
Направление/специальность: 060108 — Фармация

Дисциплина: ОПД.Ф.03 Фармакология

Уровень образования, форма обучения, курс, семестр:
ВПО, 3 курс, 6 семестр

**Тема лекции № 3 «Ненаркотические (неопиоидные)
анальгетики. Нестероидные противовоспалительные
средства»**

Количество часов: 2

Ответственный исполнитель: _____

проф. В.А.Николаевский 2014 г.

Противовоспалительные средства
включает четыре.

фармакологические группы.

Первая - нестероидные
противовоспалительные средства
(НПВС).

Вторая -
глюкокортикостероиды.

Третья
- базисные средства терапии
коллагенозов, их называют ещё
малыми иммунодепрессантами

Четвёртая - иммунодепрессанты.

НПВС – синтетические вещества
кислотного характера, тормозящие
образование и эффекты
медиаторов воспаления и
обладающие
**противовоспалительным,
анальгезирующим и
жаропонижающим действием** . Они
влияют на воспалительный
процесс любого происхождения.
Тормозят агрегацию тромбоцитов,
имеют слабый
иммунодепрессивный эффект.

По данным **ВОЗ** их
назначают приблизительно
20% стационарных
больных, более **30 млн.**
человек, или около **20%**
населения земного шара,
принимают НПВП
регулярно.



lechenie.3dn.ru

ИСТОРИЯ



В середине 18 века
Эдмунд Стоун
представил
президенту
Лондонского
королевского
общества отчет
« **об исцелении
горячки ивовой корой**
». Итальянский химик
Рафаэль Пириа
(1814-1865) выделил
из ивовой коры
салициловую кислоту,
определил
химический состав
этого вещества и
успешно синтезировал
его.

В 1893 г. (по другим данным - в 1897 г.)
Феликс Хофман, сотрудник компании
«Байер» (Германия), разработал
технология производства
ацетилсалициловой кислоты. **"аспирин"**.
Это название составлено из двух частей:
"а" от ацетил и "спир" от Spiraea,
латинского названия таволги – растения,
из которого впервые была химически
выделена салициловая кислота.
В 1950 году **аспирин** вошел в **Книгу**
рекордов Гиннесса как самое
распространенное в мире
обезболивающее средство.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

1. Производные анилина (пара-аминофенола):

фенацетин (входит в состав некоторых комбинированных препаратов)

парацетамол (Панадол, Эффералган, Тайлено

2. Производные салициловой кислоты (салицилаты):

ацетилсалициловая кислота (Аспирин)

ацетилсалицилат лизина (Ацелизин, Аспизол

аминосалициловая кислота (Месалазин)

салицилат натрия (Салицин)

другие салицилаты, используемые в основном местно (метилсалицилат, гидроксиэтилсалицилат, диэтиламинсалицилат)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

другие салицилаты, используемые в основном местно (**метилсалицилат, гидроксиэтилсалицилат, диэтиламинсалицилат**)

3. Производные пиразолона (пиразолидины): аминофеназон (Амидопирин, Пирамидон)

метамизол (Анальгин)

фенилбутазон (Бутадион)

Производные карбоновых кислот:

- *Фенилпропионовой кислоты:*

ибупрофен (Бруфен)

напроксен (Напросин, Апранакс)

кетопрофен (Кетонал)

- *Фенилуксусной кислоты:*

диклофенак-натрий (Ортофен, Вольтарен)

**НПВС со слабой
противовоспалительной
активностью**

Производные антраниловой кислоты

Мефенамовая кислота

Этофенамат

Пиразолоны

Метамизол

Аминофеназон

Пропифеназон

Производные парааминофенола

Фенацетин

Парацетамол

***Производные гетероарилуксусной
кислоты Кеторолак***

- Индолуксусной кислоты:

индометацин (Метиндол,
Индоцид)

сулиндак (Клинорил)

этодолак (Эльдерин)

индобуфен (Ибустрин)

**- Антраниловой кислоты
(фенаматы):**

**мефенаминовая к-та (Понстел,
Понтал)**

мефенаминат натрия

флуфенамовая к-та (Арлеф)

флуфенамат алюминия (Опирин)

□ **толфенамовая кислота (Клотам)**

□ **этофенамат (Ревмон)**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

- *Других карбоновых кислот:*

нифлуминовая кислота

(Дональгин)

морнифлумат (Нифлурил)

диоксибензойная кислота

толметин

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

5. Производные оксикама:

пироксикам (Фелден)

теноксикам (Тилкотил)

лорноксикам (Ксефокам)

мелоксикам (Мовалис)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

6. Препараты разных групп:

набуметон (Релофен)

нимесулид (Найз, Месулид)

целикоксиб (Целебрекс)

рофекоксиб

кеторолак (Торадол)

ФАРМАКОДИНАМИК А

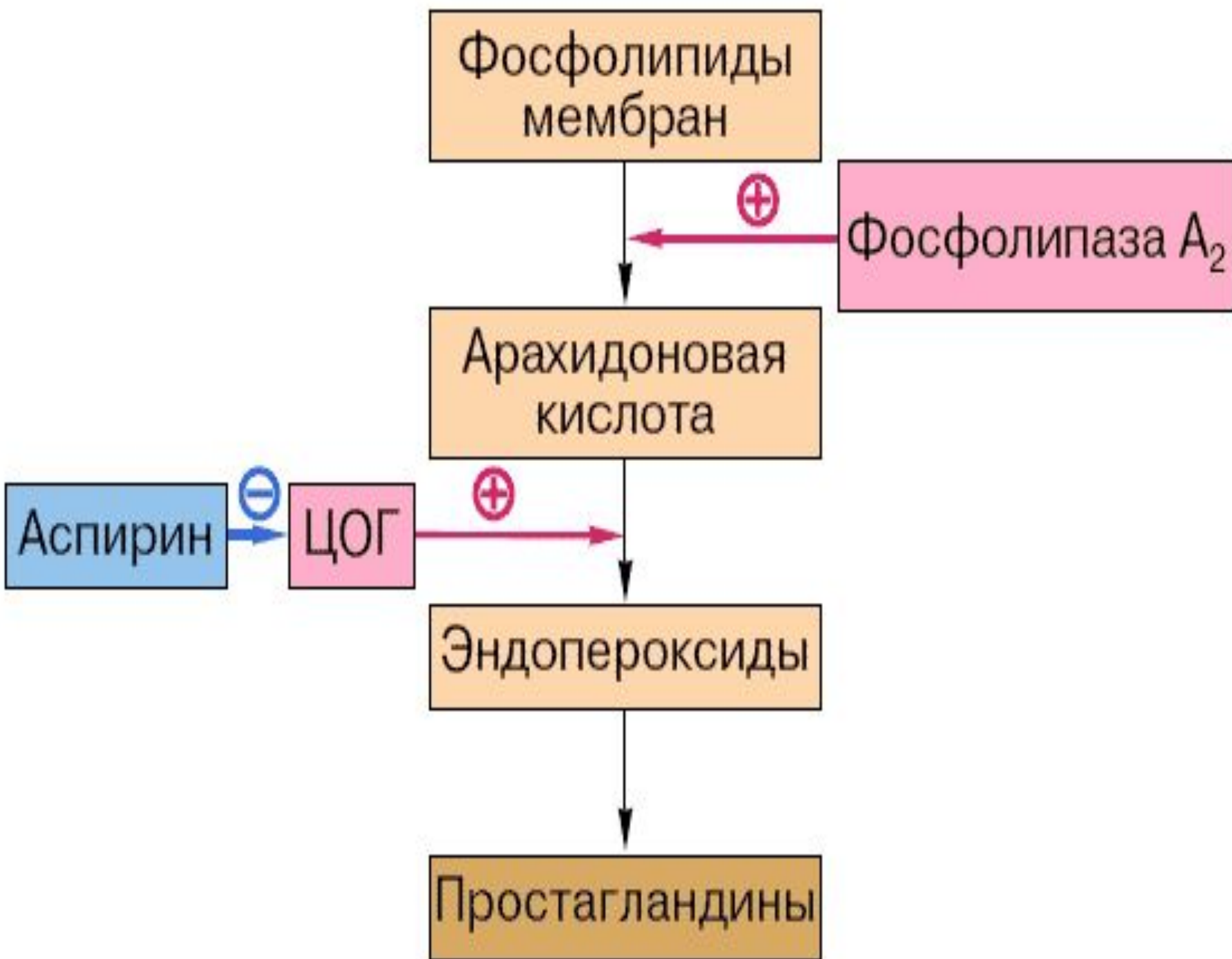
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Угнетают синтез простагландинов путём торможения каскада арахидоновой кислоты, ингибируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ 1,2, или простагландин-синтетазу).

Современная циклооксигеназная концепция



Арахидоновая кислота – ненасыщенная жирная кислота. Синтезируется из линолевой кислоты, Незаменима только при недостатке линолевой кислоты. Является главным предшественником эйкозаноидов. Она высвобождается из мембранных фосфолипидов. Далее она превращается по циклооксигеназному или по липооксигеназному путям, образуя простагландины (ПГ), простациклины, тромбоксаны (ТХ), лейкотриены (ЛТ). Все они являются локальными гормонами.



Известно около 20 различных простагландинов. В зависимости от строения их делят на несколько типов, обозначаемых буквами латинского алфавита: А, В, С, D, Е, F и т.д.

Простагландины каждого типа разделяют на 1-ю, 2-ю и 3-ю серии в зависимости от числа двойных связей в боковых цепях молекулы. С учетом типа и серии П. обозначают ПГЕ₂ (PGE₂), ПГД₁ (PGD₁), ПГН₂ (PGH₂) и т.д.

ПГ биологическая активность:

- а) являются медиаторами воспалительной реакции:** вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ- E_2 и ПГ- I_2);
- б) сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли** (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;
- в) повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов** (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом – ПГ- E_2).

ПГ E_1 вызывает:

расслабление гладких мышц бронхов

расширение сосудов легких,

воспаление), снижает

агрегацию тромбоцитов

предупреждение образование сосудистых
тромбов

подавляет В-лимфоциты,

усиливает активность Т-супресс

ПГ E_2 + стимулирует миометрий

ПГ E₂

- Участие в воспалении:

Ранняя стадия - провоспалительное действие:

- вазодилатация (увеличение кровотока в органе (незначительное понижение АД))**
- повышение сосудистой проницаемости**
- потенцирует боль**

Поздняя стадия - противовоспалительное действие:

- снижение метаболической активности нейтрофилов (супрессия нейтрофилов)**
- снижение хемотаксической функции и цитотоксичности**
- супрессия функции лимфоцитов**
- активация Т-супрессоров.**

ПГ E_1 , E_2 усиливают экссудацию, вызванную гистамином. Потенцируют эффект брадикинина по стимуляции отека. Вызывают гиперальгезию длительностью до 2 часов.

Также оказывают гастропротекторное действие. Механизмы защитного действия простагландинов на слизистую желудка:

- локальная вазодилатация (улучшение кровотока)
- повышение секреции слизи
- стимуляция пролиферации эпителия

Простациклин (ПГ I₂)

- ингибитор агрегации тромбоцитов

-вазодилатация ® значительное увеличение

кровотока в сердце, легких, почках и др.

органах ® понижение АД

Вызывает повышенную чувствительность к боли (гипералгезию) длительностью до 30 минут.

Оказывает гастропротекторное действие.

Снижает реабсорбцию натрия и воды.

Тромбоксан A_2 (ТХ A_2)

- стимулятор адгезии тромбоцитов
- вазоконстрикция ® повышение АД
- сужение бронхов

Нормальное соотношение активности ТХ A_2 и ПГ I_2 обеспечивает, с одной стороны, образование тромбоцитарного тромба и прекращение кровотечения, а с другой – ограничивает чрезмерное тромбообразование, нарушения микроциркуляции и сохраняет нормальное число тромбоцитов в циркулирующей крови..

ЛТ В₄ (В-тип лейкотриенов)

1. Воздействие на лейкоциты (воспаление)

- хемотаксический агент;
 - стимуляция метаболизма глюкозы через глюкозо-монофосфатный шунт
 - стимуляция адгезии лейкоцитов к эндотелию в венах ® диапедез ® миграция
- стимуляция дегрануляции нейтрофилов (освобождение лизосомальных ферментов) и полиморфноядерных лейкоцитов (дыхательный взрыв, выработка супероксида)
- регулирует активность лимфоцитов (О,Т,В), подавляет цитотоксичность НК-киллеров

- увеличивает сосудистую проницаемость ® усиление экссудации

2. Воздействие на дыхательную систему

- повышает экспрессию рецепторов C3b, C5b, C4b для фрагментов комплемента)
- повышает синтез тромбоксана А₂, простагландинов – сокращение гладких мышц (возможно, дыхательных путей);

3. Другие свойства

- участвует в формировании болевых ощущений
- способен модулировать кальциевый обмен в клетках, вызывая перераспределение внутриклеточных пулов ионов кальция.

ЛТ C_4 , D_4 , E_4 - вазоконстрикция
повышение сосудистой проницаемости ®
экссудация плазмы, ® отек (воспаление),
повышение тонуса посткапиллярных вен,
сокращение гладких мышц бронхов, ® сужение
бронхов,
увеличение секреции слизи,
стимуляция циклооксигеназы с последующим
синтезом тромбоксана, простаглицлина и других
простагландинов.

Существуют изоферменты циклооксигеназы. Первый изофермент – ЦОГ-1 – контролирует выработку простагландинов, а второй – ЦОГ-2 – участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Причем, ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих

Противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции – ингибированием ЦОГ-1.

Другие механизмы действия НПВС

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

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС (ПО ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ)

«Неселективные», или

«традиционные». Они блокируют оба изофермента практически в равной степени - **ибупрофен, диклофенак, индометацин, бутадион, кетопрофен и т.д.**

«Селективные», К ним относятся:

рофекоксиб, целекоксиб, мелоксикам (МОВАСИН), нимесулид. Степень «селективности» у препаратов различна

«селективные», или «новые».

Препараты, блокирующие в большей степени ЦОГ-2, поэтому побочных эффектов у этих препаратов меньше, чем у «неселективных» НПВС. Степень «селективности» у препаратов этой группы также различна, поэтому и по силе противовоспалительного действия, и по выраженности побочных эффектов препараты этой группы также различаются между собой.

АКТИВНОСТЬ НПВС В ОТНОШЕНИИ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦОГ

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**. **Следует помнить, что селективные препараты практически не влияют на агрегацию тромбоцитов.**

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Они хорошо абсорбируются и всасываются в желудочно-кишечном тракте, почти полностью (только аспирин и диклофенак имеют биодоступность не более 60-70%), на степень их всасывания часто оказывает влияние пища и особенно антациды. В крови практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные средства.

Большинство НПВС имеют короткий (2-4 часа) период полувыведения. Почти все препараты метаболизируются в печени, с образованием активных или неактивных метаболитов, есть препараты, являющиеся пролекарствами (сулиндак)

подавляющее большинство НПВС практически полностью выделяется через почки. Многие препараты хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов.

Фармакокинетические характеристики обязательно следует учитывать при приёме других лекарств, при сопутствующих заболеваниях, так как действие НПВС при этом может весьма существенно ослабляться или усиливаться (например, при нарушениях функции печени или почек).

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

связано с торможением:

- 1. Перекисного окисления липидов, стабилизацией лизосомальных мембран (что препятствует выходу лизосомальных ферментов и предупреждает повреждение клеточных структур).**
- 2. Процессов образования макроэргических соединений (снижение энергообеспечения воспалительного процесса и торможение хемотаксиса клеток в очаг воспаления).**

3. Агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), угнетением синтеза, взаимодействия с рецепторами, инактивацией других медиаторов воспаления (брадикинин, лимфокины, лейкотриены, факторы комплемента).

4. Пролиферативной фазы воспаления за счёт ингибирования трансформации лимфоцитов, торможением продукции ревматоидного фактора.

В процессе воспаления НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации.

Наиболее мощные препараты действуют также на **фазу пролиферации** (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу.

На фазу альтерации НПВС практически не влияют.

Разные препараты могут иметь преимущественное воздействие на определённые звенья воспаления, например, **салицилаты и пиразолон** обладают выраженным **антигиалуронидазным** действием, производные карбоновых кислот обладают значимым антикининовым действием. **Наибольшая эффективность НПВС отмечается в ранних фазах воспалительных реакций при наличии выраженного экссудативного компонента.**

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- Анальгетический эффект препаратов применяется при болях слабой и средней интенсивности, **которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли.** Препараты, проявляющие преимущественно анальгетическую активность (анальгетики-антипиретики), больше подавляют синтез простагландинов в центральной нервной системе, чем в периферических тканях. Поэтому оказывает преимущественно "центральное" анальгезирующее и жаропонижающее действие и имеют очень слабую "периферическую" противовоспалительную активность.

- При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия наркотическим препаратам. Преимуществом НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что они **не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, не обладают спазмогенным действием.**

ЖАРОПОНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ

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

ЛИХОРАДКА (FEBRIS, PYREXIA)

Неспецифическая реакция организма, возникающая в результате возбуждения центра терморегуляции избытком пирогенов.

Повышенной принято считать температуру выше 37°C . Различают субфебрильную лихорадку (повышение температуры тела не выше 38°C), умеренную лихорадку (повышение температуры тела в пределах $38-39^{\circ}\text{C}$), высокую лихорадку ($39-41^{\circ}\text{C}$) и чрезмерную, гиперпиретическую лихорадку (повышение температуры тела выше 41°C).

Умеренное повышение температуры при инфекционных заболеваниях способствует мобилизации защитных сил организма, активизирует иммунную систему.

АНТИАГРЕГАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ

при ингибировании ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез сильного эндогенного проагреганта **тромбокрстана**. 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.

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 и др. (Пироксикам, Диклофенак, Индометацин)).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **2. Не ревматические 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 **Аспирин**.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 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

- 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

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

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- 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, поносом 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 ульцерогенны, кроме Аспирина, Индометацин, Пироксикам.**

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**);

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.

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 **ПГ-Е2 и простагличина**, что ведёт к сужению сосудов и ухудшению почечного кровотока, вызывающих ишемические изменения в почках, снижение клубочковой фильтрации, **Более всего уменьшают почечный кровоток Индометацин и Бутадион.**

Второй - прямое токсическое действие НПВС, которые вызывают интерстициальный нефрит (анальгетическая нефропатия), вероятность его увеличивается **при длительном применении (3-6 мес).**

6. Острый внутрисосудистый гемолиз с оследующей острой почечной недостаточностью возникает при применении Аспирина на фоне депфицита 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. Возможна токсическая амблиопия, неврит зрительного нерва - связаны с применением **Ибупрофена**, а также **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. 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.

СКОРОСТЬ НАСТУПЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ

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

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 >

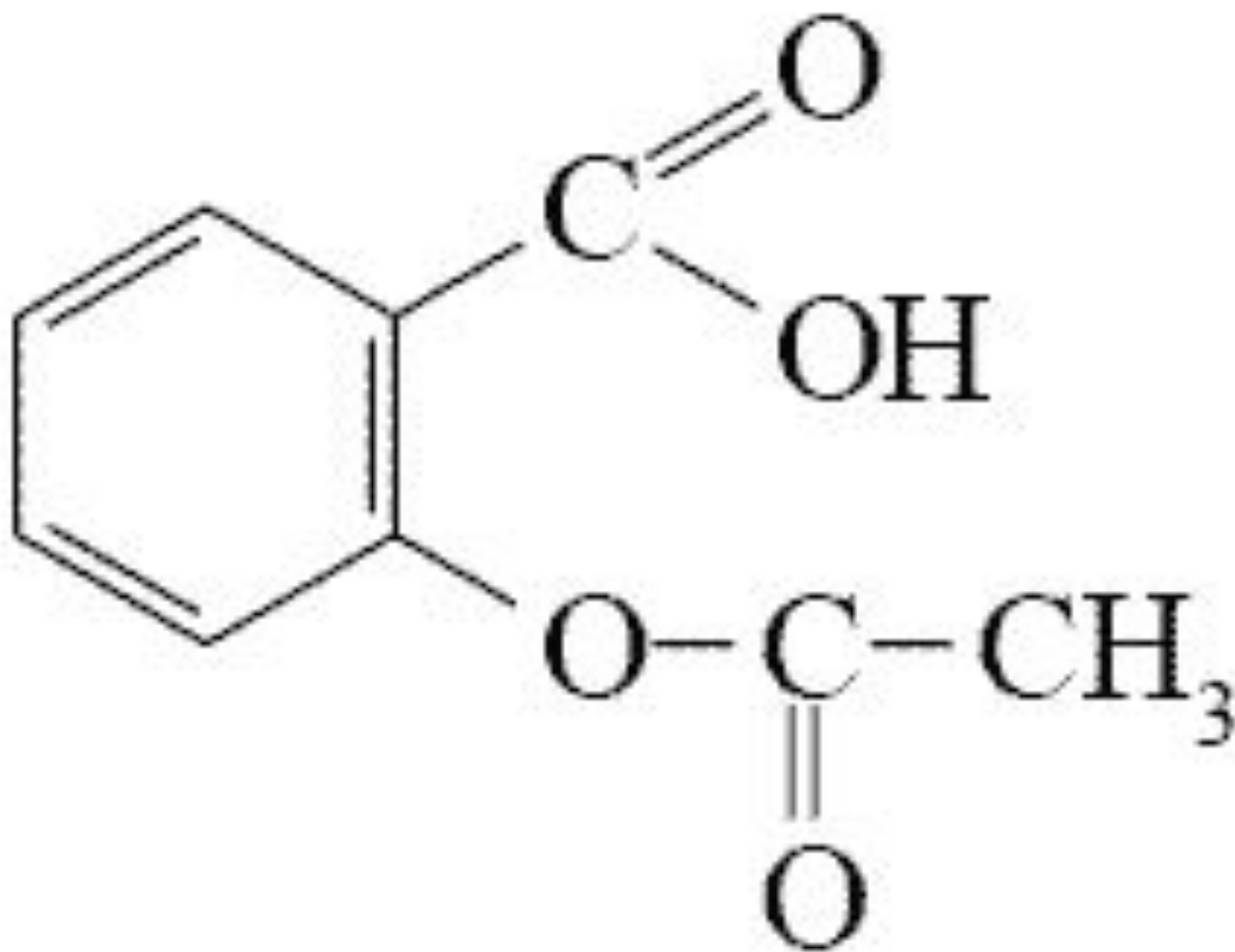
напроксен >> амидопирин >

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**

АСПИРИН



Фармакодинамика

аспирин зависит от *суточной дозы*:

малые дозы – **30-325 мг** – вызывают торможение агрегации тромбоцитов;
средние дозы – **1,5-2 г** – оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие;

большие дозы – **4-6 г** – обладают противовоспалительным эффектом.

В дозе **более 4 г** аспирин усиливает экскрецию мочевой кислоты (**урикозурическое действие**), при назначении в меньших дозах ее выведение задерживается.

механизм ингибирования ЦОГ аспирином и другими НПВС неодинаков. **Аспирин**, ковалентно связываясь с остатком аминокислоты серина в молекуле фермента, ингибирует его необратимо. В результате возникают стерические препятствия присоединению субстрата (арахидоновой кислоты) к активному центру ЦОГ. В отличие от аспирина **вольтарен, ибупрофен** и другие НПВС связывают ЦОГ обратимо. В воспалённой ткани образуются преимущественно ПГЕ₂ и ПГІ₂. Они действуют на сосудистую стенку сами и усиливают влияние других медиаторов воспаления: гистамина, брадикинина, серотонина.

Установлено, что аспирин ингибирует экспрессию гена фактора некроза опухолей (ФНО-α). Он среди других эффектов активизирует нейтрофилы и макрофаги, которые могут поддерживать воспаление. Имеются данные об ограничении продукции ИЛ-1, обладающего наряду с активацией макрофагов и нейтрофилов собственной провоспалительной способностью — индуцируют синтез белков острой ф

Воздействуя на позднюю, пролиферативную стадию воспаления, аспирин угнетает образование гранулем (воспалительные разрастания соединительной ткани в виде узелка или бугорка), особенно характерных для ревматизма. Полагают, что это действие связано с устранением стимулирующего фибробласты влияния серотонина и брадикинина.

вклад в действие аспирина на воспаление вносит метаболит арахидоновой кислоты липоксин (ЛХ) А4 (тригидроэйкозотетраеновая кислота). Его генерируют в том числе нейтрофилы и макрофаги. Пусковым моментом в индукции синтеза (ЛХ) А4 является ацетилирование ЦОГ аспирином. Установлено, что липоксины регулируют клеточные реакции воспаления и иммунитета. Доказано, что липоксины резко тормозят освобождение ИЛ-8, который вызывает ускоренное созревание, хемотаксис, трансэндотелиальную миграцию, активацию нейтрофильных лейкоцитов, активирует также макрофаги и Т-лимфоциты.

ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

- связано с торможением синтеза ПГ. НПВС, и аспирин в их числе, не влияют на нормальную или повышенную перегреванием (тепловой удар) температуру тела. При инфекционных заболеваниях. Эндогенные пирогены, в основном ИЛ-1, мобилизуются из лейкоцитов и повышают в центре терморегуляции, головного мозга, уровень ПГЕ₂. В результате нарушается нормальное соотношение ионов Na⁺ и Ca²⁺, что изменяет активность нейронов терморегулирующих структур мозга..

- Следствием является возрастание теплопродукции и уменьшение теплоотдачи. Подавляя образование ПГЕ₂ и тем самым восстанавливая нормальную активность нейронов, аспирин уменьшает температуру тела. Снижение температуры происходит за счёт увеличения теплоотдачи в результате расширения сосудов кожи, которое наступает по команде из центра терморегуляции.

ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

- **слагается из двух компонентов: периферического и центрального.**
- **Известно, что ПГ (ПГЕ₂, ПГФ_{2α}, ПGI₂),** обладая умеренной собственной способностью вызывать ощущение боли, значительно повышают чувствительность (сенситилизируют) окончания нервных волокон к различным воздействиям, в том числе к медиаторам воспаления — брадикинину, гистамину и др. Поэтому нарушение биосинтеза **ПГ** ведёт к повышению порога болевой чувствительности, особенно при воспалении.

Центральный компонент, возможно также связанный с угнетением синтеза ПГ, состоит в торможении проведения болевых импульсов по восходящим нервным путям преимущественно на уровне спинного мозга. По сравнению с другими НПВС обезболивающий эффект салицилатов выражен довольно слабо.

С нарушением синтеза ПГ связаны основные нежелательные эффекты аспирина — образование язв желудка и токсическое влияние на почки. Причина в том, что при блокаде ЦОГ одновременно с угнетением синтеза вредных провоспалительных ПГ происходит уменьшение и полезных ПГ, в частности защищающих слизистую оболочку желудка от повреждающих факторов, и в первую очередь от вырабатываемой желудком соляной кислоты. Естественно, что эти осложнения воспринимались как неизбежные.

□ установлено, что ЦОГ имеет две изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является структурным ферментом, осуществляющим синтез ПГ, регулирующих нормальные (физиологические) функции различных клеток, тогда как ЦОГ-2 активируется провоспалительными стимулами и образует ПГ, участвующие в развитии воспалительного процесса.

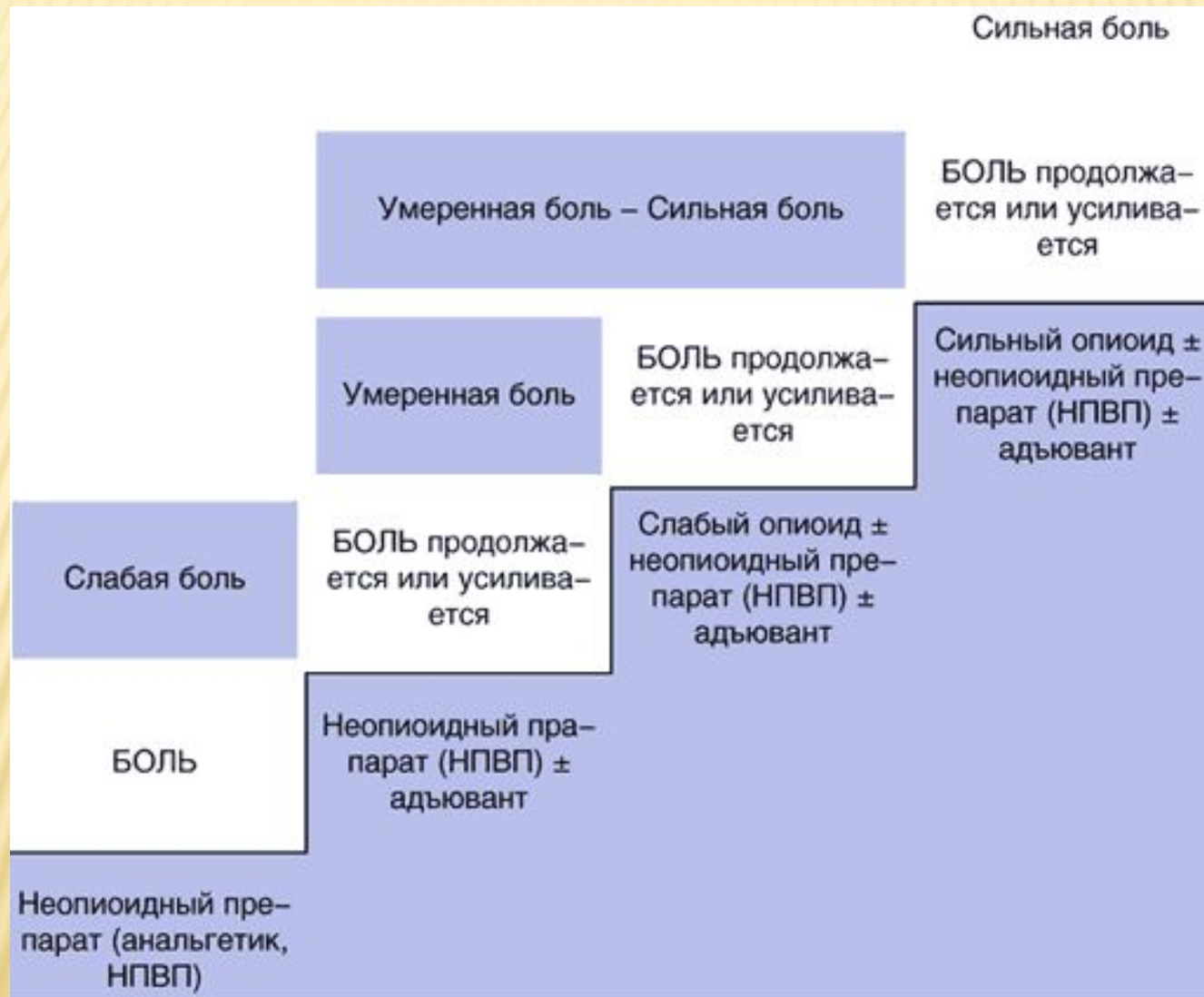
**Аспирин и аспириноподобные
лекарства блокируют как ЦОГ-2, так и
ЦОГ-1, что объясняет природу
побочных явлений. Открытие
изоформ ЦОГ составляет
теоретическую основу для создания
противовоспалительных препаратов
принципиально нового типа —
селективных блокаторов ЦОГ-2,
а следовательно, лишённых
типичных для них тяжёлых побочных
эффектов.**

В связи с недавним обнаружением антипролиферативного (препятствующего размножению клеток) действия на слизистую оболочку толстого кишечника интенсивно исследуется эффективность использования аспирина в лечении рака ободочной и прямой кишок, клетки которого экспрессируют ЦОГ-2. Исходя из участия воспалительного компонента в развитии болезни Альцгеймера (вариант быстрого развития слабоумия у пожилых) изучается целесообразность использования НПВС в её лечении.

Местнораздражающее действие, особенно присущее обычным таблеткам АСК, можно значительно ослабить, покрыв таблетки оболочкой, которая растворяется только в кишечнике. Сходным действием обладают микрокапсулированные таблетки. Правда, при этом абсорбция препарата задерживается, что, впрочем, для антиагрегатного эффекта значения не имеет. Быстрое и более выраженное действие при снижении риска повреждения желудка обеспечивают растворимые таблетки, в состав которых входят специальные вещества, повышающие растворимость АСК в воде.

□ Получены комплексные соединения АСК с хорошей водорастворимостью. Так, ацетилсалицилат лизина (препараты аспизол и ласпал) вводят внутривенно и внутримышечно. Весьма перспективны разрабатываемые трансдермальные формы АСК — в виде пластыря, апплицируемого на кожу. Такая лекарственная форма, по предварительным данным, обеспечивает не только длительное поступление препарата в системный кровоток и уменьшение побочного действия на желудок, но и относительно селективное ингибирование ЦОГ тромбоцитов при сохранении синтеза простагличина.

Ступени "анальгетической лестницы"



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С внедрением в лечебную практику новых НПВС ныне используемые препараты, конечно, будут терять актуальность, но не аспирин с его уникальной сферой применения. Аспирин уверенно шагает в XXI век, во второй век служения медицине, раскрывая всё новые грани своей биологической активности. Он заслуженно является лидером среди всех лекарственных препаратов. Ежегодно количество посвящённых аспирину публикаций в мире исчисляется тысячами. История аспирина необычайно поучительна тем, как новые идеи и новые методические подходы позволяют получить весьма важные результаты при очень старом объекте исследования.