

Нестероидные противовоспалительные средства

СГУ 2016

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

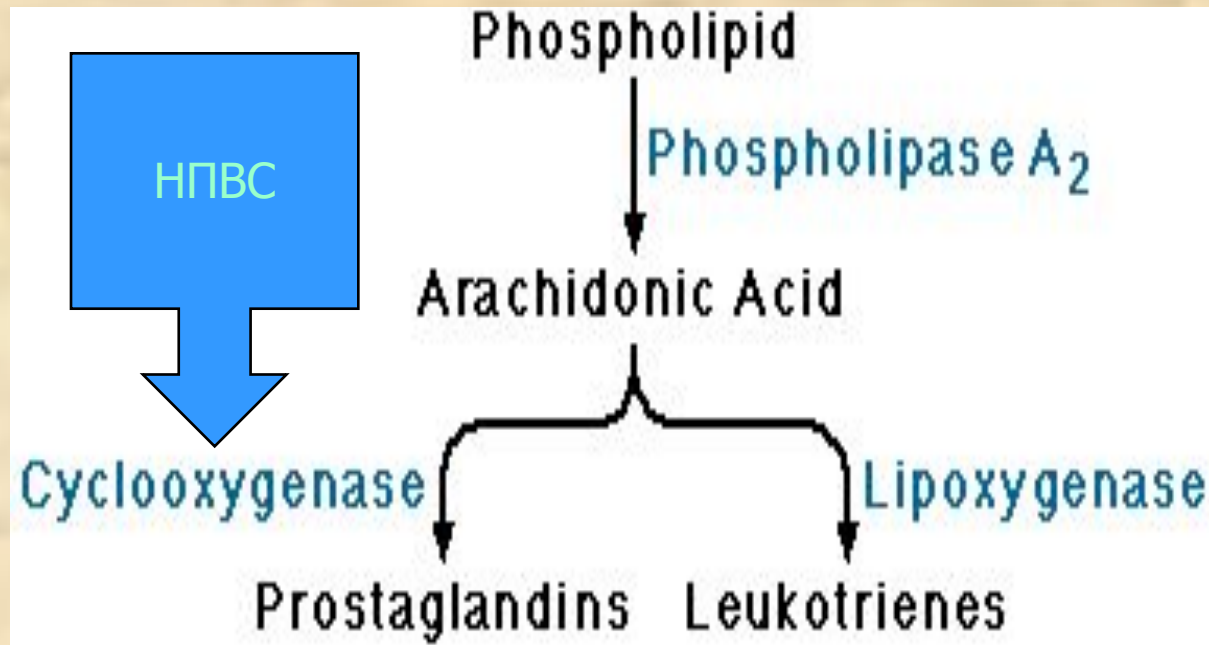
- Первая группа - это нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), о которых и пойдёт речь ниже.
- Вторая группа - глюкокортикостероиды,
- третья - так называемые базисные средства терапии коллагенозов, их называют ещё малыми иммунодепрессантами, и, наконец,
- собственно иммунодепрессанты.

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.

Молекулярный механизм действия НПВС

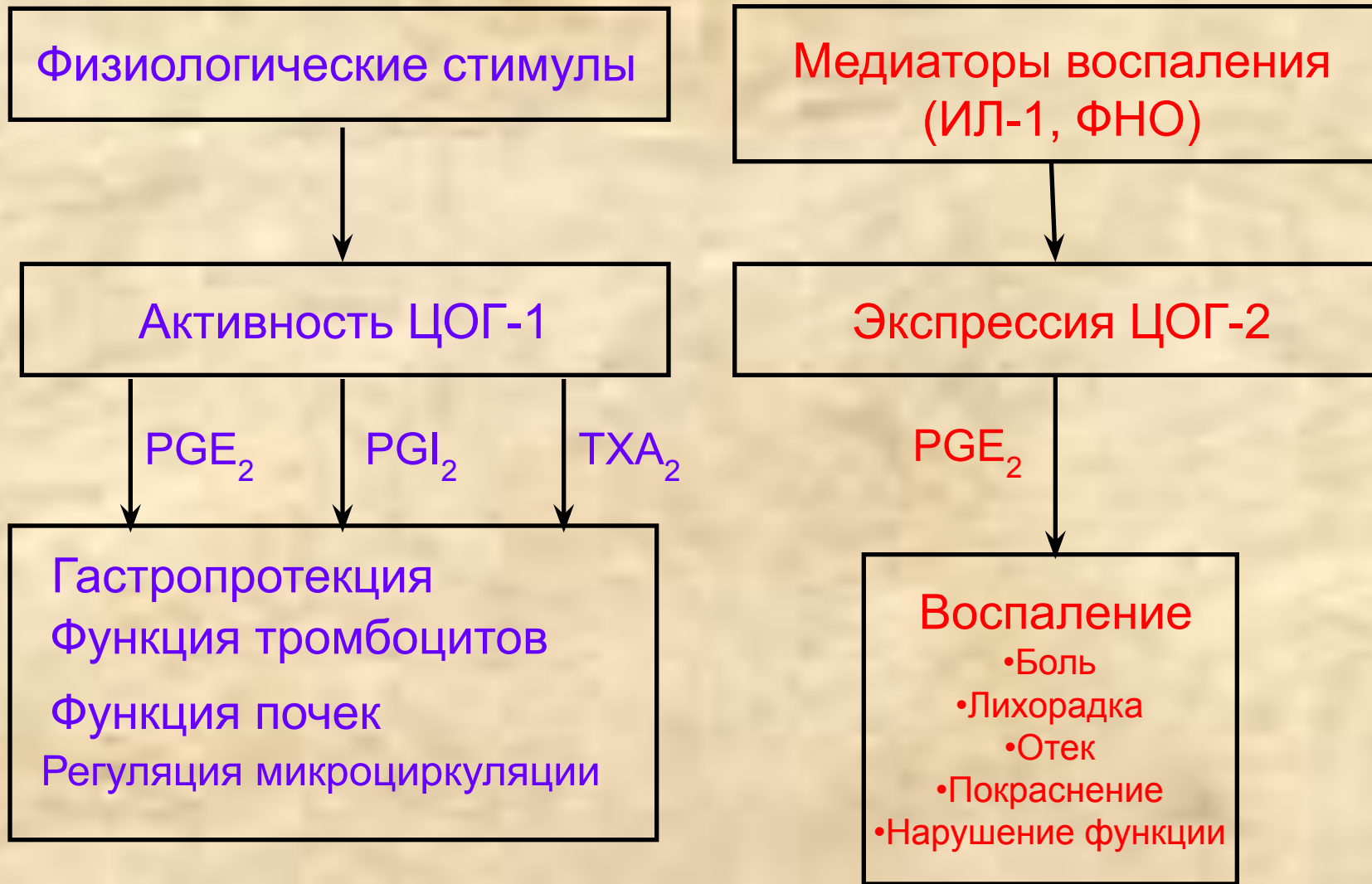


Роль простагландинов в воспалении

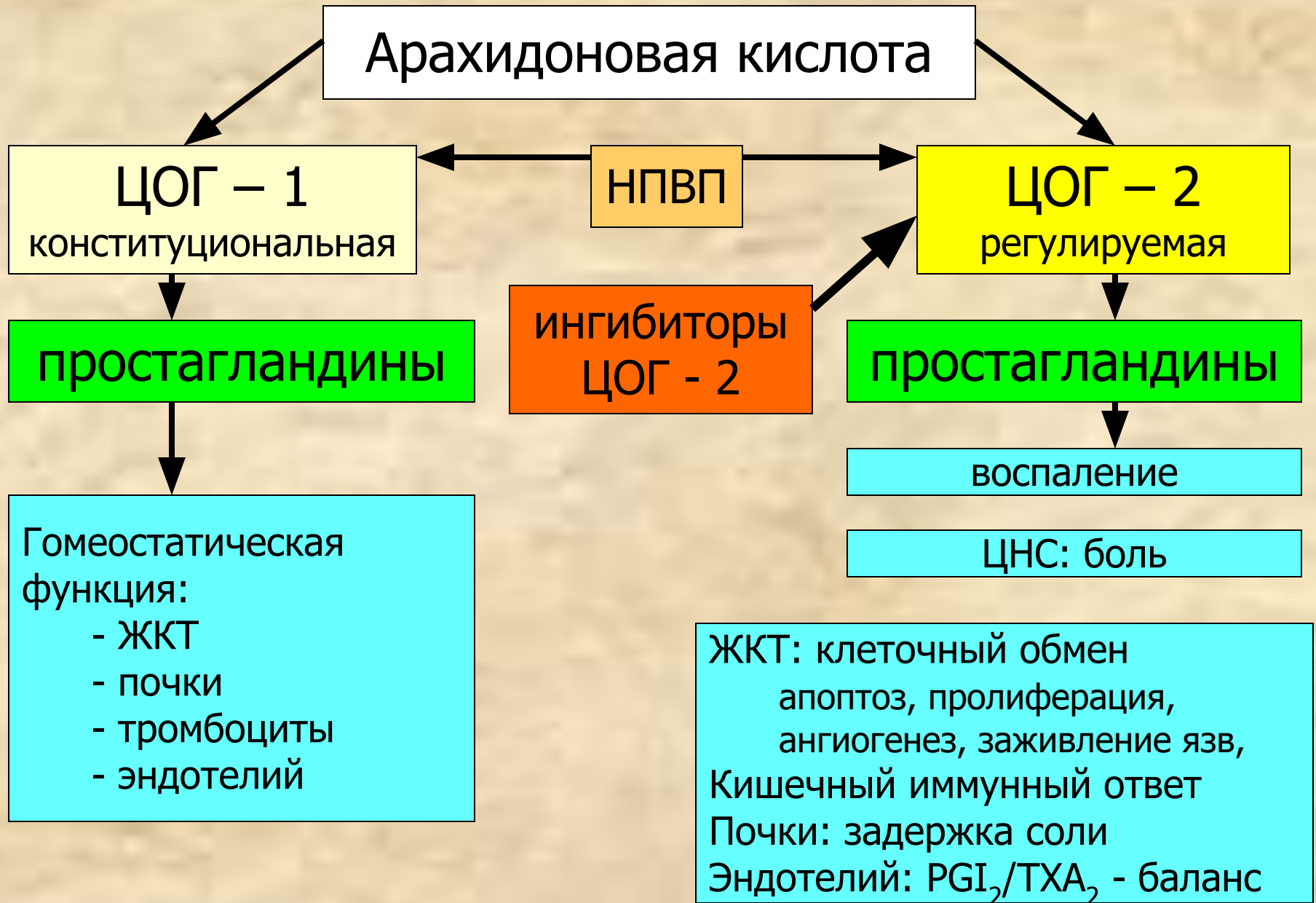
- Повышают чувствительность сосудистой стенки к медиаторам воспаления, вызывающим вазодилатацию и повышение проницаемости
- Повышают чувствительность нервных окончаний к брадикинину (снижение болевого порога)
- Являются вторичными пирогенами

Концепция двух изоформ ЦОГ (Vane и соавт.1994)

Нобелевская
премия



Механизм действия НПВП



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 P_gE₂ и P_gI₂);
 - - 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 P_gE₂).

Существуют два изофермента ЦОГ:

- ЦОГ-1 (СОХ-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**.

Циклооксигеназа (ЦОГ)

ЦОГ-1

Образование простагландинов с защитной функцией

- гастропротекция
- усиление перфузии почек
- регуляция образования тромбоцитов

Присутствует в норме

ЦОГ-2

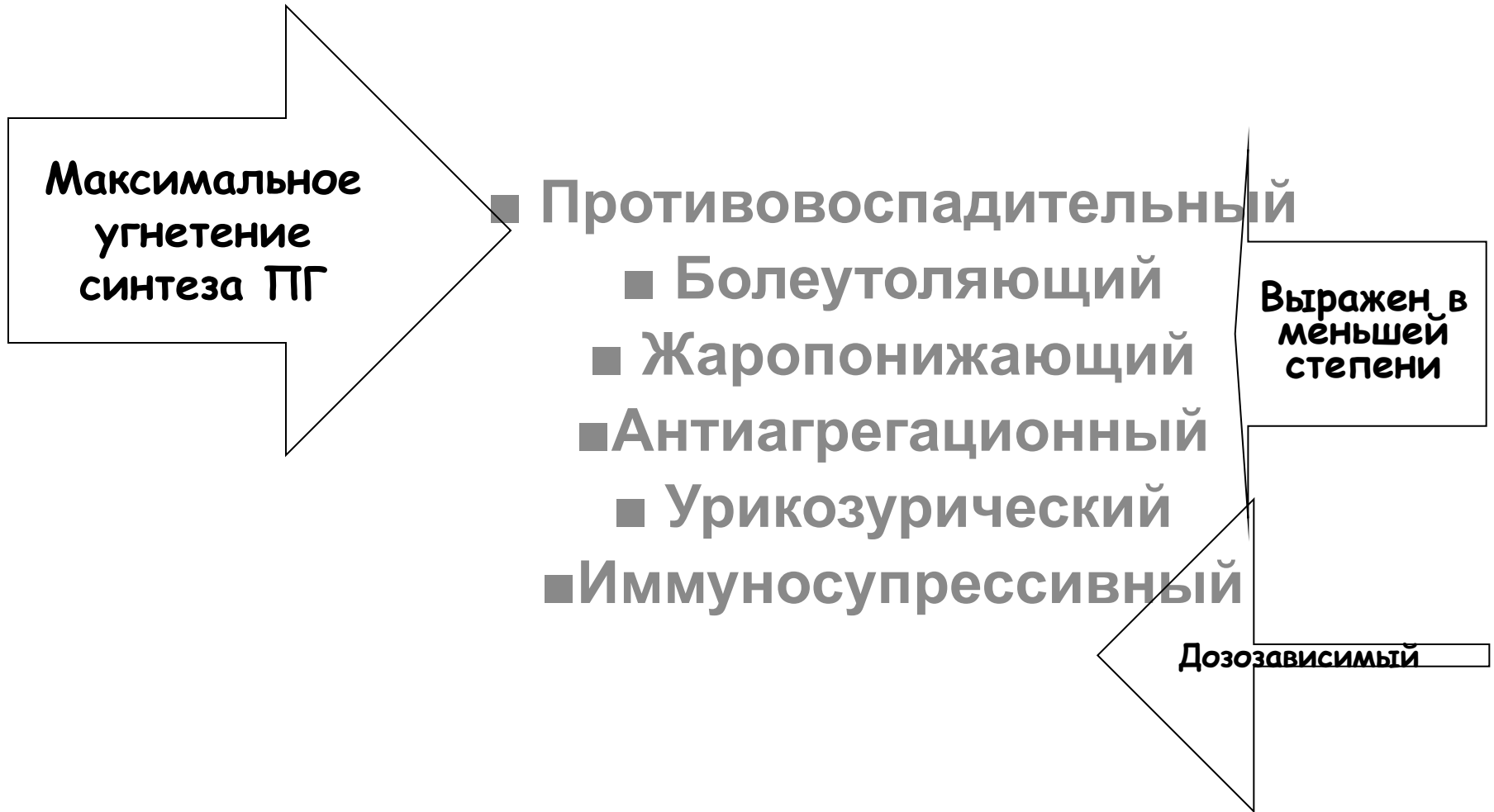
Образование простагландинов в воспаленных тканях

- воспаление
- боль

Образуется в случае повреждения



Фармакологические эффекты НПВС



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, инаktivацией 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.

«Рабочая» классификация НПВП по противовоспалительному эффекту

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1
(низкие дозы ацетилсалициловой кислоты)
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ
(большинство «стандартных» НПВП)
3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2
(мелоксикам 7,5 мг., нимесулид 200 мг.)
4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2
(целекоксиб 200 мг)



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>	<i>Некислотные производные</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)
- аналгин-хинин (Аналгин+Хинин)
- анапирин (Аналгин+Амидопирин+Кофеин)
- андипал (Аналгин+Дибазол+Папаверин+Фенобарбитал)
- артротек (Диклофенак+Мизопростол)
- аскофен (Аспирин+Фенацетин+Кофеин)
- баралгин (Аналгин+Питофенон+Фенпивероний) - триган, спазмалгин, максиган
- бенальгин (Аналгин+Кофеин+Вит. В1)
- ибуклин (Ибупрофен+Парацетамол)
- лангесик (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 (Аналгин+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+Аналгин+Фенобарбитал+Кофеин+Кодеин)
- солпадеин (Парацетамол+Кофеин+Кодеин)
- томапирин (Аспирин+Парацетамол+Кофеин)
- темпалгин (Аналгин+Темпидин)
- цитрамон (Аспирин+Фенацетин+Кофеин+Какао+Лимонная кислота)
- цитрамон П (Аспирин+Парацетамол+Кофеин)
- фервекс (Парацетамол+Фенирамин+Аскорбиновая кислота)
- цитрапак (Аспирин+Парацетамол+Кофеин+

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

терапевтический эффект НПВС реализуется за счёт торможения активности ЦОГ-2, а основные побочные эффекты появляются при ингибировании ЦОГ-1.

- 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,
- выраженную избирательность проявляют целекоксиб и рофекоксиб.
- индекс селективности (соотн. ингибирования ЦОГ-1 / ЦОГ-2):
- для мелоксикама 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 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. НПВС при ревматоидном артрите применяют длительно (годами), поэтому нередко возникают побочные эффекты.

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.
- риск увеличен также при длительной терапии НПВС, больших дозах или приеме двух или более препаратов этой группы.

Риск возникновения НПВС-гастропатий

- Пироксикам
- Кеторолак
- Индометацин
- Напроксен
- Ибупрофен
- Нимесулид, мелоксикам, коксибы



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

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.

Синдром Рея

- Синдром Рея - острое заболевание, характеризующееся тяжелой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек.
- Развитие синдрома Рея связано с применением ацетилсалициловой кислоты, как правило, после перенесенных вирусных инфекций (гриппа, ветряной оспы и т.д.).
- Чаще всего синдром Рея развивается у детей с возрастным пиком в 6 лет.
- При синдроме Рея отмечается высокая летальность, которая может достигать 50%.

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-киш. тракте (быстрым наступлением эффекта) обладают

- 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: салицилфенилгликуронидов и салицилуровой кислоты

Производные салициловой

КИСЛОТЫ

- 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



Механизм действия

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, расстройства 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 системной сердечной

Осложнения при назначении салицилатов

- $\uparrow t^{\circ}$ тела (в больших дозах)
- Синдром Рея (у детей на фоне высокой t° и вирусной инфекции)
- Задержка мочевой кислоты (в дозах до 2 г)
- \downarrow 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 тромбозов (снижающее агрегацию тромбоцитов и синтез протромбина), ИБС, наличие нескольких 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

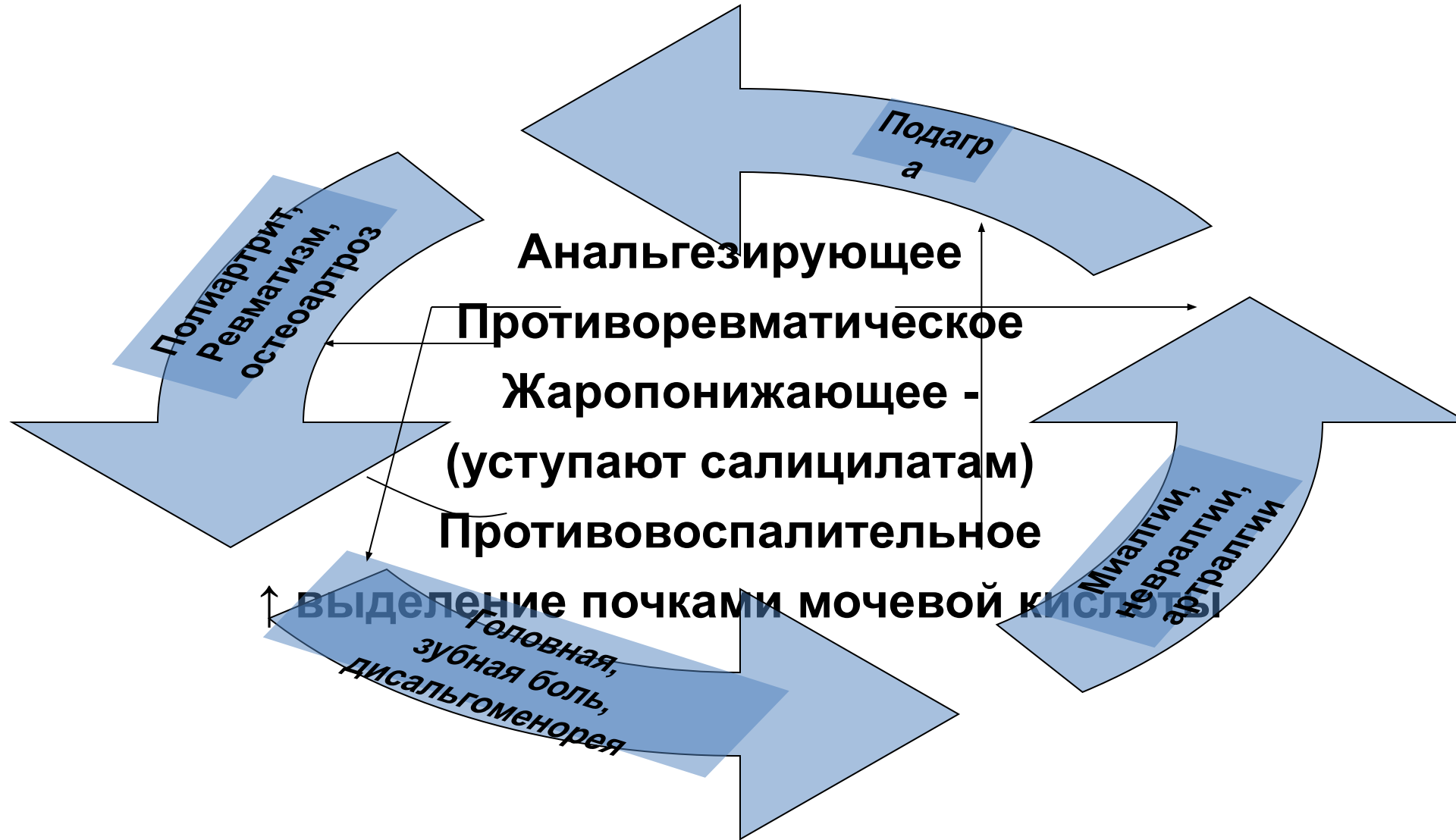
*Фенилбутазон
(Бутадион)*

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



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 препаатов
 - 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**
- **Беременности**

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, антидиабетических средств, солей Li, метотрексата
- Во время или после еды
- ВСД 600 мг

«Шкала безопасности» НПВП - 1

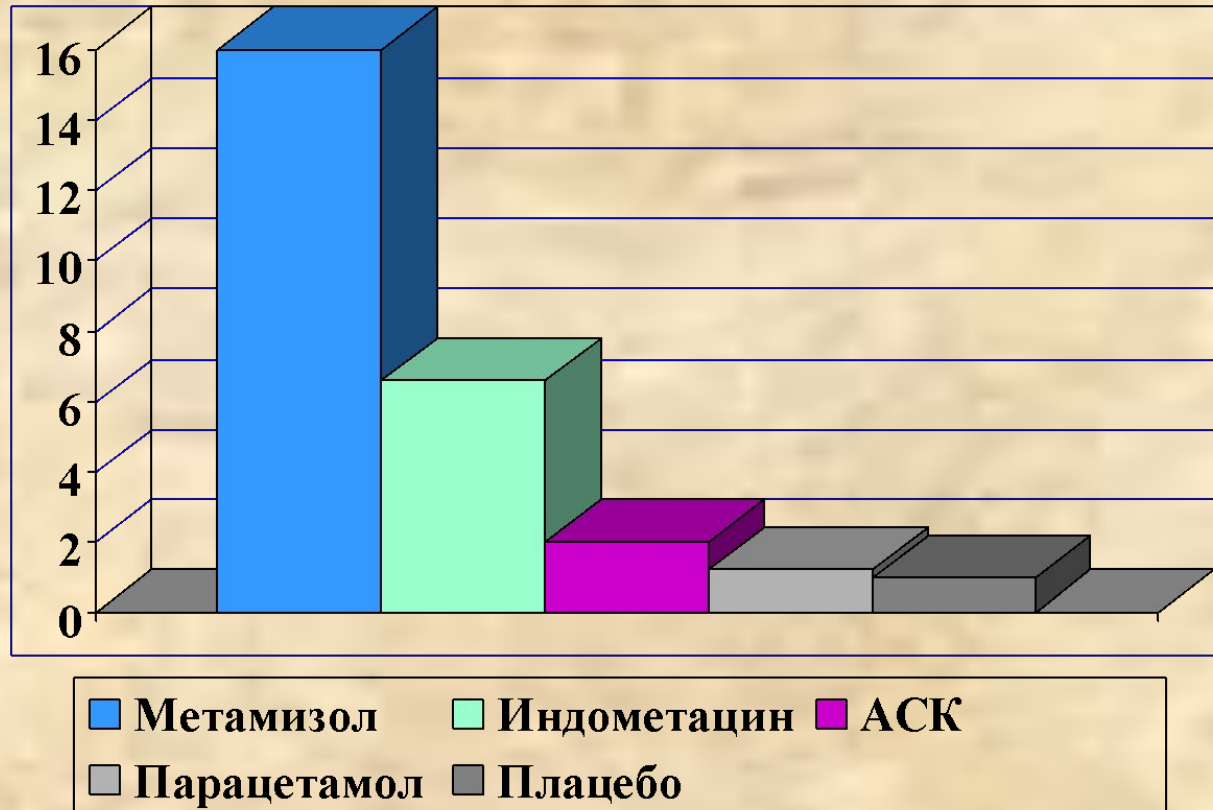
ЛС	Комментарии
Наиболее безопасные	
Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб	достаточная анальгетическая активность
Относительно безопасные	
Диклофенак, Ибупрофен, Кетопрофен, Напроксен	Короткий T1/2 - быстрое всасывание и выведение. Не кумулируют при нарушении метаболизма у пожилых пациентов

«Шкала безопасности» НПВП - 2

Менее безопасные (ограничить применение)	
Индометацин	Высокий риск ПЭ и ЛВ. Применение ограничить купированием острого приступа подагры и лечением хронических болей в спине при спондилоартропатиях у молодых пациентов без факторов риска ПЭ
Пироксикам	Сильное угнетение ЦОГ-1 в сочетании с очень длительным T1/2 - 32 часа
Нежелательно применять	
Кеторолак	Особенно тяжелый риск выраженных гастроэнтерологических ПЭ
Полностью исключить	
Фенилбутазон	Тяжелые ПЭ (задержка жидкости, агранулоцитоз и т.д.)

Относительный риск агранулоцитоза при применении ненаркотических анальгетиков

(Martinez и соавт. 1995)



*Длительность применение метамизола без контроля врача не должна превышать 3 дней
У детей до 12 лет метамизол может использоваться только по назначению врача»*

ИБУПРОФЕН

- Дозировка: 2400 мг в сут п/о

Лекарственные формы Вольтарена



Суппозитории ректальные
50 мг, 100 мг
2–3 раза в сутки,
суммарно не более 150 мг

Таблетки, покрытые
кишечнорастворимой
оболочкой 50 мг

По 50 мг (1 таблетка) в сутки,
2–3 раза в день

Таблетки
пролонгированного
действия 100 мг

По 100 мг (1 таблетка) в сутки

КЕТОПРОФЕН

- Один из наиболее безопасных НПВС
- Активирует синтез кенуриновой кислоты в ЦНС
- Ингибирование фосфорилирования G-белка, ассоциированного с рецепторами постсинаптической мембраны афферентного ноцицептивного пути, в т.ч. с NK-рецепторами

КЕТОПРОФЕН

- Обладает антибрадикининной активностью
- Стабилизирует лизосомальные мембраны
- Ингибирует липооксигеназу
- Сдерживает активность нейтрофилов

КЕТОПРОФЕН

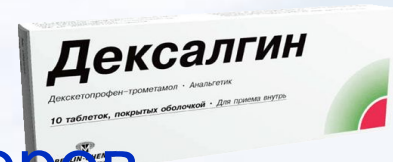
- Разрешено в/в введение (кетонал)
- Элиминируется почками (90%; 50% в первые 6 часов)
- Значительно снижает потребность в наркотических анальгетиках в п/о периоде
- Дозировка: до 300 мг в сут

КЕТОРОЛАК

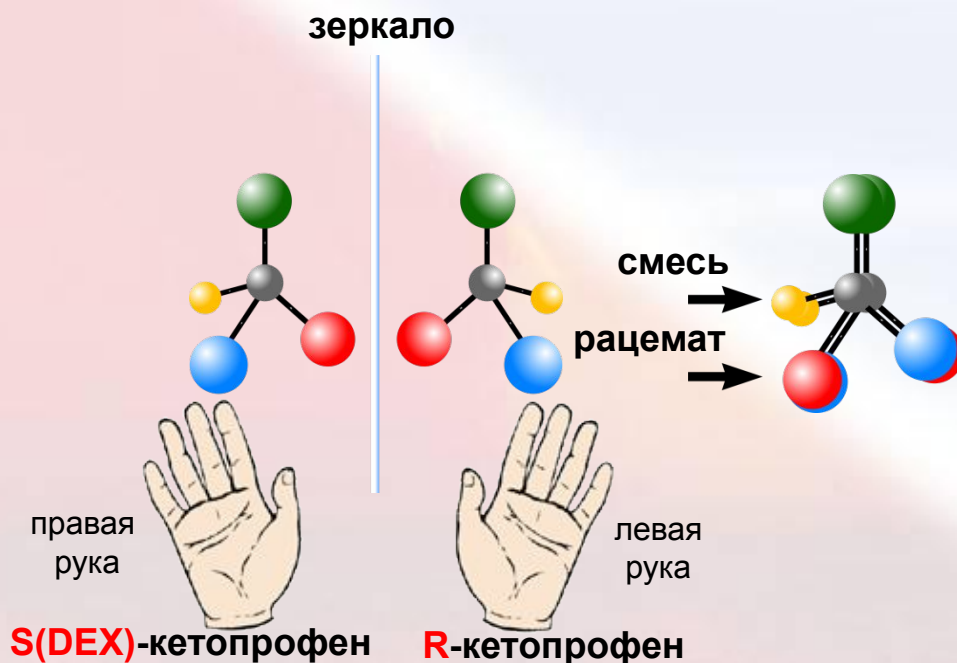
- Самая высокая анальгетическая активность среди НПВС
- Не кумулирует; не влияет на центральный и вегетативный отделы нервной системы
- Период полувыведения 4-6 часов
- 90% выводится почками, из-за чего при ПН элиминация замедлена

КЕТОРОЛАК

- В п/о периоде эффективность в/м введения 30 мг кеторолака сравнима с 12 мг морфина
- Дозировка 10-30 мг 3-4 раза в сутки, максимальная доза - 90(60) мг



Кетопрофен – смесь 2 стереоизомеров



✓ **Повышение
обезболивающего и
противовоспалитель
ного эффекта**

✓ **Снижение риска
побочных эффектов**

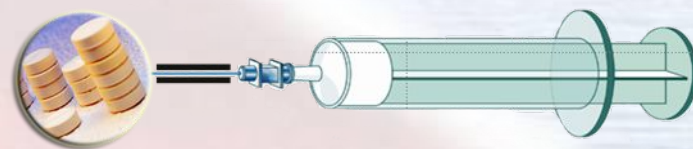


Декскетопрофен трометамол: механизмы действия



Декскетопрофен трометамол

- Проникает через ГЭБ - липофильный эффект
- Ингибирование синтеза простагландинов
- Ингибирование проведение болевого импульса от периферии к центру



Действие таблетированной формы сравнимо с внутримышечной инъекцией



МЕЛОКСИКАМ (Мовалис, Мелокс)



**Таблетки 7,5 мг и 15 мг 20 штук в
упаковке**

Дозирование: 7,5 или 15 мг 1 раз в день

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ МОВАЛИСОМ® (побочные эффекты)



Нимесулид (найз)

- селективный ингибитор ЦОГ-2

- Эффективность – не уступает диклофенаку

- Безопасность – превосходит диклофенак и другие неселективные НПВП

Таблетки

100 мг №10

100 мг №30



Механизмы действия нимесулида

Мишень	Эффект	Преимущество
Синтез простагландинов	<input type="checkbox"/> ЦОГ-2>ЦОГ-1	Низкий риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ
Синтез фактора активации тромбоцитов	<input type="checkbox"/>	Отсутствие риска сердечно-сосудистых осложнений
Активность эластазы, коллагеназы, Апоптоз хондроцитов	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Препятствует разрушению хрящевой ткани, хондропротекторное действие

Преимущества нимесулида перед неселективными НПВС

- ✓ Быстрое наступление эффекта (через 15 мин)
- ✓ Превосходный профиль безопасности – минимальный риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ
- ✓ Разрешен к применению у пациентов с астмой
- ✓ Препятствует разрушению хрящевой ткани
- ✓ Удобство приема (2 раза в сутки)

**Специфические ингибиторы ЦОГ-2
лишены нежелательных эффектов
в отношении функции почек и
взаимодействия с гипотензивными
препаратами, характерных для
неселективных НПВП**

ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

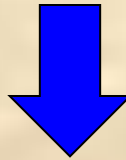
Побочные эффекты

- Увеличивают постнагрузку
- Учащают кардио-сосудистые происшествия

Сердечно-сосудистые эффекты ЦОГ-2

Ингибирование синтеза простациклина в сосудах

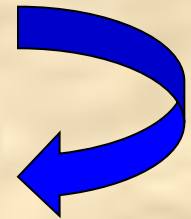
Отсутствие действия на синтез тромбоксана в тромбоцитах



Дисбаланс

Протромботическое состояние

Повышенный риск тромбоэмболических
сердечно-сосудистых событий



Целекоксиб (Целебрекс)

Целебрекс по сравнению с другими НПВП (в частности, с Диклофенаком):

- Увеличивал число специализированных молекул (протеогликанов), участвующих в метаболизме хрящевой ткани
- Увеличивал число вновь синтезированных молекул гиалуроновой кислоты
- Замедлял разрушение молекул, участвующих в синтезе гиалуроновой кислоты

**Целебрекс = «Хондропротективный»
НПВП**

Катадолон®

- МНН:

флупиртин малеат

- Лекарственная форма:

- Капсулы 100 мг
- №10, №30, №50

Анальгезирующее ненаркотическое средство

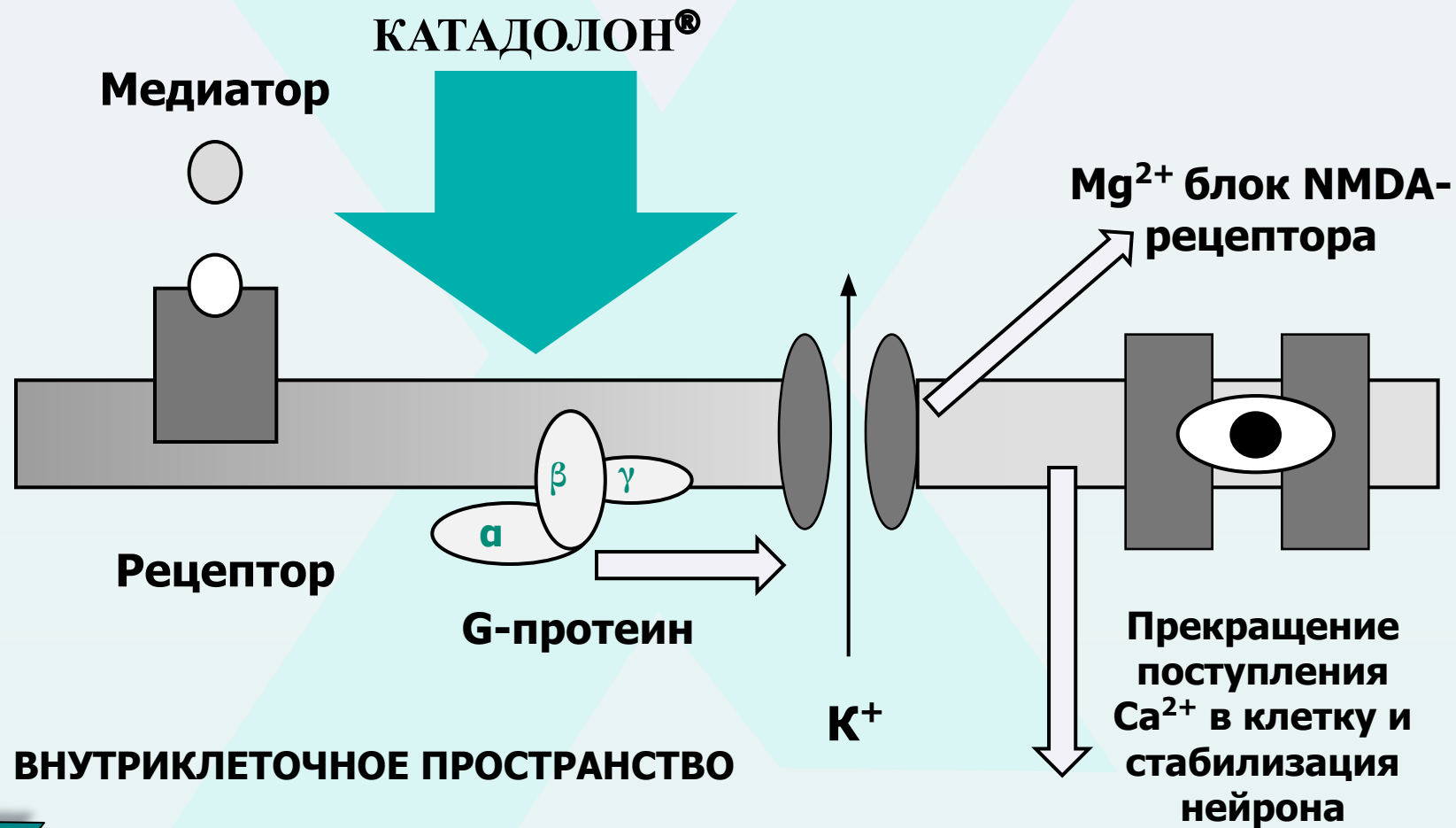


Принципиально новый анальгетик,
обеспечивающий нейропротекцию и нормализацию
мышечного тонуса.

для эффективного лечения хронической боли в
спине.

Катадолон®:

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

селективный активатор калиевых каналов нейронов (**SNEPCO**)

КАТАДОЛОН:

■ Обезболивает

- При длительном приеме анальгетический эффект сравним с опиоидами
- Не вызывает привыкания и зависимости, В отличие от НПВС, не провоцирует язвообразование

■ Нормализует повышенный мышечный тонус

- В отличие от центральных миорелаксантов, не вызывает генерализованной мышечной слабости
- **Показан при боли в спине и/или шее,**

■ Защищает нейроны от патологической боли

ассоциированная с повышенным тонусом скелетной мускулатуры

- головная боль напряжения
- онкологическая боль; послеоперационная и посттравматическая боль; альгодисменорея

Тизанидин (СИРДАЛУД)

Сирдалуд обладает как миорелаксирующим, так и непосредственным, не связанным со снижением мышечного тонуса, обезболивающим действием.



Терапия боли

1 шаг - неопиоидные анальгетики:

Парацетамол, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак, мелоксикам, нимесулид, пироксикам, напроксен

2 шаг – слабые опиоиды:

Трамадол, кодеин

3 шаг – сильные опиоиды:

Морфий, фентанил, оксикодон

