез воспалительного процесса

Дополнительные сведения о некоторых НПВС

- **Производные индолуксусной кислоты**
 - По выраженности всех эффектов примерно в 200 раз превосходят ацетилсалициловую кислоту. Из дополнительных показаний – острая подагра. Очень токсичные. Выраженное ulcerогенное действие, нарушение зрения, психические расстройства, подавление кроветворения. Противопоказаны при ЯБЖ и 12ПК, психических заболеваниях, эпилепсии, паркинсонизме.
- **Производные фенилуксусной кислоты**
 - Обладают выраженной противовоспалительной активностью (уступает индометацину). Побочные эффекты редки. Широта действия значительная.

Характеристика НПВС

Селективность – способность НПВС избирательно ингибировать циклооксигеназу - 1 (ЦОГ-1) или ЦОГ-2 в организме



Функциональная активность циклооксигеназы

- ЦОГ-1 – контролирует выработку простагландинов, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток
- ЦОГ-2 – участвует в синтезе простагландинов – медиаторов воспаления
- В последнее время появляются данные о третьей изоформе ЦОГ-3, обнаруженной в ЦНС, рассматриваемой как мишень действия анальгетика-антипиретика парацетамола, чем и объясняется отсутствие у него противовоспалительных свойств и нетипичность гастропатий как проявления побочного действия

Действие простагландинов

В зависимости от подтипа ингибированного фермента циклооксигеназы, применение противовоспалительных препаратов дает различные результаты².



Классификация НПВС по степени селективности

(Drugs Therapy Perspectives, 2000)

Выраженная селективность ЦОГ-1

- Ацетилсалициловая кислота
- Индометацин
- Кетопрофен
- Пироксикам
- Кеторолак

Умеренная селективность ЦОГ-1

- Диклофенак
- Ибупрофен
- Напроксен

Выраженная селективность ЦОГ-2

- Целекоксиб
- Рофекоксиб

Умеренная селективность ЦОГ-2

- Мелоксикам
- Нимесулид

Равноценная селективность ЦОГ-1 и ЦОГ-2

- Лорноксикам



Диклофенак (диклонат, вольтарен, ортофен)- золотой стандарт НПВС

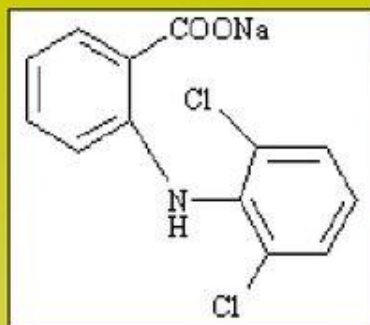
- Табл., покрытые кишечнораств. оболочкой 25 мг, 50 мг
- Таблетки –ретард 75 мг
- Р-р для инъек., ампулы 3мл – 75 мг
- Свечи, гель, мазь

Препараты **выбора** в следующих ситуациях:

**необходимость *недлительного* приема
противовоспалительных средств у
лиц без выраженной сопутствующей
соматической патологии**

Противопоказаны при язвенной болезни, склонности к кровотечениям

МНН: Диклофенак



1. В 1966 г. в исследовательской лаборатории фирмы Гейги (Geigy) доктор Alfred Sallman получил высокоактивное вещество GP 45840, обладающее выраженными обезболивающими, противовоспалительными и жаропонижающими эффектами, вошедшее в историю ревматологии под названием «диклофенак».

2. В 1974 г. компания Novartis создала первый препарат диклофенака – Вольтарен[®], ставший более чем в 120 странах символом терапии ревматических заболеваний. По истечению сроков патентной защиты появилось огромное количество генерических препаратов диклофенака.

3. Диклофенак является наиболее широко и разносторонне изученным, а также имеющим многолетний опыт клинического применения, т.н. – «Золотой стандарт НПВС» - эталон эффективности и безопасности, с которым сравниваются все современные, селективные НПВС.

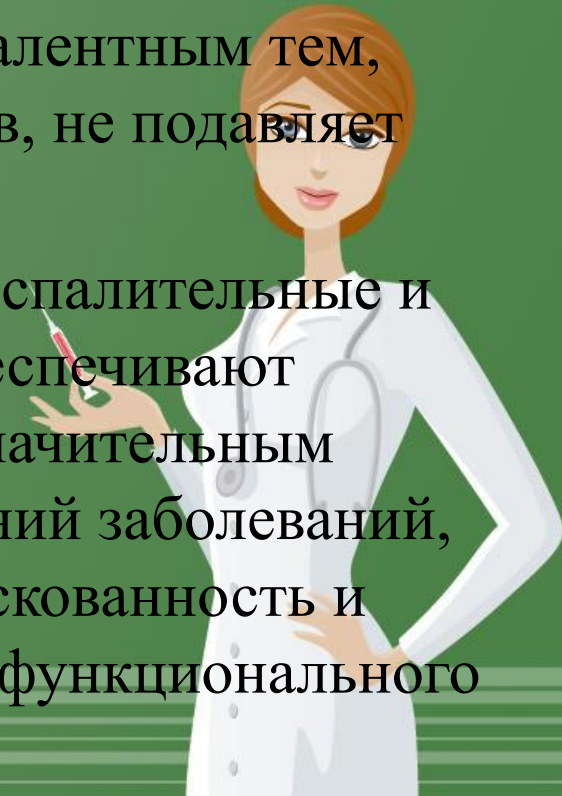
4. Отсутствует отрицательное влияние на суставной хрящ, в отличие от многих традиционных НПВС.



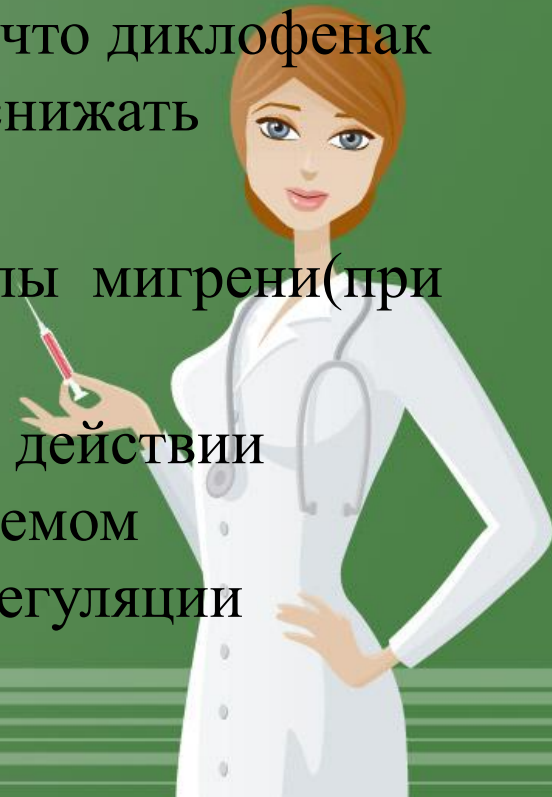
LANNACHER



- Диклофенак натрия оказывает выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.
- Основным механизмом действия диклофенака, установленным в условиях эксперимента, считается торможение биосинтеза простагландинов. Простагландины играют важную роль в генезе воспаления, боли и лихорадки.
- диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентным тем, которые достигаются при лечении пациентов, не подавляет биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.
- При ревматических заболеваниях противовоспалительные и анальгезирующие свойства диклофенака обеспечивают клинический эффект, характеризующийся значительным уменьшением выраженности таких проявлений заболеваний, как боль в покое и при движении, утренняя скованность и припухлость суставов, а также улучшением функционального состояния.



- При посттравматических и послеоперационных воспалительных явлениях диклофенак быстро купирует боли (возникающие как в покое, так и при движении), уменьшает воспалительный отёк и отёк послеоперационной раны.
- При применении диклофенака в таблетках и суппозиториях отмечен выраженный анальгезирующий эффект препарата при умеренной и сильной боли неревматического происхождения. Также было установлено, что диклофенак способен понижать болевые ощущения и снижать кровопотерю при первичной дисменорее.
- Кроме того, диклофенак облегчает приступы мигрени (при применении в суппозиториях).
- Существуют данные о противоопухолевом действии диклофенака, как и других [НПВС](#), реализуемом посредством ингибирования COX-2 и ап-регуляции 15-PGDH^[4].



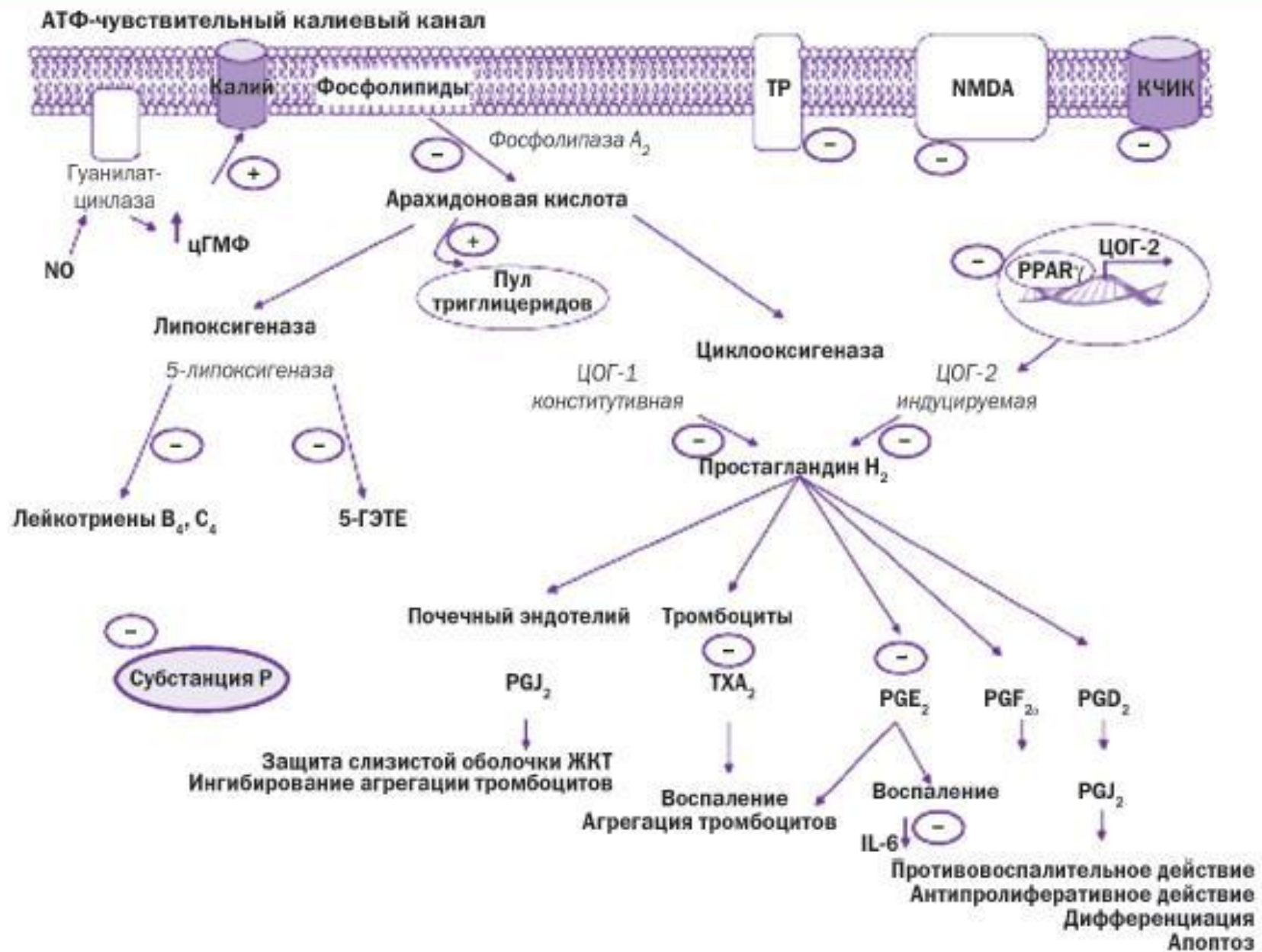


Рисунок 1. Схематическое изображение доказанных, предполагаемых и совершенно новых возможных механизмов действия диклофенака. Зоны доказанной или предполагаемой ингибиторной (-) и стимулирующей (+) активности представлены в эллипсах

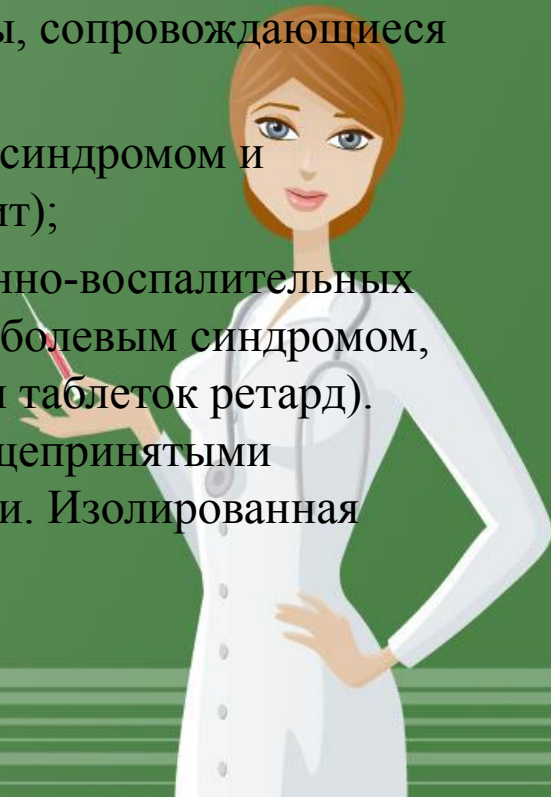
- **Производные фенилуксусной кислоты**

- **Диклофенак натрия** (вольтарен, ортофен) относится к производным фенилуксусной кислот.
- Отечественный препарат диклофенака ортофен и вольтарен по своим фармакокинетическим параметрам близки друг к другу за исключением более короткого периода элиминации и большей величины AUC у первого.
- В синовиальной жидкости максимальная концентрация ортофена 200 нг/мл после 75 мг достигается к 4-6 ч. Период полуэлиминации из синовиальной сумки составляет 8 ч, т.е. препарат дольше находится в синовиальной ткани, чем в крови, и в концентрации превышающей в 4-5 раз терапевтическую концентрацию в крови.



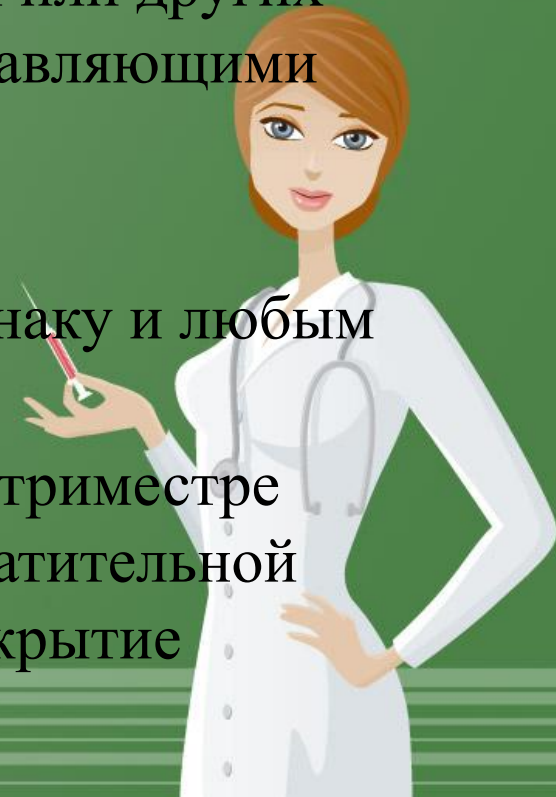
Показания:

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартроз, спондилоартриты, остеоартрит;
- заболевания позвоночника, сопровождающиеся болевым синдромом;
- ревматические заболевания внесуставных мягких тканей;
- острый приступ [подагры](#) (только для таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой);
- посттравматические и послеоперационные болевые синдромы, сопровождающиеся воспалением и отеком;
- гинекологические заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением (например, первичная [альгодисменорея](#), аднексит);
- в качестве дополнительного средства при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях уха, горла и носа, протекающих с выраженным болевым синдромом, например, при фарингите, тонзиллите, отите (за исключением таблеток ретард). Основное лечение заболевания проводят в соответствии с общепринятыми принципами, в том числе с применением этиотропной терапии. Изолированная лихорадка не является показанием к применению препарата;
- приступы мигрени (только для суппозиторий).



Противопоказания:

- Язва желудка или кишечника;
- Анамнестические сведения о приступах бронхиальной астмы, крапивнице, остром рините, связанных с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, а также любыми препаратами, подавляющими выработку простагландинов;
- Проктит (только для суппозиторий);
- Повышенная чувствительность к диклофенаку и любым другим ингредиентам препарата.
- Препарат не рекомендуют применять в III триместре беременности (возможно подавление сократительной способности матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода)



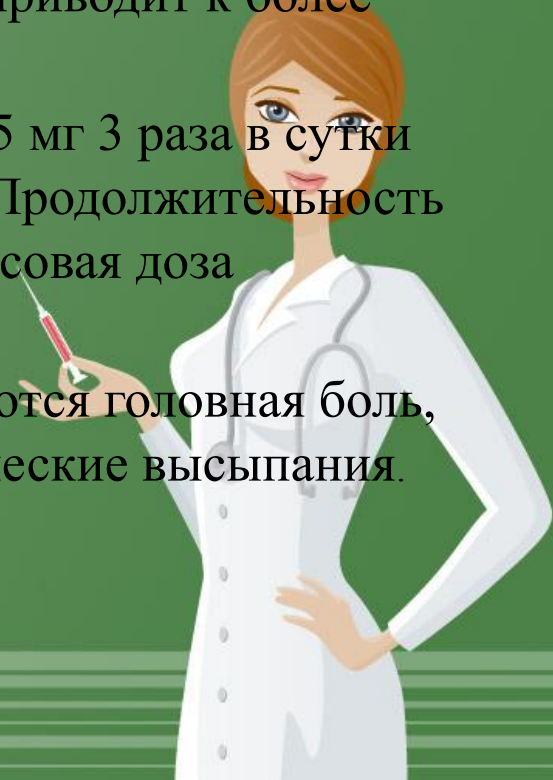
Длительность действия некоторых НПВС

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

- Вольтарен оказывает сильное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие, а также способен ингибировать агрегацию тромбоцитов. Основным механизмом действия вольтарена является ингибирование простагландинсинтетазы — ферментной системы, имеющей отношение к биосинтезу P_g. Именно этим эффектом объясняется свойство вольтарена накапливаться в очаге воспаления и оказывать противовоспалительное действие. Сравнительное клиническое изучение вольтарена и индометацина показало, что первый не уступает второму в противовоспалительной активности, однако оказывает минимальное воздействие на желудочно-кишечный тракт, что выгодно отличает его от перечисленных выше препаратов.



- Вольтарен выпускают в таблетках по 25 мг с устойчивым к действию желудочного сока покрытием (этим объясняется его слабое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка), поэтому всасывание активного препарата начинается только в двенадцатиперстной кишке, но уже через 30 минут достигается максимальный уровень его в плазме. Вольтарен выводится с мочой и желчью. В связи с тем, что 95,7% препарата связывается сывороточными белками подобно салициловой кислоте, одновременное выделение вольтарена и аспирина приводит к более быстрой элиминации вольтарена из организма.
- Вольтарен в первые 3 суток назначают внутрь по 25 мг 3 раза в сутки после еды, затем дозу увеличивают до 100-150 мг. Продолжительность курса лечения в стационаре в среднем 40 дней. Курсовая доза препарата — от 3000 до 6000 мг.
- При лечении большими дозами вольтарена отмечают головную боль, носовые кровотечения и микрогематурия, аллергические высыпания.





- **Фармакология**

- Фармакологическое действие -

*противовоспалительное,
жаропонижающее, антиагрегационное,
анальгезирующее,*

*противоревматическое. Ингибирует
циклооксигеназу, в результате чего
блокируются реакции арахидонового
каскада и нарушается синтез ПГЕ₂,*

ПГФ₂ альфа, тромбоксана A₂,

простаглинды, лейкотриенов и тромбоксана

