

**Нестероидные противовоспалительные
лекарственные препараты.
Противоподагрические препараты.**

составитель:

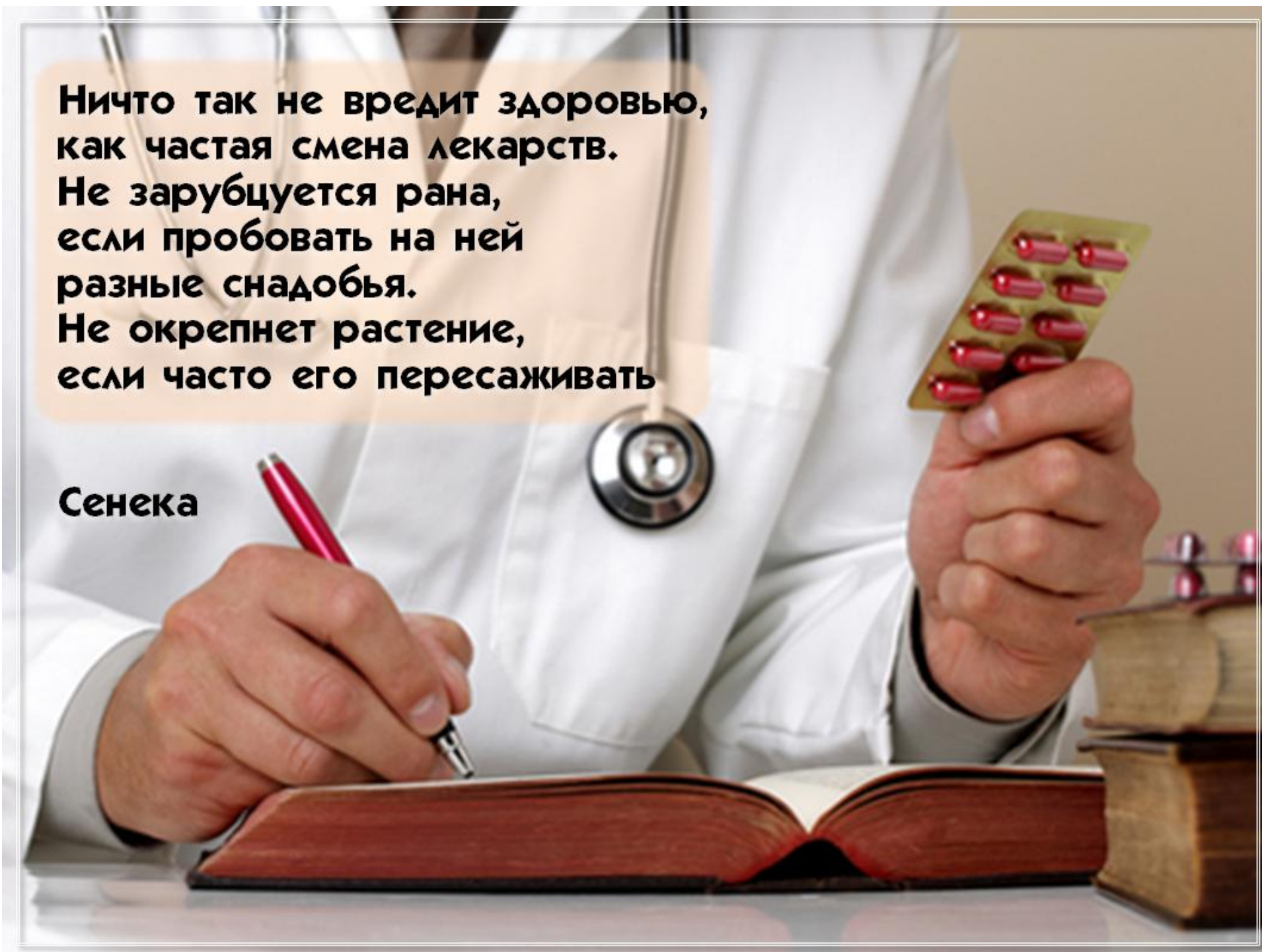
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

**Ничто так не вредит здоровью,
как частая смена лекарств.
Не зарубцуется рана,
если пробовать на ней
разные снадобья.
Не окрепнет растение,
если часто его пересаживать**

Сенека



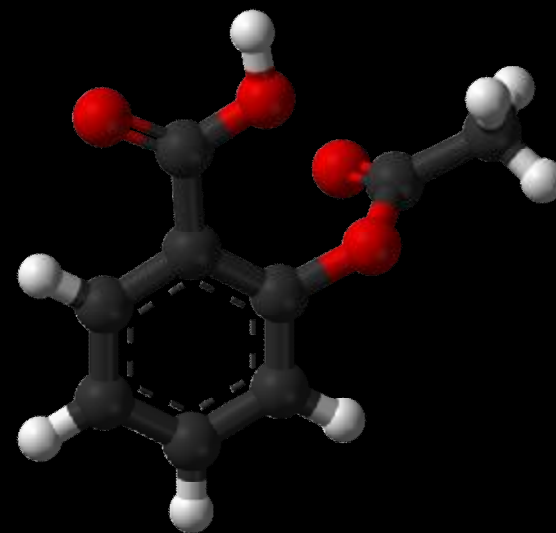
**Исторически это наиболее старая группа
противовоспалительных (антифлогистических)
препаратов.**

- ∅ В середине XVIII века преподобный Эдмунд Стоун представил вице-президенту Лондонского королевского общества отчет «об исцелении горячки ивой корой».**
- ∅ Поскольку ива растет в болотистой местности, «жители которой особо подвержены горячке», Стоун предположил, что ива обладает лечебным действием в отношении этой болезни.**



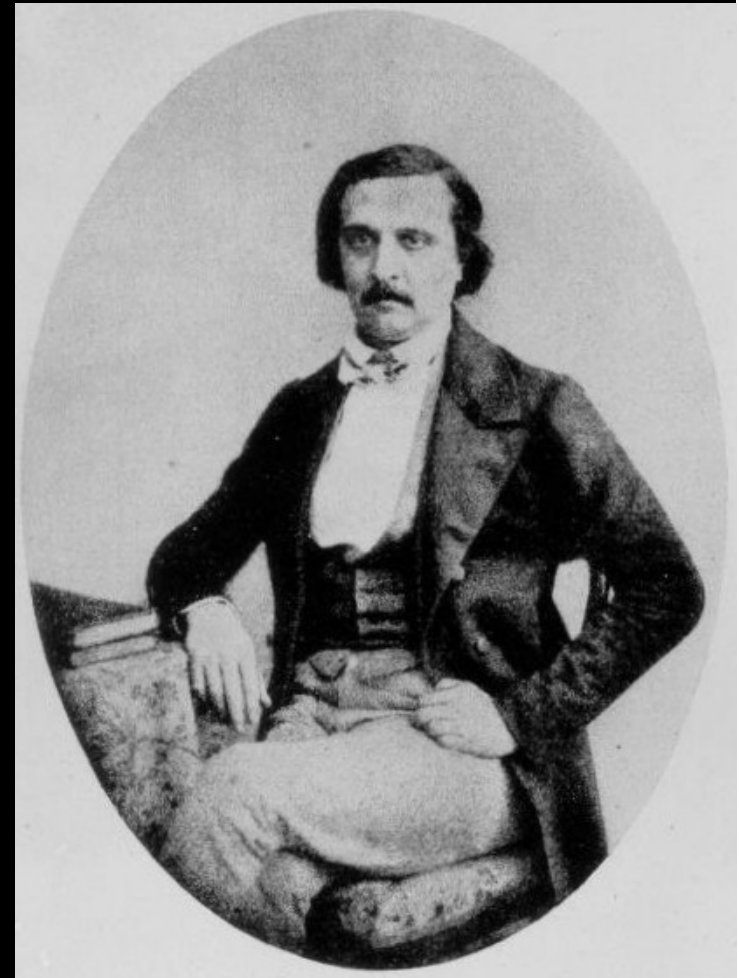
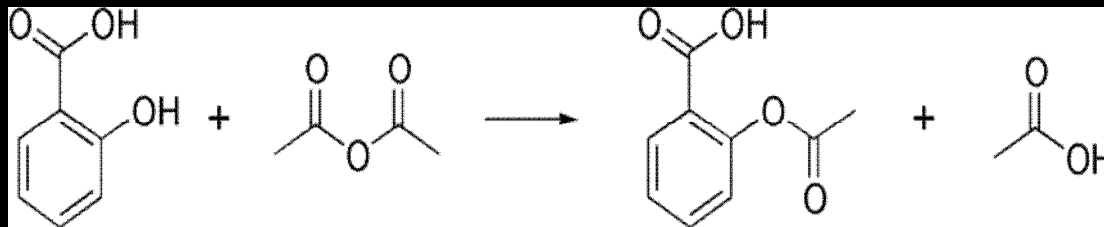
Исторически это наиболее старая группа противовоспалительных (антифлогистических) препаратов.

- ∅ Действующим веществом ивовой коры оказался, горький на вкус гликозид, названный салицином (Salix-ива). И в чистом виде выделенный Леру в 1829г.
- ∅ 1838 г. – Рафаэле Пириа получает салициловую кислоту в чистом виде
- ∅ В 1875 году для лечения ревматизма был применен салицилат натрия; вскоре обнаружилось его урикозурическое действие, и его начали назначать при подагре.



Исторически это наиболее старая группа
противовоспалительных (антифлогистических)
препаратов.

∅ В 1853г. Ч. Герхардт
осуществил полный
цикл синтеза
ацетилсалициловой
кислоты



Чарльз Фредерик Герхардт

Ацетилсалициловая кислота

Ø Огромная популярность салицилата натрия побудила Ф. Хоффмана, работающего в компании «Байер», синтезировать ацетилсалициловую кислоту на основе никому не известных работ Ч. Герхардта.



Феликс Хоффман

Ацетилсалициловая кислота

Aspirin[®] = Acetyl + Spiraea ulmaria

“A” – означает ацетил

“spir” – от спировой кислоты *

* содержится в соке таволги /
лабазника

* химически идентична салициловой
кислоте

∅ **Ацетилсалициловая кислота
показала хорошую
противовоспалительную
активность, 1899г. Г. Дрезер
ввел её в употребление под
названием «АСПИРИН» (от
кустарников рода *Spiraea*, из
которых получали
препарат).**



Гейнрих Дрезер

Аспирин® – история создания

Регистрация товарного знака

Ø6 марта 1899 г. - Аспирин® зарегистрирован в Кайзеровском патентном ведомстве

Ø27 февраля 1900 г. – Хоффманн получает патент на свое изобретение АСК в США



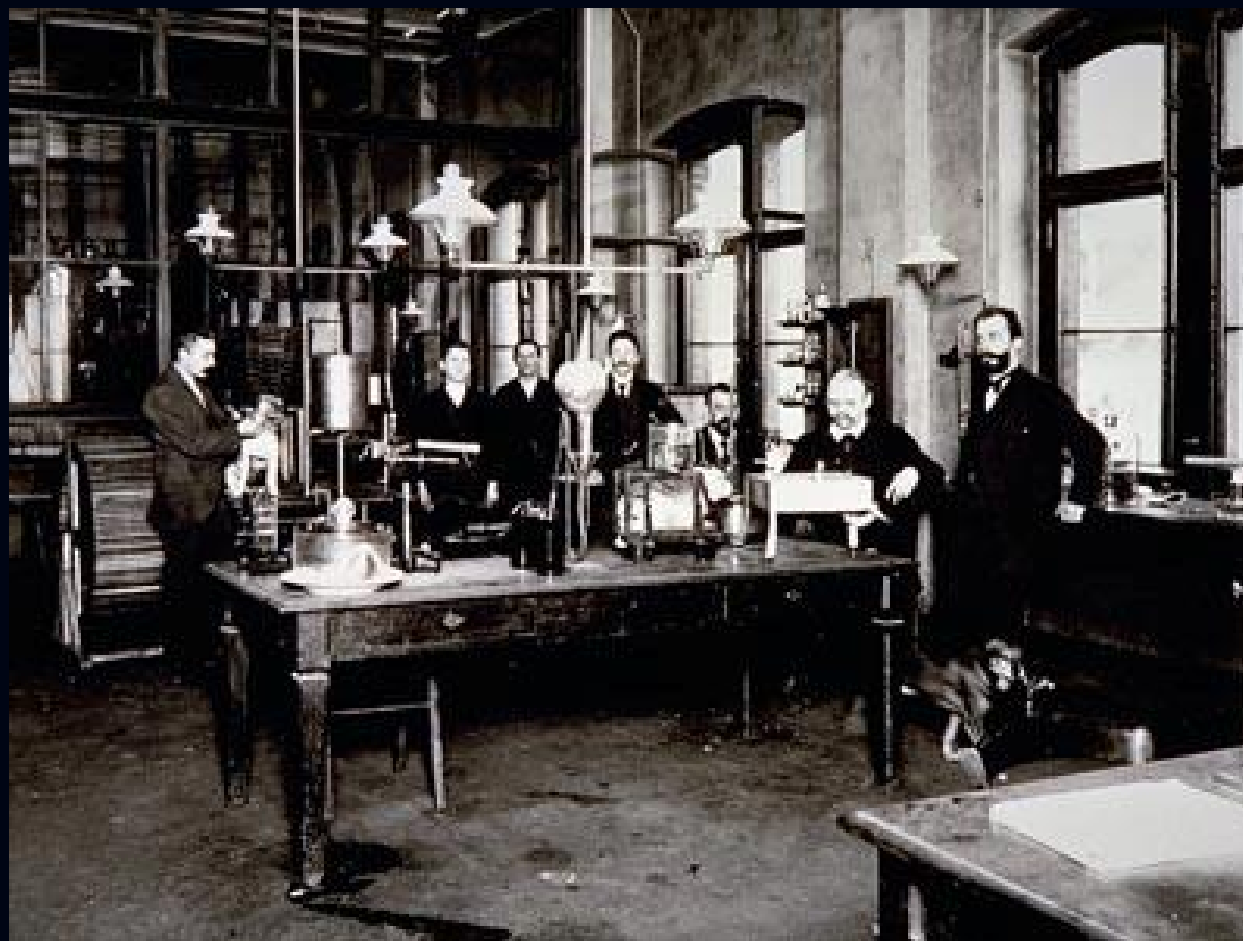
Лаборатория «Байер» 1899г.



1900



2008



BAYER
PHARMACEUTICAL
PRODUCTS.

Send for
samples and
Literature to

ASPIRIN
*The substitute for
the salicylates*

PROTARGOL
*The most powerful
antiseptic*

PIPERAZINE
The antispasmodic

EUROPHEN
*The sedative for
fever*

ANSTOL
*The antitoxic
antidote*

QUINALGEN
The antipyretic

GUAIACOL OIL
*The antitonic
stimulant*

HEROIN HYDROCHL.
*The substitute for
cocaine*

HEROIN
*The sedative for
coughs*

LYCETOL
The uric acid solvent

SOMATOSE
*The most powerful
antiseptic*

FERRO-SOMATOSE
*The most powerful
antiseptic*

SULFONAL
*The reliable
antiseptic*

PHENACETIN
*The reliable
antiseptic*

HEMICRANIN
*The specific for
fever*

IODOTHYRINE
*The specific
antitoxic*

SYCOSE
*The reliable
antiseptic*

TRIONAL
*The reliable
antiseptic*

SALOPHEN
*The antirheumatic and
antineuralgic*

**FARBENFABRIKEN OF
ELBERFELD CO.**

**40 STONE ST
NEW YORK.**



АСПИРИН
Первая бутылочка с
аспирином 1899 год

Реклама 1917 г.

BAYER

One Real Aspirin

Counterfeits and substitutes may be ineffective, and even harmful. Refuse them. Protect yourself by demanding

Bayer-Tablets of Aspirin

Every tablet and every package of genuine Aspirin bears

"The Bayer Cross Your Guarantee of Purity"

Pocket Boxes of 12, Bottles of 24 and Bottles of 100

The trade-mark "Aspirin" (Reg. U. S. Pat. Office) is a guarantee that the mononuclear ester of salicylic acid in these tablets is of the reliable Bayer manufacture.

Реклама 1960 г.

Do you feel "HEAT BEAT"?

... tense, irritable, headachy?

Take a "BAYER BREAK"!

- 1 Take 2 Bayer Aspirin for your headache.
- 2 Sit down and relax.
- 3 With Bayer Aspirin and a few minutes' rest, you'll feel fine in practically no time. Try it.

When the hot weather and high humidity get you down — make you feel tense, headachy, all worn out, just stop for a few minutes and take a "Bayer Break"! Thanks to instant taking action, Bayer brings the fastest, gentlest relief you can get from hot-weather aches and pains. Next time you feel "heat beat," take a "Bayer Break." We promise you'll feel better fast!

BAYER ASPIRIN

Thompson-Koch Co. 3-11-61
 Sarnoff-Brooklyn Post-July 12, 1961
 Ladies Home Journal—July
 Life—July 16
 Look—August 5
 3-2 Page

Take Bayer for the pain and fever

Take Bayer for the pain and fever

Take Bayer for the pain and fever

BAYER

BRINGS FASTEST RELIEF!

BAYER

Реклама в 2010г.

Как работает Алка-Зельтцер®?

Шипучая форма Алка-Зельтцера® обеспечивает быстрое расщепление и растворение таблетки в воде

1 шипучая таблетка
Алка-Зельтцера®
содержит:

- АСК – 324 мг
- Лимонная кислота – 965 мг
- Натрия гидрокарбонат – 1625 мг



В растворе содержатся следующие вещества:

- Натрия цитрат - 1290 мг
- Натрия ацетилсалицилат - 364 мг
- Натрия гидрокарбонат - 234 мг

Алка-Зельтцер® оказывает быстрое болеутоляющее и антацидное действие

Аспирин®: верный источник дохода для любой аптеки!



BG Bayer CC,
Moscow, May 2007

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

- ∅ Представляют собой группу лекарственных препаратов, которые широко применяются в клинической практике, причем многие из них можно купить без рецепта.**
- ∅ Большая "популярность" НПВП объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях.**
- ∅ По некоторым данным НПВП назначаются 20% стационарных больных.**

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

- ∅ Мировой рынок НПВП, составляет свыше 8 миллиардов долларов США.**
- ∅ Крупнейшими географическими областями рынка являются Западная Европа (27%), США (24,5%), Япония (19%) и Восточная Европа (10%).**
- ∅ В 1999 г. в Великобритании было продано НПВП, отпускаемых по рецепту, на сумму свыше 395 миллионов долларов США.**

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

- Ø **Несколько отдельных продуктов стали настоящей золотой жилой для производящих их фирм.**
- Ø **Вольтарен, продукт диклофенака фирмы Ciba-Geigy, в 1991 г. принес ей почти 1,2 миллиарда долларов США;**
- Ø **Напроксен фирмы Syntex под названием Напросин в 1993 г., принес ей почти 1 миллиард долларов США.**

- ü «Нельзя купить более сильное болеутоляющее средство без рецепта» - Сверхактивный Тайленол. Анацин-3 «рекомендовался свыше 5 миллионов раз от головной боли и от боли других видов». Буферин «поступает в кровоток в два раза быстрее».
- ü По мнению американского окружного судьи в Манхеттене Уильяма К. Коннера, все эти утверждения лживы или вводят в заблуждение.
- ü После двухлетнего судебного разбирательства иска и встречного иска фирм Johnson & Johnson и American Home Products, которые боролись за первенство на американском рынке болеутоляющих средств ОБР (отпускаемых без рецепта) общей стоимостью в 1,8 миллиарда долларов, в решение судьи на 65 страницах вошел такой комментарий: *«Малые народы боролись за самое свое выживание с меньшими ресурсами и изобретательностью, чем эти противники использовали в своей эпической борьбе за коммерческое первенство на рынке анальгетиков ОБР»*

McLeod, D.C., "An analgesic for non-prescription pain reliever promotions", Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, Vol 22, Jun 1988, p503.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

- Ø **Рынок НПВП "засорен"** десятками очень похожих лекарств. По химическому строению они могут слегка отличаться, но их терапевтические действия почти одинаковы. Их нежелательные воздействия в целом также схожи.
- Ø **Исследования и разработки** последних 20 лет не привели к каким-то "революционным" открытиям в лечении, несмотря на появление большого количества лекарств.
- Ø **Можно даже сказать, что единственным результатом было изобретение более дорогого способа вызывать желудочно-кишечные расстройства, язву, раздражающие кожные сыпи и другие аллергические состояния у пациентов, и так уже страдающих от жестокой боли.**

**КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП (по химической структуре и активности).
I группа - НПВП с выраженной противовоспалительной активностью.**

<i>Салицилаты</i>	а) ацетилированные: <ul style="list-style-type: none">- ацетилсалициловая кислота (АСК);- лизинмоноацетилсалицилат (аспизол, ласпал); б) неацетилированные: <ul style="list-style-type: none">- салицилат натрия;- холинсалицилат (сахол);- салициламид;- долобид (дифлунизал);- дисалцид;- трилисат.
<i>Пиразолидины</i>	<ul style="list-style-type: none">- азапропазон (реймокс);- клофезон;- фенилбутазон (бутадион);- оксифенилбутазон.
<i>Производные индолуксусной кислоты</i>	<ul style="list-style-type: none">- индометацин (метиндол);- сулиндак (клинорил);- этодалак (лодин);

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП (по химической структуре и активности). I группа - НПВП с выраженной противовоспалительной активностью.

<i>Производные фенилуксусной кислоты</i>	<ul style="list-style-type: none">- диклофенак натрия (ортофен, вольтарен);- диклофенак калия (вольтарен – рапид);- фентиазак (донорест);- лоназалак кальция (ирритен).
<i>Оксикамы</i>	<ul style="list-style-type: none">- пироксикам (роксикам);- теноксикам (теноктин);- мелоксикам (мовалис);- лорноксикам (ксефокам).
<i>Алканоны</i>	<ul style="list-style-type: none">- набуметон (релифекс).
<i>Производные пропионовой кислоты</i>	<ul style="list-style-type: none">- ибупрофен (бруфен, нурофен, солпафлекс);- напроксен (напросин);- натриевая соль напроксена (апранакс);- кетопрофен (кнавон, профенид, орувель);- флурбипрофен (флугалин);- фенопрофен (фенопрон);- фенбуфен (ледерлен);- тиапрофеновая кислота (сургам).

II группа - НПВП со слабой противовоспалительной активностью.

<i>Производные антраниловой кислоты (фенаматы)</i>	<ul style="list-style-type: none">- мефенамовая кислота (помстал);- меклофенамовая кислота (мекломет);- нифлумовая кислота (доналгин, нифлурил);- морнифлумат (нифлурил);- толфенамовая кислота (клотам).
<i>Пиразолон</i>	<ul style="list-style-type: none">- метамизол (анальгин);- аминофеназон (амидопирин);- пропифеназон.
<i>Производные парааминофенола</i>	<ul style="list-style-type: none">- фенацетин;- ацетаминофен (парацетамол).
<i>Производные гетероарилуксусной кислоты</i>	<ul style="list-style-type: none">- кеторолак (кеторол);- толметин (толектин).
<i>Разные</i>	<ul style="list-style-type: none">- проквуазон (биаризон);- бензидамин (тантум);- нимесулид (месулид, найз);- целекоксиб (целебрекс).

Комбинированные препараты:

- ∅ Алка-зельтцер (Аспирин + Лимонная кислота + Бикарбонат натрия)
- ∅ Анальгин-хинин (Анальгин+Хинин)
- ∅ Анапирин (Анальгин + Амидопирин + Кофеин)
- ∅ Андипал (Парацетамол +Фенобарбитал)
- ∅ Артротек (Диклофенак+Мизопростол)
- ∅ Аскофен (Аспирин+Фенацетин+Кофеин)
- ∅ Баралгин (Анальгин + Питофенон + Фенпивероний) - триган, спазмалгин, максиган
- ∅ Бенальгин (Анальгин + Кофеин +Вит. В1)
- ∅ Ибуклин (Ибупрофен+Парацетамол)
- ∅ Лангесик (Мефенаминовая к-та+Парацетамол)
- ∅ Каффетин (Пропифеназон + Парацетамол + Кофеин + Кодеин)
- ∅ Колдрекс (Парацетамол + Фенилэфрин + Терпингидрат + Кофеин)
- ∅ Кулпан-С (Парацетамол+Метионин)
- ∅ Новалгин (Пропифеназон + Парацетамол + Кофеин)
- ∅ Новиган (Ибупрофен + Питофенон + Фенпивероний)
- ∅ Новомигрофен (Амидопирин + Фенацетин + Кофеин + Лимон.к-та)
- ∅ Пенталгин (Анальгин + Парацетамол + Кодеин + Кофеин +Фенобарбитал)
- ∅ Пиркофен (Амидопирин + Фенацетин + Кофеин)
- ∅ Пливалгин (Парацетамол + Пропифеназон + Кофеин + Фенобарбитал + Кодеин)
- ∅ 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 к-та)
- ∅ Цитрамон П (Аспирин+ Парацетамол+ Кофеин)
- ∅ Фервекс (Парацетамол + Фенирамин + Аскорбиновая кислота)
- ∅ Цитрапак (Аспирин + Парацетамол + Кофеин + Какао + Аскорбиновая к-та)

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП

(по продолжительности действия)

1. Короткого действия ($T_{1/2} = 2-8$ часов):

- ибупрофен; - кетопрофен;
- индометацин; - фенпрофен;
- вольтарен; - фенаматы.
- толметин;

2. Средней продолжительности действия ($T_{1/2} = 10-20$ часов):

- напроксен;
- сулиндак;
- дифлюнизал.

3. Длительного действия ($T_{1/2} = 24$ и более часов):

- оксикамы;
- фенилбутазон.

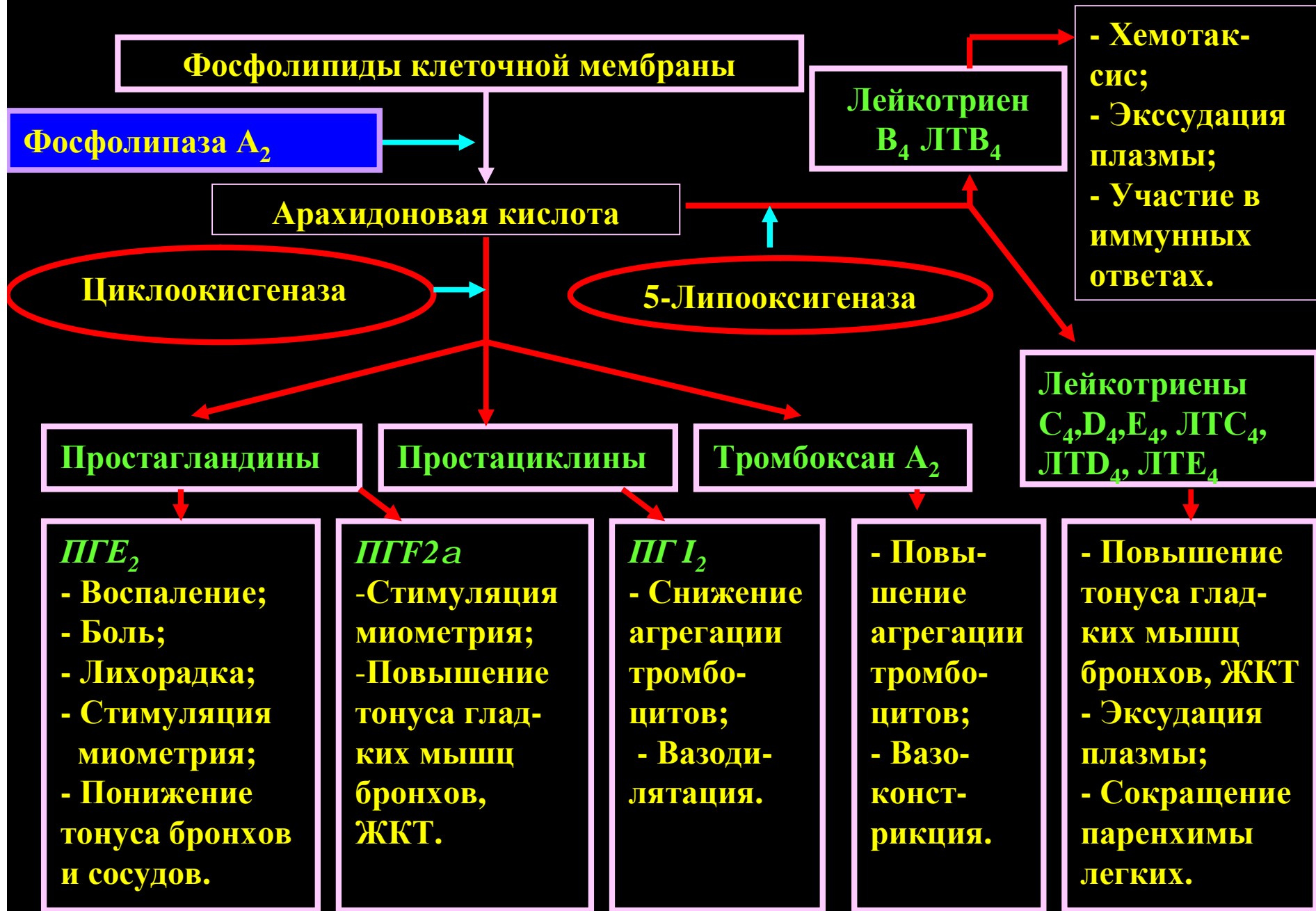
С клинической точки зрения всем НПВП свойственен ряд общих черт:

- 1. Неспецифичность противовоспалительного эффекта, т.е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс.**
- 2. Сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действий.**
- 3. Относительно хорошая переносимость, что связано, по-видимому, с быстрым выведением из организма.**
- 4. Тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов.**
- 5. Связывание с альбуминами сыворотки, причем между различными препаратами существует конкуренция за места связывания.**
- 6. Основные узловые механизмы универсальны для большинства препаратов, хотя различная их химическая структура предполагает преимущественное воздействие на какие-то определенные процессы.**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВП

Данная группа лекарственных препаратов ингибирует ЦОГ - фермент, катализирующий превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот (например, арахидоновой) в простагландины (ПГ), а также другие эйкозаноиды - тромбоксаны (ТрА2) и простациклин (ПГ-I2)

Некоторые метаболиты арахидоновой кислоты и их основные эффекты



Доказано, что простагландины имеют разностороннюю биологическую активность:

- ∅ являются медиаторами воспалительной реакции: они накапливаются в очаге воспаления и вызывают локальное расширение сосудов, отёк, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-Е2 и ПГ-І2);
- ∅ сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог чувствительности;
- ∅ повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и др.), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом ПГ-Е2);

Доказано, что простагландины имеют разностороннюю биологическую активность:

- ∅ *играют важную физиологическую роль в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта* (увеличение секреции слизи и щёлочи; сохранение целостности эндотелиальных клеток внутри микрососудов слизистой оболочки, способствующее поддержанию кровотока в слизистой; сохранение целостности гранулоцитов и, таким образом, сохранение структурной целостности слизистой оболочки);
- ∅ *вливают на функцию почек: вызывают вазодилатацию, поддерживают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, повышают высвобождение ренина, выделение натрия и воды, участвуют в гомеостазе калия.*

В последние годы было установлено, что существует, как минимум, два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВП.

- 1. Первый изофермент - ЦОГ-1 - контролирует выработку ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток,**
- 2. Второй изофермент - ЦОГ-2 - участвует в синтезе ПГ при воспалении. Причём ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и другие).**

Характеристика изоформ циклооксигеназы (по Г. Я. Шварцу, Р. Д. Сюбаеву, 2000)

Показатели сравнения	Изоформы циклооксигеназы	
	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Условия синтеза	конститутивная изоформа	индуцибельная изоформа
Регуляция	общая	местная
Тканевая экспрессия	тромбоциты, эндотелий, почки, желудок и др.	активированные моноциты, фибробласты, клетки синовиальной оболочки суставов и др.
Предполагаемая роль	синтез простагландинов, регулирующих микроциркуляцию, функции почек, желудка.	синтез простагландинов, участвующих в механизмах воспаления, деления клеток.

Характеристика изоформ циклооксигеназы (по Г. Я. Шварцу, Р. Д. Сюбаеву, 2000)

Показатели сравнения	Изоформы циклооксигеназы	
	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Факторы, стимулирующие образование изоформы	физиологические	воспалительные
Кратность повышения синтеза под влиянием стимулирующих факторов	в 2–4 раза	в 10–80 раз
Локализация фермента в клетке	цитоплазма	околоядерная область

Классификация НПВП по их способности в терапевтических дозах избирательно блокировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2

(И.А. Зупанец, В.Н. Коваленко, Г.В. Дзяк и соавт., 2002).

Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Специфические ингибиторы ЦОГ-2
Ацетилсалициловая кислота в низких дозах	Большинство современных НПВП	Нимесулид Мелоксикам	Целекоксиб

Характеристика изоформ циклооксигеназы

- ∅ Существуют важные различия между действием ацетилсалициловой кислоты и парацетамола.
- ∅ В 2002 году показано, что парацетамол блокирует изофермент циклооксигеназу, который отличался от известных ранее циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2.
- ∅ Этот фермент был назван циклооксигеназа-3 и обнаружен в спинном и головном мозге (Swierkosz et al., 2002).
- ∅ Подобно другим ферментам из группы ЦОГ, ЦОГ-3 тоже участвует в синтезе простагландинов и играет роль в развитии боли и лихорадки, но в отличие от ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ЦОГ-3 не принимает участия в развитии воспаления. Активность ЦОГ-3 ингибируется парацетамолом, который не оказывает влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2.
- ∅ Некоторые авторы относят ЦОГ-3 к ЦОГ-1, называя её ЦОГ-1b или вариантом ЦОГ-1 — COX 1v.

Фармакологические эффекты

∅ Противовоспалительный эффект

Максимальное угнетение синтеза ПГ

∅ Анальгезирующий эффект

∅ Жаропонижающий эффект

Выражен в меньшей степени

∅ Антиагрегационный эффект

Дозозависимый и имеет значение только для АСК

∅ Иммуносупрессивный эффект

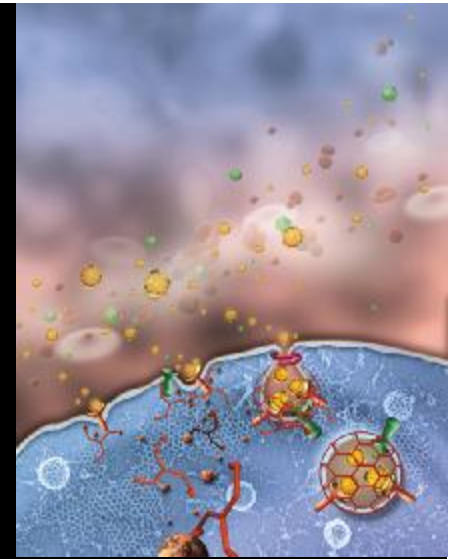
∅ Урикозурический эффект

Возникает при длительном использовании высоких доз ЛП

Фармакологические эффекты

- ∅ Противовоспалительный эффект
- ∅ Анальгезирующий эффект
- ∅ Жаропонижающий эффект
- ∅ Антиагрегационный эффект
- ∅ Влияние на иммунную систему

- ∅ Воспаление — сложный процесс, регулируемый многими эндогенными веществами.
- ∅ Последние продуцируются различными клеточными элементами, участвующими в воспалении (тучные клетки, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты/макрофаги, клетки эндотелия, тромбоциты).
- ∅ Они секретируют такие биологически активные вещества, как простаноиды, лейкотриены, NO, фактор активирующий тромбоциты (ФАТ, PAF'), гистамин, некоторые интерлейкины и другие (все эти вещества являются медиаторами воспаления).



Противовоспалительный эффект

Торможение синтеза или освобождения медиаторов воспаления либо усиление их инактивации

Угнетается синтез простагландинов; гистидиндекарбоксилаза и декарбоксилаза ароматических кислот, что нарушает синтез гистамина и серотонина.

Тормозится превращение кининогенов в кинины, так как подавляется эффект калликреина.

Снижение интенсивности биологического окисления, фосфорилирования и гликолиза

Воспалительные реакции (вазодилатация, освобождение гистамина, миграция лейкоцитов и др.) являются энергоемкими.

Уменьшение выработки АТФ приводит к угнетению воспалительного процесса.

Противовоспалительный эффект

Стабилизация лизосомальных мембран	Препятствуют выходу лизосомных гидролаз, способных повреждать ткани.
Снижение активности гиалуронидазы и уменьшение проницаемости капилляров	Ограничивают экссудативные проявления воспалительного процесса
Цитотоксическое действие	Торможение пролиферативной фазы воспаления в связи с подавлением синтеза неколлагеновых белков, липидов, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот.

Противовоспалительный эффект

- ∅ **Выраженность противовоспалительных свойств НПВС коррелирует со степенью ингибирования ЦОГ.**
- ∅ **Среди них отмечен следующий порядок активности: индометацин > бутадион > вольтарен > мефенамовая кислота > ацетилсалициловая кислота > ибупрофен .**
- ∅ **Степень активности снижается к ибупрофену.**
- ∅ **Парацетамол противовоспалительной активностью не обладает.**

Фармакологические эффекты

- ∅ Противовоспалительный эффект
- ∅ Анальгезирующий эффект
- ∅ Жаропонижающий эффект
- ∅ Антиагрегационный эффект
- ∅ Влияние на иммунную систему

Боль - это не просто ощущение.

ü Это сложное явление или синдром, где чувство, фактически называемое болью, является лишь одним его компонентом.

В боль входят 4 основные компонента:

ü ноцицепция (воздействие местного повреждения или травмы на нервные окончания, или ноцицепторы);

ü ощущение боли, которое является психологическим состоянием;

ü страдание как следствие боли (которое обычно проявляется как тревога в случае острой боли и как депрессия - если боль хроническая);

ü болевое поведение (выражение лица, беспокойное состояние, стремление уединиться или быть в компании, прием лекарства и т.д.).

Анальгезирующий эффект

Механизм анальгетического действия складывается из нескольких компонентов, каждый из которых может иметь самостоятельное значение.

Периферический компонент (главный) анальгезирующего действия:

- 1. Уменьшение механических воздействий. Уменьшение отека, инфильтрации тканей снижает давление на рецепторные окончания и способствует ослаблению болевых ощущений.**
- 2. НПВС, блокируя синтез ПГ-E2 и ПГ-F2a , в сочетании с прямым антибрадикининным действием, приводит к повышению порога болевой чувствительности рецепторов и в результате снижается болевой эффект.**

Анальгезирующий эффект

Центральное анальгезирующее действие обусловлено:

- 1. Действуют на таламические центры болевой чувствительности (локальная блокировка ПГ-Е2, F2a в ЦНС), которое приводит к торможению проведения болевых импульсов к коре.**
- 2. Способностью оказывать центральное воздействие на уровне задних столбов спинного мозга путём ингибирования деполяризации нейронов задних столбов;**
- 3. Способностью селективно блокировать рецепторы NMDA путём подавления деполяризации ионных каналов, оказывая, таким образом, прямое и быстрое действие на трансмиссию боли.**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП.

Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995

Препарат	Разовая доза	Интервал	Мак. сут. доза	Примечание
АСК	Внутрь 500-1000 мг.	4-6 часов	4000 мг	Продолжитесь действия после однократного приема 4 часа
Парацетамол	Внутрь 500-1000 мг.	4-6 часов	4000 мг	По эффективности равен аспирину, продолжительность действия 4 часа.
Дифлунизал	Внутрь 1-я доза 1000мг., далее по 500 мг.	8-12 часов	1500 мг	500 мг дифлунизала > 650 мг аспирина или парацетамола, примерно равны комбинации парацетамол/кодеин; действует медленно, но продолжительно
Диклофенак - натрия	Внутрь 50 мг.	8 часов	150 мг	Сравним с аспирином, более длительное действий.
Этодолакт	Внутрь 200-400 мг.	6-8 часов	1200 мг	200 мг примерно равны 650 мг аспирина, 400 мг > 650 мг аспирина.
Фенопрофен	Внутрь 200 мг.	4-6 часов	1200 мг	Сравним с аспирином
Флурби-профен	Внутрь 50-100 мг.	6-8 часов	300 мг	50 мг > 650 мг аспирина, 100 мг

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП.

Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995

Препарат	Разовая доза	Интервал	Мак. сут. доза	Примечание
Ибупрофен	Внутрь 200-400 мг.	4-8 часов	2400 мг	200 мг = 650 мг аспирина или парацетамола, 400 мг = комбинации парацетамола /кодеина
Кетопрофен	Внутрь 25-75 мг.	4-8 часов	300 мг	25 мг = 400 мг ибупрофена и > 650 мг аспирина; 50 мг > комбинации парацетомол/кодеин
Кеторолак	Внутримышечно 30-60 мг.	6 часов	120 мг	Сравним с 12 мг морфина, более длительное действие, курс не более 5 дней.
Мефенамовая кислота	Внутрь 1-я доза 500 мг., далее по 250 мг.	6 часов	1250 мг.	Сравнима с аспирином, но более эффективна при дисменорее, курс не более 7 дней
Напроксен	Внутрь 1-я доза 500 мг., далее по 250 мг.	6-12 часов	1250 мг.	250 мг., примерно равны 650 мг., аспирина, более медленное, но длительное действие. 500 мг.>650 мг. аспирина, быстрота эффекта такая же как у аспирина

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

Ø кеторолак 30 мг > (кетопрофен 25 мг =
ибупрофен 400 мг; флурбипрофен 50
мг) > (АСК 650 мг = парацетамол 650
мг = фенпрофен 200 мг = напроксен
250 мг = этодолак 200 мг = диклофенак
50 мг = мефенамовая кислота 500 мг) >
набуметон 1000 мг.

Анальгезирующий эффект

- Ø Анальгезирующий эффект НПВП в большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли.
- Ø При сильных висцеральных болях, связанных с травмой, оперативным вмешательством, опухолью большинство НПВП менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия наркотическим анальгетикам.

Фармакологические эффекты

- ∅ Противовоспалительный эффект
- ∅ Анальгезирующий эффект
- ∅ Жаропонижающий эффект
- ∅ Антиагрегационный эффект
- ∅ Влияние на иммунную систему

Жаропонижающий эффект

- Ø Пусковым звеном гипертермической реакции являются экзогенные пирогены (бактерии, вирусы, токсины, аллергены, медикаменты), которые, попадая в организм, влияют на тепловой центр гипоталамуса посредством медиаторов лихорадки.
- Ø Первым и наиболее важным является эндогенный пироген - низкомолекулярный белок, вырабатываемый лейкоцитами (моноцитами, макрофагами) после активации их лимфокинами.
- Ø Эндогенный пироген является специфическим для лихорадки и действует на термочувствительные нейроны преоптической области гипоталамуса, где с участием серотонина индуцируется синтез ПГ-Е1, Е2.

Жаропонижающий эффект

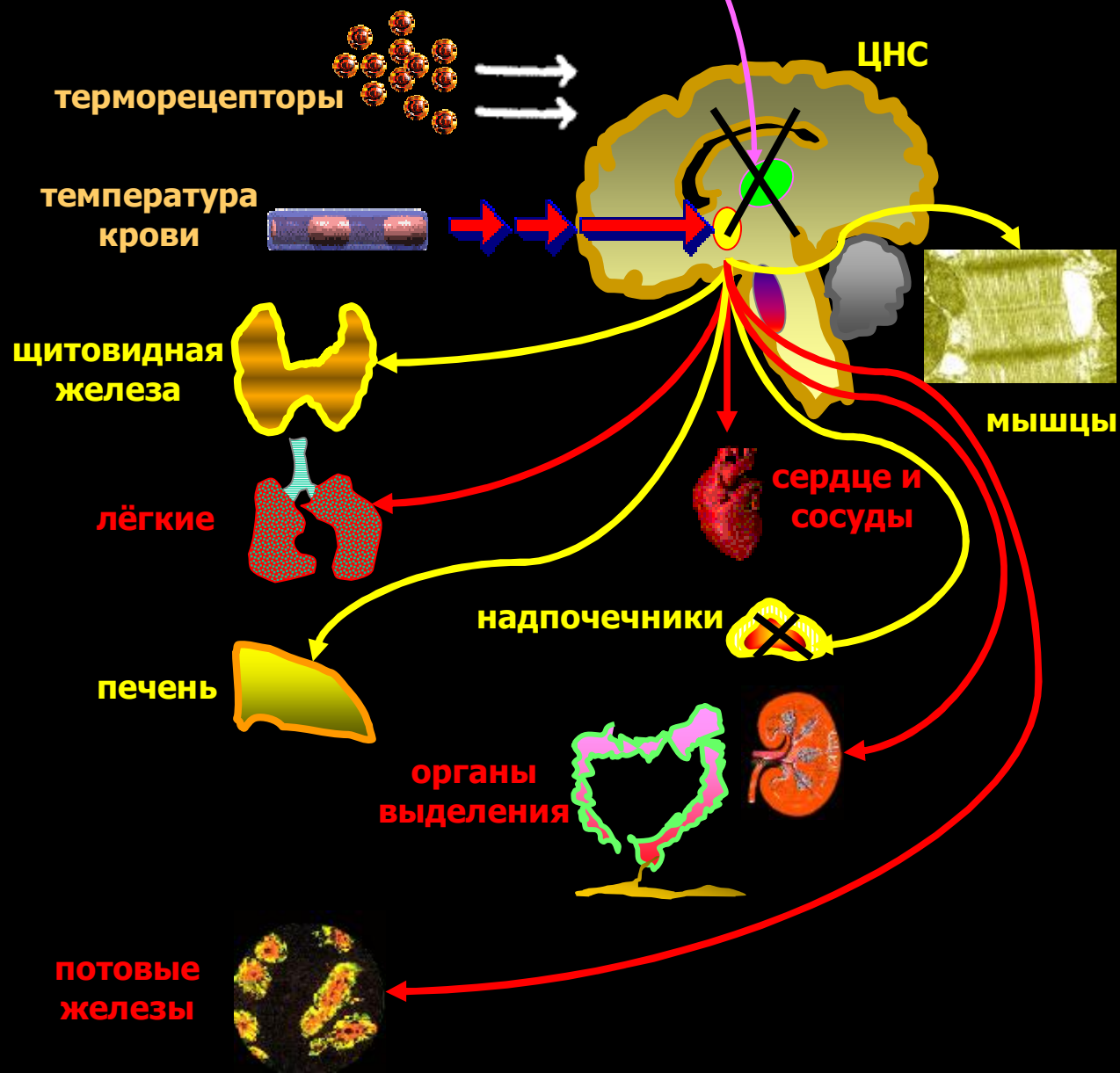
- Ø ПГ-Е, как ингибитор фосфодиэстеразы, вызывает накопление цАМФ в термочувствительных клетках, что способствует повышенному поступлению Са в клетки. Этот процесс ведет к повышению чувствительности клеток к ацетилхолину и увеличению их электрической активности.
- Ø Возбуждение передается нервным клеткам заднего гипоталамуса, что приводит с одной стороны к интенсификации теплопродукции, а с другой - периферической вазоконстрикции и уменьшению теплоотдачи, что в целом ведет к лихорадке.

Жаропонижающий эффект

Ø *Сущность жаропонижающего действия НПВП сводится к торможению передачи возбуждения в ядрах гипоталамуса, что установлено электрофизиологически и биохимически.*

Ø **Нарушением синтеза простагландинов и уменьшением их пирогенного действия на центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе. Особенно активным пирогеном является простагландин E.**

Схема действия НПВП



Жаропонижающий эффект

Ø Тормозящее действие НПВП на теплорегуляцию выражается также в ингибирующем влиянии на синтез в фагоцитах, моноцитах и ретикулоцитах эндогенных пирогенов и протеинов с молекулярной массой 10-20 тысяч.

Фармакологические эффекты

- ∅ Противовоспалительный эффект
- ∅ Анальгезирующий эффект
- ∅ Жаропонижающий эффект
- ∅ Антиагрегационный эффект
- ∅ Влияние на иммунную систему

Антиагрегационный эффект

∅ При применении НПВП в качестве антиагрегантов следует учитывать, что различные препараты могут неодинаково влиять на агрегацию из-за различий в характере ингибирования ЦОГ.

Антиагрегационный эффект

По механизму взаимодействия с ЦОГ выделяют 3 группы НПВП:

- 1. Препараты, вызывающие медленное и обратимое конкурентное торможение фермента:*
индометацин, диклофенак.
- 2. Препараты, вызывающие медленное и необратимое ингибирование фермента:*
салицилаты.
- 3. Препараты, вызывающие быстрое обратимое и конкурентное торможение фермента:* бруфен, напроксен, фенилбутазон.

Антиагрегационный эффект

Эти данные, кроме теоретического интереса, имеют важное практическое значение.

- ∅ Известно, что после однократного приема АСК клинически значимое снижение агрегации тромбоцитов наблюдается в течение 48 часов и более.
- ∅ При использовании индометацина этот процесс происходит параллельно уменьшению концентрации препарата в крови.

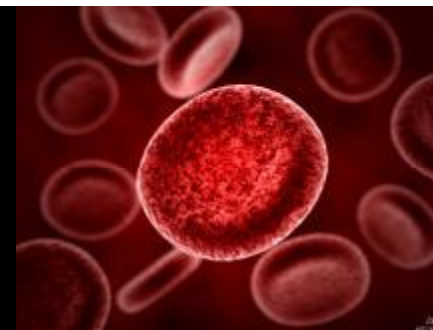
Антиагрегационный эффект

Ø АСК необратимо ингибирует фермент путем его ацетилирования, и тромбоциты, в отличие от эндотелиоцитов, являясь безъядерными клетками, лишены способности синтезировать белки, в том числе ферментные.

Антиагрегационный эффект

- ∅ Таким образом, синтез тромбоксана А₂ восстанавливается только за счёт появления новых популяций тромбоцитов из костного мозга (продолжительность жизни тромбоцита 7 дней).
- ∅ В то время как исходный уровень простациклина восстанавливается по мере синтеза новых порций ЦОГ имеющимися эндотелиоцитами.
- ∅ В результате АСК вызывает сдвиг равновесия между тромбоксаном А₂ и простациклином в пользу последнего, что приводит к снижению агрегации тромбоцитов.

Антиагрегационный эффект



Простаглицлин

Тромбоксан A_2



Антиагрегационный эффект

- ∅ Необходимо подчеркнуть, что лишь малые дозы АСК (75мг - 125 мг., max 300 мг. в сутки) "тонко", но отчётливо нарушают паритет эффектов тромбоксана А₂ и простациклина.
- ∅ Высокие дозы АСК "грубо" и неселективно угнетают синтез как тромбоксана А₂, так и простациклина, при этом усиливая фибринолиз и уменьшая синтез фибриногена и витамин К - зависимых факторов свёртывания в печени.
- ∅ АСК не влияет на продолжительность жизни тромбоцитов.

Фармакологические эффекты

- ∅ Противовоспалительный эффект
- ∅ Анальгезирующий эффект
- ∅ Жаропонижающий эффект
- ∅ Антиагрегационный эффект
- ∅ Влияние на иммунную систему

Влияние на иммунную систему

- Ø Ряд НПВП (индометацин, фенилбутазон, напроксен, ибупрофен) ингибируют трансформацию лимфоцитов, вызываемую различными антигенами, в связи с чем проявляется их некоторое иммунодепрессивное действие.
- Ø Вторичное иммунодепрессивное действие определяется также, уменьшением капиллярной проницаемости, что затрудняет контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, антител с субстратом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВП

- ∅ **Все НПВП хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте.**
- ∅ **Практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные средства, а у новорождённых - билирубин, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии. Наиболее опасны в этом отношении салицилаты и фенилбутазон. Большинство НПВП хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов.**
- ∅ **Метаболизируются НПВП в печени, выделяются через почки.**

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НПВП.

Препараты	Суточная доза, МГ	T 1/2, час	Vd, л/кг	Связь с белками	Метаболизм и элиминация
Производные салициловой кислоты					
АСК(аспирин)	3000-6000	2-9	0,25	90	ПМ, ЭМ завис. от Ph мочи.
Производные пропионовой кислоты					
ибупрофен	1200-2400	2	0,15	80-90	ПМ
напроксен	500-1000	12-15	0,7	99	ПМ
фенопрофен	1200-2400	2-3	0,1	99	ПМ
кетопрофен	100-300	1,6-1,9		99	ПМ, ЭМ очень быстрая в виде глюкоронидов
Производные индолуксусной кислоты					
индометацин	75-150	5-10	0,1	99	ПМ,ЭГЦ,ЭМ
сулиндак	300-400	7-16	0,15-0,20	90	ПМ,ЭГЦ
толметин	800-1200	1-1,5	0,1-0,14	99	ПМ,ЭМ
Производные пиразолоновой кислоты					
фенилбутазон	300-400	50-100	0,17	99	Медленный ПМ, медленная ЭМ актив. метаболизация
Производные анраниловой кислоты					
мефенамовая кислота	1500	3-4	0,12-0,4	98-99	ПМ, экскреция 21% в неизм. виде

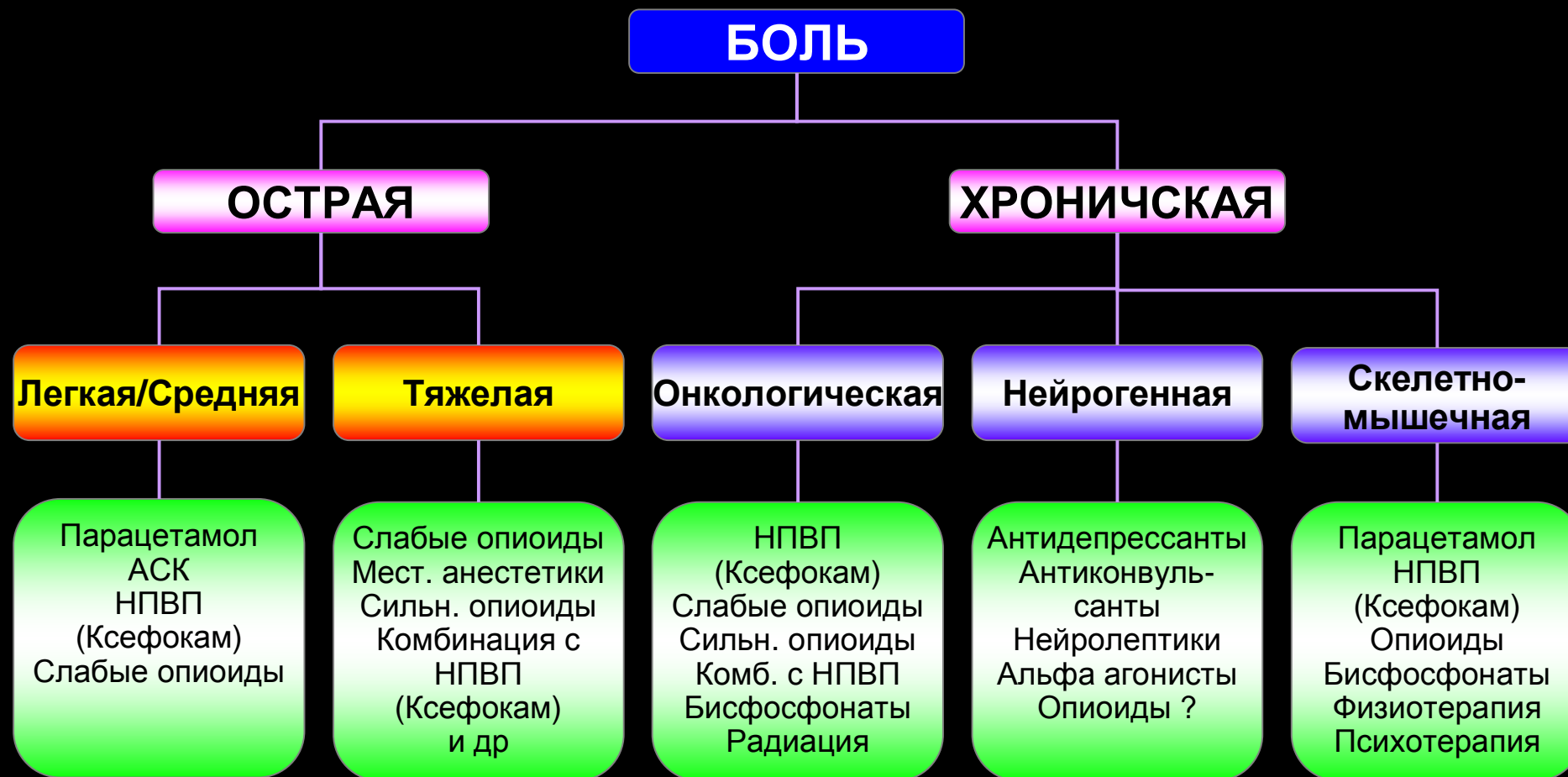
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НПВП.

Препараты	Суточная доза, МГ	T _{1/2} , час	Vd, л/кг	Связь с белками	Метаболизм и элиминация
Оксикамы					
пироксикам	10-40	45-60		высокая	Очень быстрый ПМ, ЭМ в виде глюкуронидов ПМ, ЭГЦ, ЭМ-50%, ЭК-50%
мелоксикам	7,5-15	20		99	
Производные фенилуксусной кислоты					
диклофенак	50-150	1,5-2		99	ПМ
набуметон	1000-2000	24		99	ПМ, акт. метабол.
Производные гетероарилуксусной кислоты					
кеторолак	10-120	5-6	0,15	99	ПМ, ЭМ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. **Ревматические заболевания.** Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.
2. **Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата.** Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВП (мази, кремы, гели).
3. **Неврологическое заболевание.** Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.
4. **Почечная, печёночная колика**
5. **Болевой синдром различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли.**
6. **Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38,5 С).**
7. **Профилактика артериальных тромбозов**
8. **Дисменорея**

Место НПВП в лекарственной терапии боли

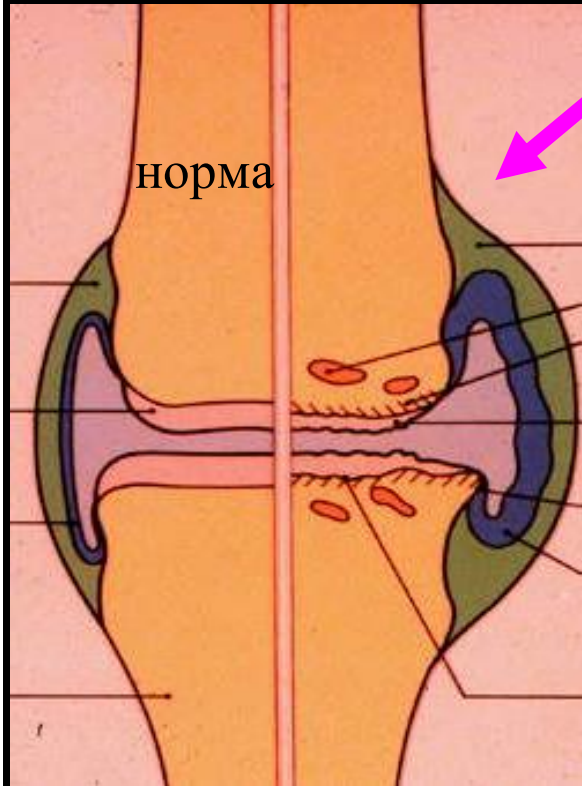


Место НПВП в лекарственной терапии боли

- ∅ **Онкология (IV группа терапевтических больных)**
 - монотерапия у пациентов со слабой хронической болью
 - комбинированная терапия у больных с умеренной, тяжелой или непереносимой хронической болью (опиоидсберегающий эффект)
- ∅ **Неврология**
 - мышечно-скелетные боли, боли в спине
- ∅ **Ревматология**
 - снятие боли у больных ОА
 - уменьшение боли и воспаления у больных РА
- ∅ **Хирургия, травматология**
 - послеоперационное обезболивание
 - эпидуральная анальгезия



АРТРОЗ



**Самое частое ревматическое
заболевание
(дегенеративно-деформирующее)**

Чаще всего поражаются:

- - нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные)
- - суставы позвоночника
- - суставы кистей и стоп.

«Расплата» за прямохождение

АРТРОЗ - патоморфология



Сужение суставной щели

Хондропатия,
синовит

Суставные
«МЫШИ»

«Шипы» и
субхондральный
остеопороз

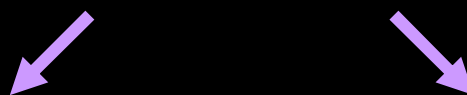
Классификация артрозов - топическая

(Класс XIII МКБ-10 - болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. M15-M19+M40-54)

M 15.	Полиартроз
M16.	Коксартроз
M17.	Гонартроз
M18.	Артроз первого запястно-пястного сустава
M19.	Другие артрозы
M40-M54.	Дорсопатии
M42.	Остеохондроз позвоночника
M47.	Спондилез
M54.	Дорсалгия

АРТРОЗ

клиническая классификация



- ∅ **Первичный (мультифакторный) артроз**
 - Ї **Локальный** (поражено < 3 групп суставов)
 - Ї **Генерализованный** (поражение 3-х и > различных суставных групп)
- ∅ **Вторичный артроз** (посттравматический, развивающийся в результате эндокринологических, метаболических и других заболеваний).

АРТРОЗ - ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Генет.
предрасп.

Избыт.
вес

Возраст

Биомех.
нарушения

Профессия,
избыт. нагрузка

-
деградации матрикса
(металлопротеазы:
TIMP;
Цитокины
IL-1, TNF- α)

-
**синтеза
матрикса**
(IGF-1, TGF- β)

**Изменения
субхондраль-
ной кости**
Увеличение
костного
обмена
Субхонд. скле-
роз, остеофиты

Артроз

Психо-социальные ф-ры

Периартикулярные изм.

БОЛЬ + СПАЗМ

Нарушение функции

АРТРОЗ - КЛИНИКА

Ø Боль (4-6 баллов по 8 бальной ВАШ) - слабая корреляция между степенью структурных нарушений и выраженностью боли (Creamer et al. 1999) - усиливается при физической нагрузке, движении + к концу дня + ночные боли (периостит + субхондральные микропереломы)

Ø Мышечный спазм

Ø Уменьшение объема движений в суставе

ü Минимальная утренняя скованность (<30 мин)

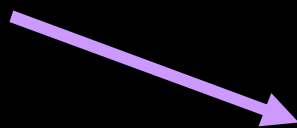
ü Остеофиты (крепитация)

ü Отеки (микроциркуляторный стаз = ишемия + синовит)

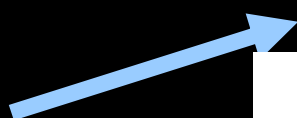
ü Деформации суставов и анкилозы

Особенность болевого синдрома при артрозах – «порочный круг» боли

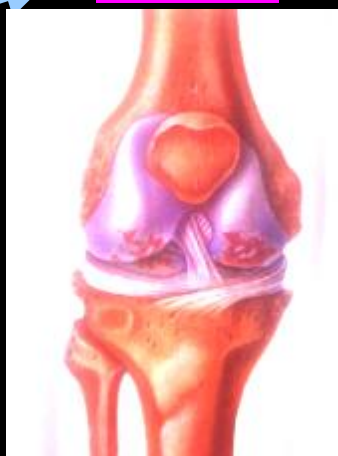
Повреждающий фактор:



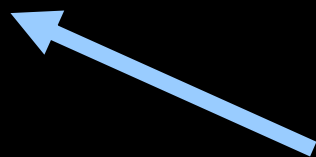
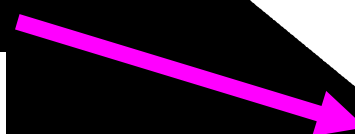
БОЛЬ



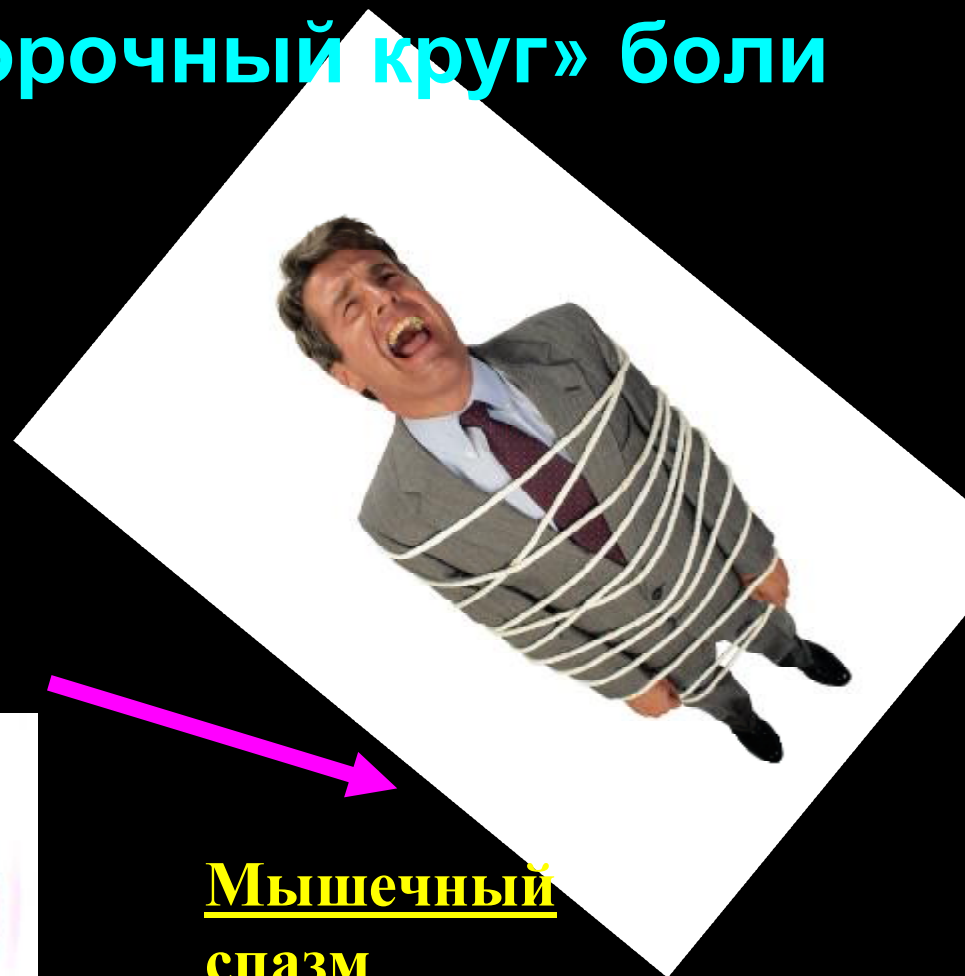
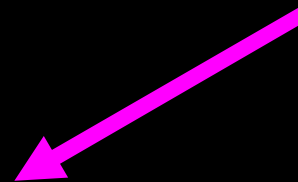
Усиление мышечного спазма



Мышечный спазм



Усиление боли



Правила назначения и дозировки:

- ∅ **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 эффект начало через 2-3 дня а максимум на 10-14 сутки регулярного приема, а при назначении некоторых НПВП (напроксен, оксикамы) еще позднее - на 2-4 неделе.**
- ∅ **Считается, что эффект терапии НПВП оценивается не ранее, чем через две недели лечения.**

ОСТРЫЙ РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ



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 НПВП.
- ∅ 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 (АСК, фенилбутазон, индометацин, пироксикам).

Порядок и время приема:

- Ø Обычно НПВП назначают после еды, особенно при длительном применении.
- Ø 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.
- Ø Желателен приём НПВП 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 НПВП в любое время суток. Например, при выраженной утренней скованности используют ранний (сразу после пробуждения) прием быстро всасывающихся НПВП или назначение пролонгированных препаратов на ночь.
- Ø Наибольшей быстротой всасывания в желудочно-кишечном тракте (то есть быстрым наступлением эффекта) обладают напроксен - натрий (Апранакс), диклофенак - калий (Вольтарен рапид), водорастворимая АСК (Аспирин УПСА), кетопрофен (Кетонал).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- 1. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения**
- 2. Выраженные нарушения функции печени и почек**
- 3. Цитопения**
- 4. Индивидуальная непереносимость**
- 5. Беременность (При необходимости наиболее безопасными (но не перед родами!) являются небольшие дозы АСК.)**

Среди осложнений фармакотерапии, вызванных современными НПВП, выделяется группа редко возникающих как серьезных, так и несерьезных НПР

- 1. Острый отек легких (салицилаты в токсических дозах).**
- 2. Идиосинкратический пневмонит (напроксен, ибупрофен, сулиндак, фенилбутазон)**
- 3. Стоматит (большинство НПВП).**
- 4. Лекарственная волчанка (фенилбутазон, ибупрофен).**
- 5. Кардит (фенилбутазон).**
- 6. Васкулит (фенилбутазон, индометацин, напроксен).**
- 7. Кардиоваскулярные (цереброваскулярные) побочные реакции (целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам).**
- 8. Панкреатит (сулиндак).**
- 9. Гепатоцеллюлярные повреждения (диклофенак, сулиндак, нимесулид).**
- 10. Тромбоцитопения (большинство НПВП).**
- 11. Гемолитическая анемия (мефенамовая кислота, ибупрофен, напроксен).**

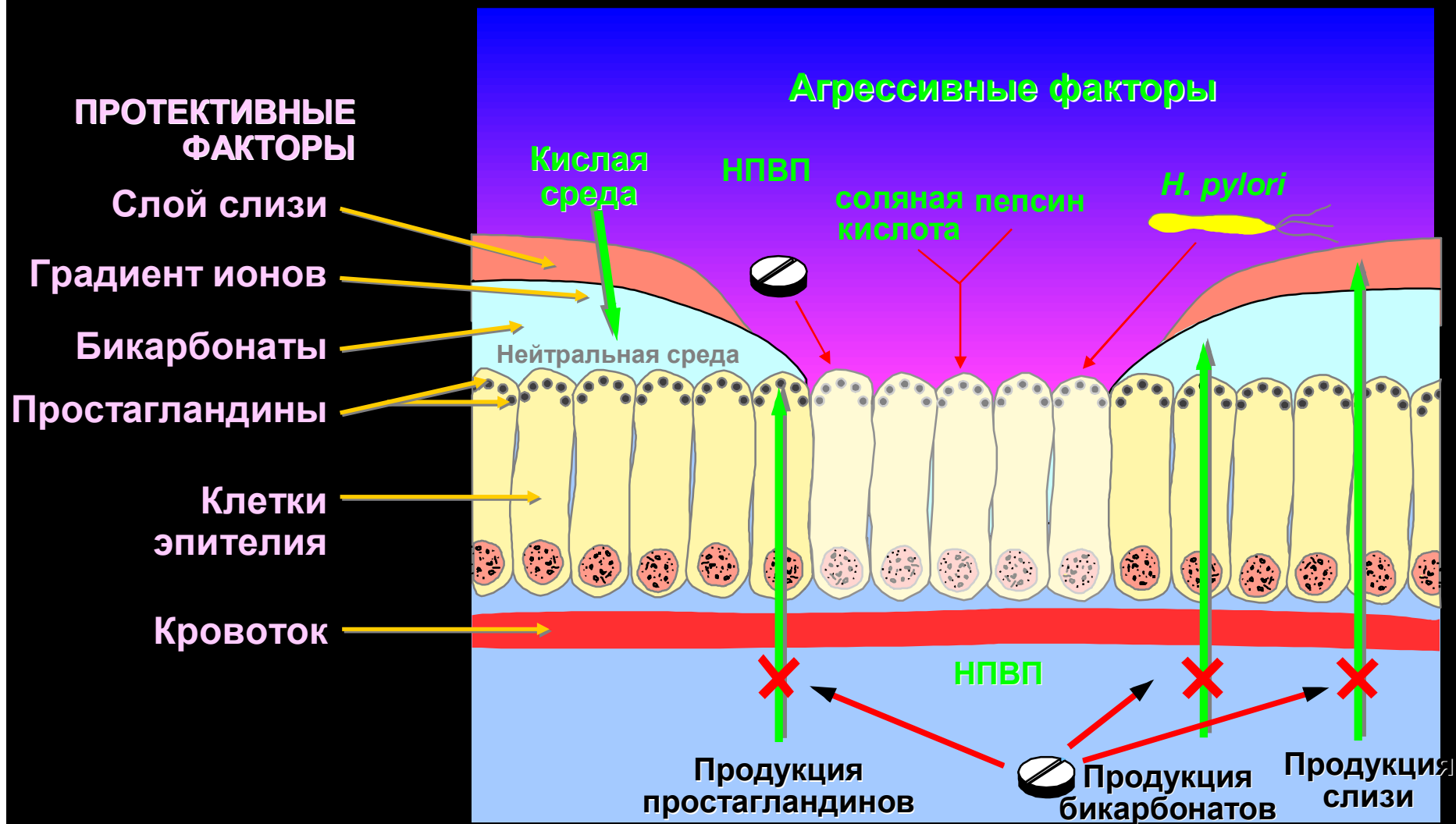
В суммарном виде ПД НПВП включают следующий ряд основных осложнений фармакотерапии, которые требуют постоянного внимания как со стороны врача, так и пациента

- 1. Осложнения со стороны пищеварительного тракта.**
- 2. Ототоксичность (5-10%). Салицилаты, редко при приеме других НПВП.**
- 3. Гиперчувствительность (1-4%). Бронхиальная астма и крапивница, анафилактический шок; коллапс.**
- 4. Кожные симптомы (5-10%). Зуд, неспецифическая сыпь, могут быть не связаны с приемом НПВП.**
- 5. Неврологические симптомы (1-4%). Обычно индометацин.**
- 6. Нефротоксичность - Ингибция ПГ (1-4%).**

Осложнения со стороны ЖКТ

- Ø **Основным негативным свойством всех НПВП является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.**
- Ø **У 30-40% больных, получающих НПВП, отмечаются диспептические расстройства,**
- Ø **у 10-20% - эрозии и язвы желудка,**
- Ø **у 2-5% - кровотечения и перфорации.**

Кислотный фактор в желудке играет важную роль в развитии НПВП-ассоциированных поражений слизистой оболочки



Осложнения со стороны ЖКТ

Причины поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ)

Ø Снижение синтеза ПГ приводит к уменьшению энергообразования, вследствие чего нарушается микроциркуляция в СОЖ.

Осложнения со стороны ЖКТ

Причины поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ)

- Ø Механизм поражения СОЖ включает местное токсическое действие высоких доз НПВП. НПВП, диссоциируя в обкладочных клетках, образует протоны, которые угнетают функцию митохондрий, необходимых для продукции АТФ, а протоны способствуют освобождению лизосомальных ферментов, которые приводят к аутолизу клеток.
- Ø Подавляя образование ПГ путем блокирования ЦОГ, НПВП ведут к снижению процессов образования защитных мукополисахаридов, снижению репаративной способности слизистой оболочки.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭРОЗИВНО-
ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ПРИЁМЕ РАЗЛИЧНЫХ НПВС:
ДАННЫЕ МЕТААНАЛИЗА (Garcia Rodriguez L. A., 1998).**

Препарат	Число взятых метаанализа.	работ, для	Относительный риск (M ± m).
Ибупрофен	11		1,0 ± 0
Диклофенак	8		2,3 ± 0,5
Дифлунизал	2		3,5 ± 0,5
Фенопрофен	2		3,5 ± 1,2
Аспирин	6		4,8 ± 0,5
Сулиндак	5		6,0 ± 0
Напроксен	10		7,0 ± 0
Индометацин	11		8,0 ± 0
Пироксикам	10		9,0 ± 0
Кетопрофен	7		10,3 ± 0,5
Азапропазон	2		11,7 ± 0,5

Осложнения со стороны ЖКТ

Основными факторами риска развития НПВП-гастропатии считают следующие:

- ∅ возраст старше 65 лет,
- ∅ курение,
- ∅ злоупотребление алкоголем,
- ∅ наличие в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта,
- ∅ сопутствующий приём глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов,
- ∅ длительная терапия НПВП,
- ∅ приём больших доз или одновременный приём двух или более препаратов этой группы.

Осложнения со стороны ЖКТ

Методы улучшения переносимости НПВС

- Ø Одним из путей снижения гастротоксичности НПВП является использование противовоспалительных препаратов в виде пролекарств.
- Ø Так набуметон и сулиндак не обладают противовоспалительной активностью, но в результате биотрансформации в печени превращаются в активные метаболиты, теряя способность накапливаться в кардиальном отделе желудка.

Осложнения со стороны ЖКТ

Методы улучшения переносимости НПВП

- Ø Хорошие результаты может принести также работа над созданием НПВП, освобождающих оксид азота (NO).
- Ø Оксид азота, поддерживая гастроинтестинальный кровоток и ингибируя адгезию и активацию нейтрофилов, препятствует проявлению ulcerогенного действия НПВП.
- Ø В качестве представителя этого поколения НПВП можно назвать, в частности, нитрофенак (диклофенак, обогащенный донором NO).
- Ø Использование синтетического аналога P_g I.



**Относительный риск развития НПВП-индуцированных
желудочно-кишечных осложнений при использовании
различных противоязвенных препаратов (анализ результатов
12 исследований)**

Побочный эффект	Препараты	Относительный риск
Симптоматическая язва	НПВП	1.0
	НПВП+ингибиторы протонной помпы	0.33
	НПВП+блокаторы H₂-рецепторов	0.65
	НПВП+мизопростол	0.40
Тяжелый желудочно-кишечные осложнения	НПВП	1.0
	НПВП+ингибиторы протонной помпы	0.50
	НПВП+блокаторы H₂-рецепторов	0.98
	НПВП+мизопростол	0.60

Осложнения со стороны ЖКТ

Методы улучшения переносимости НПВП

- ∅ Применение селективных препаратов также может способствовать улучшению переносимости НПВП.
- ∅ Первыми такими препаратами являются мелоксикам, набуметон и целебрекс.
- ∅ Контролируемые исследования, проведённые у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом, показали, что они переносятся лучше, чем диклофенак, пироксикам, ибупрофен и напроксен, не уступая им по эффективности.

НПВП в зависимости от селективности к ЦОГ

Е.Л. Насонов. Научно-практическая ревматология, №3, 2003

Группы препаратов	Пример
Ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы АСК
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	НПВП
Ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб)

**Селективные ЦОГ-2 ингибиторы:
кардио/цереброваскулярные побочные реакции в Канаде
(до октября 2001 г.)**

	Целекоксиб	Рофекоксиб	Мелоксикам
Выпуск на рынок в Канаде	19 апреля, 1999 г.	8 ноября, 1999 г.	26 сентября, 2000 г.
Общее количество побочных реакций	528	348	28
Подозреваемые кардио/цереброваскулярные реакции	70	68	2

Селективные ЦОГ-2 ингибиторы: кардио/цереброваскулярные побочные реакции в Швеции (до ноября 2002 г.)

Препарат	Мелоксикам	Целекоксиб	Рофекоксиб
Общее кол-во отмеченных побочных реакций	56	146	215
Осложнения со стороны ЖКТ, включая кровотечения и т.д.	13	30	52
Неврологические реакции	5	14	24
Реакции со стороны кровообращения	3	6	21
Реакции со смертельным исходом	0	3	3

Частота некоторых побочных эффектов (в %) на фоне лечения мелоксикамом, другими НПВС или плацебо у 6129 больных (Е.Л. Насонов и соавт., 1996).

Побочные эффекты	Препараты				
	Мелоксикам	Пироксикам	Диклофенак	Напроксен	Плацебо
	15мг	20мг	100мг	1000мг	
	n=3282	n=906	n=324	n=243	n=481
Общая частота	45,2	43,8	56,2	60,5	23,1
ЖКТ	18,2	19,9	26,2	36,2	7,3
ЦНС	7,4	6,6	6,8	7,8	4,6
↑ печеночных ферментов	7,3	6,3	15,7	9,1	6,7
Кожные покровы	6,2	4,3	4,0	8,2	1,7
↑ Креатинина	0,4	0,9	0,3	0,4	0,2

Исследование компании Merck&Co APPROVe – Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX

- ∅ 3-летнее проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование по предупреждению рецидивирования колоректальных полипов – начато в 2000 году, включено 2600 пациентов
- ∅ Цель – оценка эффективности Виокса в дозе 25 мг
- ∅ Результат – достоверное увеличение частоты кардиоваскулярных событий (начиная с 18 месяца терапии) при приеме рофекоксиба по сравнению с плацебо
- ∅ 45 подтвержденных событий в группе Р (1,48%) vs 25 в группе плацебо (0,75%)
- 30 сентября 2004 г – вывод препарата с рынка

Эффект всего класса или отдельного препарата?

- Ø Признаки повышенного тромботического риска были обнаружены у следующих коксибов: Vioxx, Arcoxia, Vextra, Dynastat, Prexige
- Ø Pfizer придерживается той позиции, что речь идет о гипертонических отеках, связанных с лечением
- Ø Этот вопрос остается открытым, однако:
 - ЕМЕА подчеркивает, что КВ риск присущ всем коксибам: Pfizer's Celebrex (celecoxib), Dynastat (parecoxib) и Vextra (valdecoxib) и Merck Vioxx (rofecoxib) и Arcoxia (etoricoxib).
 - FDA заявила, что потребует дополнительных данных по КВ безопасности для всех коксибов.

Публикации в журнале Lancet 2004 г

Ø **Richard Horton** в статье “**Vioxx, the implosion of Merck and aftershocks at the FDA**” - делает заключение, что в ситуации с Виоксом

Ø *«Merck и FDA действовали из соображений безжалостной, близорукой и безответственной корысти»* и считает, что Виокс должен был быть изъят с рынка еще 4 года назад, в 2000 г!

Lancet, 2004, November 5

24 Ноября 2004 – Pfizer временно приостанавливает продажи Целебрекса в Турции

- ∅ Компания Pfizer была вынуждена временно приостановить продажу Целебрекса в Турции в связи с требованиями регуляторных органов и правительства Турции внести в Инструкцию четкие данные по кардиоваскулярной безопасности**
- ∅ Представитель компании признал при этом, что другой представитель ЦОГ-2, ВЕХТРА, имеет риск увеличения сердечных катастроф при кардиохирургических операциях (coronary artery bypass patients), однако в Турции препарат Vextra не продается**

Associated press, 11.24 2004

Pfizer Temporarily Halts Celebrex Sales in Turkey

- Ø **Первое сообщение о возрастании риска развития КВ событий при длительном приеме Целебрекса по сравнению с плацебо в исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) – вовлечено 2400 пациентов, длительность терапии 33 месяца;**
- Ø **В APC исследовании пациенты принимали 400 или 800 мг Ц – обнаружено увеличение риска КВ событий по сравнению с группой плацебо: в группе принимающих Ц 400мг 2 раза в день – в 3,4 раза, а в группе 200мг 2 раза в день – в 2,5 раза по сравнению с плацебо;**
- Ø **FDA рекомендовала врачам рассмотреть альтернативные Целебрексу пути лечения, в частности, переключение пациентов на неселективные НПВП.**

Pfizer Press Release, New York, Dec 17, 2004

Reuters Report, Washington, Dec 19, 2004

Нимесулид

- Ø Этот препарат начал продаваться в Италии в 1985 году. Многие фармацевтические компании приобрели лицензию на продажу нимесулида.
- Ø Препарат зарегистрирован в 50 странах, 10 из которых входят в ЕС.
- Ø Несмотря на то, что препарат не зарегистрирован в США (где он был первоначально синтезирован), Канаде, Австралии, Японии, Великобритании и большинстве стран Европы, он занимает 5 место на рынке НПВП в мире и является одним из наиболее часто назначаемых селективных ингибиторов ЦОГ- 2 типа в РФ.
- Ø Клинические испытания препарата проводились с участием приблизительно 91000 пациентов. Это широко известный препарат.

Нимесулид

- Ø **Первые сообщения о негативном влиянии нимесулида на печень появились в 1997 - 1999 годах.**
- Ø **Так, например, информация о гепатотоксических осложнениях фармакотерапии нимесулидом получена в Италии (1997), Испании (1998), Дании (1999), Германии (1999), Израиле (2000), Литве (2002), Финляндии (2002), Франции (2002) и др. странах.**

Нимесулид

- ∅ **Получив в 1999 году два сообщения о смертельных исходах по причине нарушения функции печени, организации по контролю препаратов в Израиле запретили на 6 месяцев продажу нимесулида (до подготовки документации по предупреждению относительно приема данного препарата).**
- ∅ **В том же году, после смертельного исхода у ребенка и двух других случаев серьезного расстройства функции печени у детей в связи с приемом нимесулида, организации по контролю препаратов Португалии запретили продажу препаратов на основе нимесулида, предназначенных для лечения детей.**

*«Даром только сыр в мышеловке.
Да и то - для второй мыши.»*

Сравнительная характеристика гепатотоксичных и других побочных эффектов ряда НПВП.

НПВП	Зарегистрированные НПР		Соотношение к ибупрофену (95%)
	Гепатиты	Другие	
Нимесулид	42	555	6,4 (4,6 – 9,0)
Сулиндак	473	9961	4,0 (3.5 -4,7)
Диклофенак	1152	31394	3,1 (2,7 – 3,6)
Ибупрофен	295	25111	1,0

Нимесулид

- ∅ Так в разных странах варьирует доля случаев негативного влияния на печень, представляемых как результат нежелательной реакции на прием нимесулида.
- ∅ Например, в Италии такой тип реакции на прием нимесулида составляет 2%, в Испании - приблизительно 50%, а в Израиле - приблизительно 70% от всех зарегистрированных неблагоприятных явлений, связанных с приемом нимесулида.

Использование Нимесулида в педиатрии и у беременных женщин

- ∅ **На сегодняшний день остается непонятным оптимизм, использования Нимесулида в педиатрической практике в качестве жаропонижающего средства.**
- ∅ **На основании выше изложенного мы можем четко проследить причинно-следственные связи между приемом Нимесулида и гепатотоксическими эффектами, которые послужили запретом к использованию препарата у всех категорий пациентов.**
- ∅ **В тех немногих странах (менее 40) где еще зарегистрирован Нимесулид его применение разрешено с 12 лет (более чем в 150 странах препарат не зарегистрирован).**
- ∅ **В нашей же стране генерические аналоги Нимесулида разрешены в 2-х летнего возраста.**

Использование Нимесулида в педиатрии и у беременных женщин

- ∅ Хочется так же отметить, тот факт, что в Индии ведется массированная кампания за запрет этого препарата у детей в связи со случаями гепатотоксичности с летальным исходом. *С требованием запретить в Индии нимесулид группа индийских юристов обратилась в Верховный суд Дели в декабре 2002 г.;*
- ∅ врачи Индии возмущены тем, что этот препарат не выводится из обращения, несмотря на серию смертельных исходов у детей, принимавших жаропонижающий сироп нимесулида.

Использование Нимесулида в педиатрии и у беременных женщин

∅ В то же время использование данного препарата у беременных женщин приводит к внутриутробному развитию почечной недостаточности, риск которой возрастает при генетической предрасположенности, поэтому данный лекарственный препарат противопоказан беременным женщинам.

- Ø *«Ценность НПВП для симптоматического лечения преувеличена, тем не менее их продолжают назначать в больших количествах...»*
- Ø *Эмпирические данные позволяют предположить, что большую группу пациентов, длительное время принимающих НПВП, можно безопасно перевести на простые анальгетики, не ставя под угрозу их лечение...*
- Ø *Тем самым будет не только обеспечена реальная экономия для бюджета здравоохранения вследствие использования более дешевых лекарств, но и значительное снижение смертности и заболеваемости в результате побочных эффектов НПВП»*

Rooney, P.J. and Bjarnason, I., "NSAID gastropathy - not just a pain in the gut!", *Journal of Rheumatology*, Vol 18, No 6, 1991, pp.796-7

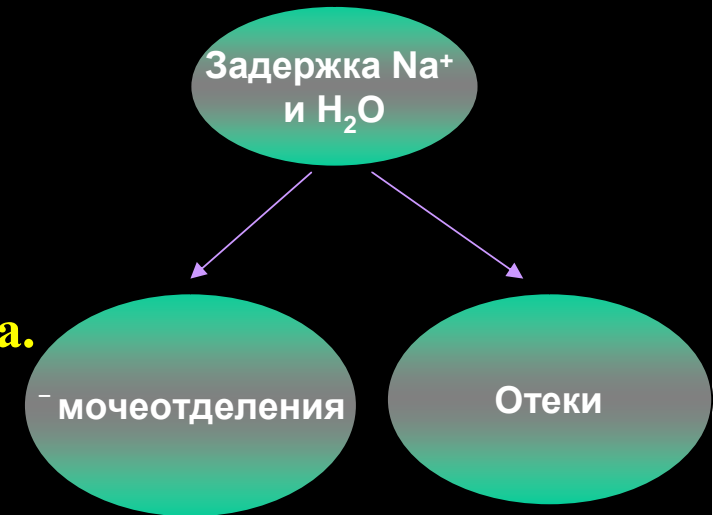
В суммарном виде ПД НПВП включает следующий ряд основных осложнений фармакотерапии, которые требуют постоянного внимания как со стороны врача, так и пациента

- 1. Осложнения со стороны пищеварительного тракта.**
- 2. Нефротоксичность - Ингибция ПГ (1-4%).**
- 3. Гиперчувствительность (1-4%). Бронхиальная астма и крапивница, анафилактический шок; коллапс.**
- 4. Кожные симптомы (5-10%). Зуд, неспецифическая сыпь, могут быть не связаны с приемом НПВП.**
- 5. Неврологические симптомы (1-4%). Обычно индометацин.**
- 6. Ототоксичность (5-10%). Салицилаты, редко при приеме других НПВП.**

Нефротоксичность

I. Путём блокады синтеза ПГ-E2 и простаглицлинов в почках НПВП вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока.

- ∅ Это ведёт к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объёма диуреза.
- ∅ В результате могут происходить нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отёки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления.
- ∅ Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают индометацин и фенилбутазон (бутадион), АСК.



Нефротоксичность

II. НПВП могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит (так называемая "анальгетическая нефропатия").

- ∅ **Наиболее опасным и в этом отношении являются фенацетин, фенилбутазон, метамизол, индометацин, ибупрофен.**
- ∅ **Возможно серьёзное поражение почек вплоть до развития тяжёлой почечной недостаточности при использовании НПВП как следствие *острого аллергического интерстициального нефрита*.**
- ∅ **В отличие от функциональной почечной недостаточности, органическое поражение развивается при длительном приёме НПВП (3-6 месяцев).**



Нефротоксичность

Факторы риска нефротоксичности:

- Ø **возраст старше 65 лет**
- Ø **заболевания печени (особенно цирроз)**
- Ø **предшествующая почечная патология**
- Ø **снижение объёма циркулирующей крови**
- Ø **гипонатриемия**
- Ø **длительный приём НПВП**
- Ø **сопутствующий приём диуретиков**
- Ø **сердечная недостаточность**
- Ø **артериальная гипертензия (особенно симптоматические формы)**
- Ø **избыточная масса тела**
- Ø **алкоголизм**

В суммарном виде ПД НПВП включает следующий ряд основных осложнений фармакотерапии, которые требуют постоянного внимания как со стороны врача, так и пациента

- 1. Осложнения со стороны пищеварительного тракта.**
- 2. Нефротоксичность - Ингибция ПГ (1-4%).**
- 3. Гиперчувствительность (1-4%). Бронхиальная астма и крапивница, анафилактический шок; коллапс.**
- 4. Кожные симптомы (5-10%). Зуд, неспецифическая сыпь, могут быть не связаны с приемом НПВП.**
- 5. Неврологические симптомы (1-4%). Обычно индометацин.**
- 6. Ототоксичность (5-10%). Салицилаты, редко при приеме других НПВП.**

Гиперчувствительность (1-4%). Бронхиальная астма и крапивница, анафилактический шок; коллапс.

Весьма многообразны проявления со стороны кожи и слизистых оболочек, которые составляют 12-15% всех побочных реакций (чаще отмечаются при использовании пиролонов и пирозолидинов).

∅ Приём пиролона, оксикамов может осложниться токсикодермией, развитием пемфигуса и обострением течения псориаза, ибупрофена - развитием алопеции.

∅ При приёме НПВП (особенно АСК) могут развиваться аллергические реакции в виде ринита, конъюнктивита, синдрома Видаля (сочетание ринита, поллиноза слизистой носа, бронхиальной астмы и крапивницы), гиперэозинофилия.

Частота реакций гиперчувствительности при терапии НПВС убывает в следующей последовательности (*Committee on Safety of Medicines, 1986*):

диклофенак > напроксен > пироксикам > ибупрофен > индометацин > кетопрофен.

В суммарном виде ПД НПВП включает следующий ряд основных осложнений фармакотерапии, которые требуют постоянного внимания как со стороны врача, так и пациента

- 1. Осложнения со стороны пищеварительного тракта.**
- 2. Нефротоксичность - Ингибция ПГ (1-4%).**
- 3. Гиперчувствительность (1-4%). Бронхиальная астма и крапивница; коллапс.**
- 4. Кожные симптомы (5-10%). Зуд, неспецифическая сыпь, могут быть не связаны с приемом НПВП.**
- 5. Неврологические симптомы (1-4%). Обычно индометацин.**
- 6. Ототоксичность (5-10%). Салицилаты, редко при приеме других НПВП.**

Неврологические симптомы

Чаще отмечаются при использовании НПВП, хорошо проникающих через ГЭБ (в 1-6%, а при использовании индометацина - до 10% случаев).

В основном они проявляются головокружением, головными болями, чувством утомления и расстройствами сна.

∅ Для индометацина характерно развитие ретинопатии и кератопатии (отложение препарата в сетчатке и роговице). Нарушения психики могут проявляться в виде галлюцинаций, спутанности сознания (до 1,5-4% случаев), что связано с высокой степенью проникновения препарата в ЦНС.

∅ Длительный прием ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва.

∅ Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приёме АСК, индометацина, ибупрофена и препаратов группы пиразолона.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Гематотоксичность

Гематологические осложнения при приёме НПВС проявляются развитием:

- Ø гипохромной микроцитарной анемии
- Ø гемолитической анемии
- Ø тромбоцитопении (последние две формы имеют иммуноаллергическую природу)

Прежде всего, эти осложнения развиваются на фоне приёма производных пиразолона, индометацина и АСК.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Коагулопатия

НПВП тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счёт торможения образования протромбина в печени.

В результате могут развиваться кровотечения, чаще из желудочно-кишечного тракта.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Гепатотоксичность

- ∅ Для иммуноаллергических гепатитов характерны развитие в начале приёма (производных пиразолона) и отсутствие связи между дозой и тяжестью клинической симптоматики.
- ∅ Токсический гепатит развивается на фоне длительного приема (несколько месяцев) и, как правило, проявляется желтухой. Более часто эти осложнения развиваются при использовании фенилбутазона, сулиндака и диклофенака натрия; крайне редко - при лечении толметином, меклофенамовой и мефенамовой кислотами.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Тератогенность

Некоторые НПВП обладают тератогенным влиянием.

Например, приём АСК (особенно в первом триместре беременности) приводит к развитию расщепления верхнего неба у плода (8-14 случаев на 100 наблюдений).



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Мутагенность, канцерогенность

Описаны случаи развития острого лейкоза у 0,8% больных, принимавших в течение 6-12 месяцев фенилбутазон в суточной дозе более 0,45г.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Пролонгация беременности и замедление родов

Данный эффект связан с тем, что простагландины (ПГ-Е2 и ПГ-Е2) стимулируют миометрий.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

- Ø Синдром Рея –
- Ø Впервые синдром Рея (синдром Рейе, острая печеночная энцефалопатия, белая печеночная болезнь) был описан в 1963 году.
- Ø В основе синдрома Рея лежит генерализованное повреждение митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β -окисления жирных кислот.
- Ø Несмотря на то, что патогенез синдрома Рея до конца не ясен, прослеживается несомненная связь с приемом ацетилсалициловой кислоты у больных с лихорадкой вирусного происхождения.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

- ∅ Синдром Рея - развивается при назначении аспирина детям, с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа).
- ∅ Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов.
- ∅ Дает очень высокую летальность (до 80%).
- ∅ Поэтому не следует применять аспирин при острых респираторных вирусных инфекциях у детей первых 12 лет жизни.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

- ∅ Анализ сообщений о случаях синдрома Рея, поступивших в Национальный центр, показал, что за период с 1980 по 1997 годы было зарегистрировано 1207 случаев этого грозного осложнения у детей в возрасте до 18 лет.**
- ∅ Пик возникновения синдрома приходился на 1980 год (555 случаев). В 1985 и 1986 гг. зафиксировано в среднем 100 случаев в год; с 1987 по 1993 – около 36 в год, а с 1994 по 1997 около 2 случаев в год.**
- ∅ Летальность составила около 30% и была наиболее высокой у детей до 5 лет.**

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Каковы же клинические проявления синдрома Рея?

- Ø Через 5–6 дней после начала вирусного заболевания (при ветряной оспе – на 4–5 день после появления высыпаний) внезапно развиваются тошнота и неукротимая рвота, сопровождающаяся изменением психического статуса (варьирует от легкой заторможенности до глубокой комы и эпизодов дезориентации, психомоторного возбуждения).
- Ø В анамнезе – прием ацетилсалициловой кислоты или АСК–содержащих препаратов с целью снижения температуры.
- Ø У детей до 3–х лет основными признаками болезни могут быть нарушение дыхания, сонливость и судороги, а у детей первого года жизни отмечается напряжение большого родничка.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Каковы же клинические проявления синдрома Рея?

- ∅ При отсутствии адекватной терапии характерно стремительное ухудшение состояния больного: быстрое развитие комы, децеребрационной и декортикационной поз, судорог, остановки дыхания.
- ∅ Увеличение печени отмечается в 40% случаев, однако желтуха наблюдается редко.
- ∅ Характерно повышение АСТ, АЛТ, аммиака в сыворотке крови больных.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Лечение синдрома Рея.

∅ Лечение симптоматическое.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Запрещение к применению препаратов

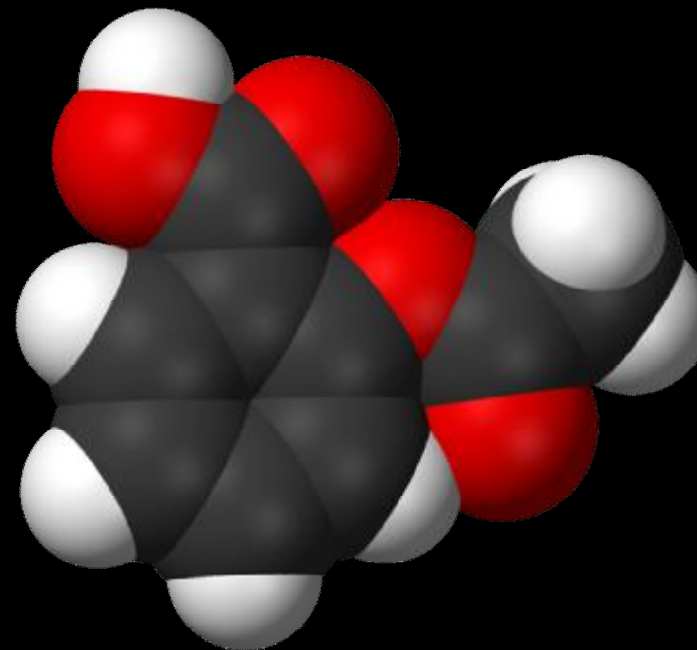
- ∅ *Частые и серьезные осложнения привели к запрету на применение в ряде стран флуфенамовой кислоты, индопрофена, беноксапрофена, зомакса, оксифенбутазона, изоксикама.*
- ∅ *Исключён из медицинского применения амидопирин ввиду возможной канцерогенности: в ЖКТ происходит образование соединений амидопирина с нитрозаминами, обладающими канцерогенными свойствами. Несмотря на это в аптечную сеть продолжают поступать препараты, содержащие амидопирин (амазол, анапирин, пенталгин, пирабутол, пиранал, пиркофен, реопирин, теофедрин Н).*
- ∅ *Выявлены также канцерогенные свойства (развитие рака мочевого пузыря) у фенацетина. Во многих странах фенацетин запрещён к применению.*

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

(Аспирин, Аспро, Колфарит)

Фармакокинетика аспирина зависит от суточной дозы:

- ∅ **малые дозы - 75-325 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.**



АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

(Аспирин, Аспро, Колфарит)

Передозировка или отравление

Тяжесть интоксикации зависит от принятой дозы аспирина

- ∅ Принятая доза 150-200 мг/кг/сут. Степень интоксикации слабая: одышка от слабой до умеренной.
- ∅ Принятая доза 200-300 мг/кг/сут. Степень интоксикации умеренная: сильная одышка, заторможенность и возбуждение.
- ∅ Принятая доза 300-500 мг/кг/сут. Степень интоксикации тяжелая: сильная одышка, кома, иногда судороги.
- ∅ Принятая доза > 500 мг/кг/сут. Степень интоксикации потенциально летальная Кома, судороги, коллапс.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

- ∅ Ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и необратимо тормозит циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, блокирует синтез ПГ (ПГА₂, ПГD₂, ПГF₂альфа, ПГЕ₁, ПГЕ₂ и др.) и тромбоксана.
- ∅ Уменьшает гиперемию, экссудацию, проницаемость капилляров, активность гиалуронидазы, ограничивает энергетическое обеспечение воспалительного процесса путем угнетения продукции АТФ.
- ∅ Влияет на подкорковые центры терморегуляции и болевой чувствительности. Снижение содержания ПГ (преимущественно ПГЕ₁) в центре терморегуляции приводит к понижению температуры тела вследствие расширения сосудов кожи и увеличения потоотделения.
- ∅ Обезболивающий эффект обусловлен влиянием на центры болевой чувствительности, а также периферическим противовоспалительным действием и способностью салицилатов снижать альгогенное действие брадикинина.
- ∅ Уменьшение содержания тромбоксана А₂ в тромбоцитах приводит к необратимому подавлению агрегации, несколько расширяет сосуды. Антиагрегантное действие сохраняется в течение 7 суток после однократного приема.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

(Аспирин, Аспро, Колфарит)

Показания к применению

- ∅ ИБС, наличие нескольких факторов риска ИБС, безболевая ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (для снижения риска повторного инфаркта миокарда и смерти после инфаркта миокарда), аортоартериит (болезнь Такаясу), клапанные митральные пороки сердца и мерцательная аритмия, пролапс митрального клапана (профилактика тромбоэмболии), рецидивирующие тромбоэмболии легочной артерии, синдром Дресслера, инфаркт легкого, острый тромбофлебит.
- ∅ Лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях.
- ∅ Болевой синдром слабой и средней интенсивности различного генеза, в т.ч. грудной корешковый синдром, люмбаго, мигрень, головная боль, невралгия, зубная боль, миалгия, артралгия, альгодисменорея.

Алка-Зельтцер® выход на рынок в 1931г.

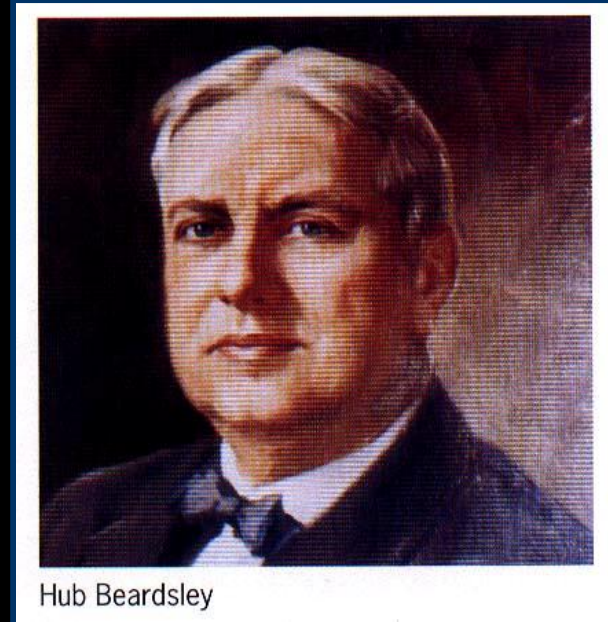
Название отражает способность препарата нейтрализовать кислоту, от слова **Alkalize** (от англ. ощелачивать), и



Seltzer – в связи с содержанием углекислого газа и способностью сильно пениться, от **Selters water** (нем.)

История создания Алка-Зельтцера®

- ❌ В 1928 году Америку охватывает эпидемия жесточайшей простуды и гриппа, затронута почти половина населения США. Даже в Майлз Лэбораториз бывали времена, когда из-за эпидемии не работала четверть персонала.
- ❌ Во время визита к редактору одной из местных газет президент Miles Laboratories Hub Beardsley заметил, что сотрудники газеты каким-то чудесным образом не поддаются эпидемии простуды и гриппа. Он выяснил, что редактор газеты при первых намеках простуды давал своим сотрудникам какое-то лекарство. Формула оказалась проста: принимать комбинацию АСК и пекарского порошка с лимонным соком до исчезновения симптомов простуды.
- ❌ Mr. Beardsley захотел проверить эту формулу. Так, он просит химика Мориса Тренира разработать шипучую растворимую таблетку с АСК и натрия бикарбонатом в качестве основных действующих веществ.
- ❌ Спустя неделю разработан образец, впоследствии протестированный Beardsley и его семьей во время круиза по Средиземноморью. Так, вкратце, был рожден Алка-Зельтцер®.



Аспирин® + пекарский порошок + лимонный сок

Алка-Зельтцер® - быстрое болеутоляющее

Состав:

Ацетилсалициловая кислота 324 мг

Лимонная кислота 965 мг

Натрия гидрокарбонат 1625 мг

Форма выпуска:

шипучие таблетки №10

Показания:

Умеренный болевой синдром:
головная боль, зубная боль, боль в
спине, менструальные боли;
лихорадка

Способ применения и дозы:

1-2 таблетки растворить в стакане
воды с интервалом между приемом
4-8 часов



**Почему сегодня грустно нам?
Потому что весело было нам вчера!!!**



Метаморфозы алкоголя в организме

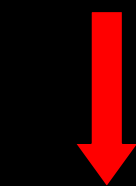
- ∅ После того как алкоголь попал в печень, фермент под названием алкогольдегидрогеназа начинает превращать его в другое вещество - ацетальдегид. Вещество это гораздо более ядовитое, чем алкоголь. Если печень не превратит ацетальдегид в новое соединение, то он попадет в кровоток, а затем в мозг, надпочечники и другие части организма. Обычно это вызывает подавленное настроение, стресс, тошноту и прочие неприятные последствия.
- ∅ У японцев, например, генетически predetermined дефицит ферментов, которые необходимы для завершения цепочки преобразований. Это означает, что они менее устойчивы к алкоголю.
- ∅ Во время действия указанных на схеме ферментов - алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы - в процессе метаболизма должно участвовать еще одно вещество. Это - производное никотиновой кислоты NAD. NAD способствует включению в обменные процессы ("сжиганию") как алкоголя, так и ацетальдегида, сам при этом преобразуясь в другое вещество - NADH. Чтобы переработка этилового спирта не прерывалась, печень должна превращать NADH в NAD.
- ∅ Если оба процесса, изображенные в нижней части схемы преобразования этилового спирта в ацетат, проходят эффективно, организму не будут угрожать неприятные последствия принятия алкоголя, известные как похмелье, - за некоторыми исключениями, с которыми можно справиться.
- ∅ Переработка токсинов в организме в результате обмена веществ не столь эффективна: могут возникнуть сложности в завершении цикла преобразования NAD - NADH - NAD, содействующего метаболизму. Тут может помочь фруктоза, которой изобилует мед, и кислород.
- ∅ Как правило действенные рецепты борьбы с похмельем сочетают оба метода - адсорбцию примесей и стимуляцию обмена веществ.

Метаморфозы алкоголя в организме

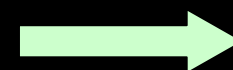
Алкогольдегидрогеназа

Альдегиддегидрогеназа

Этиловый
спирт



Ацетальдегид



Ацетат



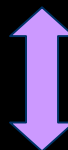
NAD



NADH



NAD



NADH

Средства от похмелья и их применение

Категория	Препарат
ОТС	ØЗорекс ØАлька-Прим
БАД	ØБизон, ØАлко-Буфер, ØАнтипохмелин ØВстань-Ка
Гомеопатические средства	ØПропротен-100

Алко-Буфер

Перед приемом
алкоголя

Антипохмелин

Во время приема
алкоголя

Бизон
Зорекс

Алка-Зельтцер

Алька-Прим
Пропротен-100
Встань-Ка

После приема
алкоголя

Алка-Зельтцер® и Зорекс:



Состав:

АСК - 324 мг

Натрия гидрокарбонат - 1625 мг

Лимонная кислота - 965 мг



Состав:

Унитиол - 250 мг

Кальция пантотенат
(витамин В₅) - 10 мг

Алка-Зельтцер® и Алька-Прим:



Состав:

АСК - 324 мг

Натрия гидрокарбонат - 1625 мг

Лимонная кислота - 965 мг



Состав:

АСК - 330 мг

Натрия гидрокарбонат - 1685 мг

Лимонная кислота - 685 мг

Глицин – 100 мг

Глицин – аминокислота

- ∅ Оказывает седативное действие
- ∅ Улучшает метаболические процессы в тканях мозга
- ∅ Оказывает положительное влияние при мышечных дистрофиях
- ∅ Рекомендован для применения как средство, ослабляющее влечение к алкоголю, уменьшающее явления абстиненции, депрессивные нарушения, повышенную раздражительность, нормализующее сон, а также при других явлениях у больных хроническим алкоголизмом

Аспирин® 1000

Показания к применению:

Симптоматическое облегчение приступов головной боли при мигрени

Разовая доза:

2 шипучих таблетки (рекомендована DMKG)

Форма выпуска:

Таблетки шипучие

Состав:

Ацетилсалициловая кислота – 500 мг

Упаковка:

6 стрипов по 2 таблетки

**Единственный ОТС препарат,
специально разработанный
для лечения острых приступов
ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ МИГРЕНИ,
с клинически доказанной
эффективностью!**



Механизм действия



∅ **Аспирин® 1000** ингибирует образование простагландинов, которые являются медиаторами воспаления и уменьшает раздражение болевых рецепторов системы тройничного нерва

∅ **Аспирин® 1000** подавляет синтез эндотелием сосудов оксида азота, который участвует в механизме инициации и поддержания приступа головной боли при мигрени

Аспирин® -С



1 шипучая таблетка содержит:

- ∅ Ацетилсалициловая кислота – 400 мг
- ∅ Витамин С – 240 мг
- ∅ Шипучую таблетку растворить в стакане воды и выпить
- ∅ Разовая доза – 1-2 таблетки
- ∅ Максимальная разовая доза – 2 таблетки
- ∅ Максимальная суточная доза – 6 таблеток
- ∅ Интервал между приемами – не менее 4 часов

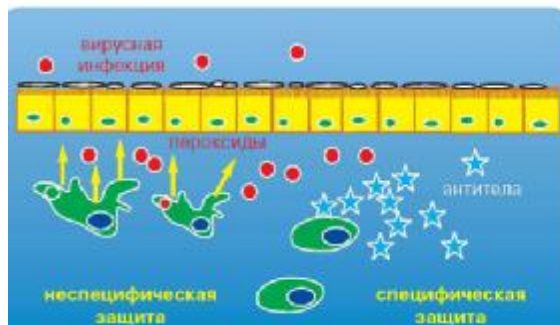
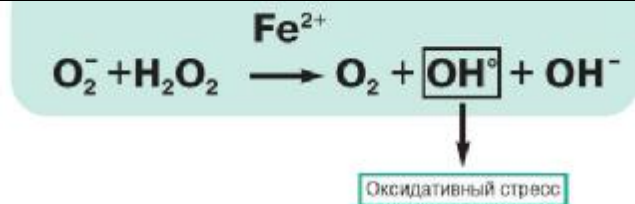
Аспирин® -С.

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

- ∅ Болеутоляющее
- ∅ Противовоспалительное
- ∅ Жаропонижающее
- ∅ Антиагрегантное
- ∅ Антиоксидантное
- ∅ Кардиопротективное

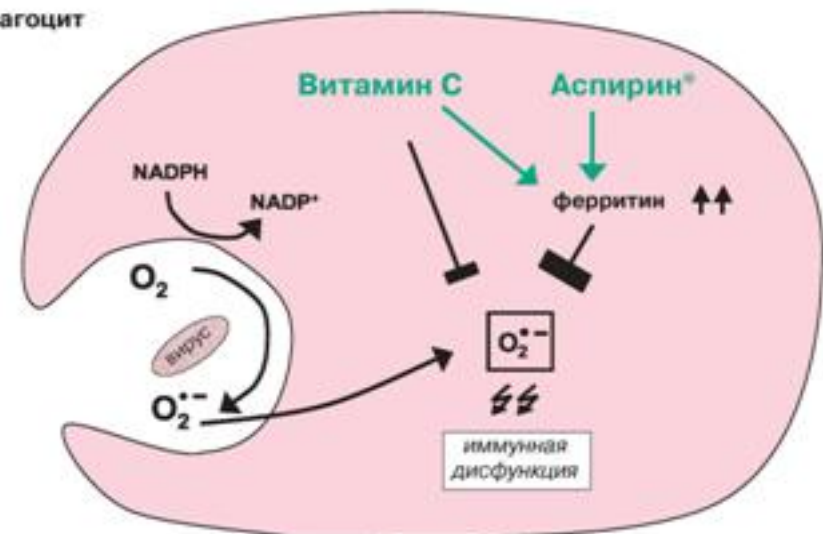
Витамин С

- ∅ Антиоксидант
- ∅ Укрепляет сосуды и капилляры
- ∅ Способствует выработке антител
- ∅ Повышает иммунитет
- ∅ Защищает желудок



- Свободные радикалы (O₂^{•-}):**
- Оказывают токсическое действие на клетки, ткани и органы
 - Участвуют в возникновении многих заболеваний, в том числе атеросклероза сердечно-сосудистых и ревматических заболеваний, нейродегенеративных изменений и даже рака
 - Усиливают воспалительные процессы при простуде

фагоцит



Аспирин®-С.

Показания к применению



∅ Умеренно или слабо выраженный болевой синдром у взрослых различного происхождения:

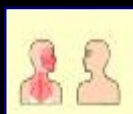


• Головная боль



• Мигрень

• Зубная боль



• Невралгия

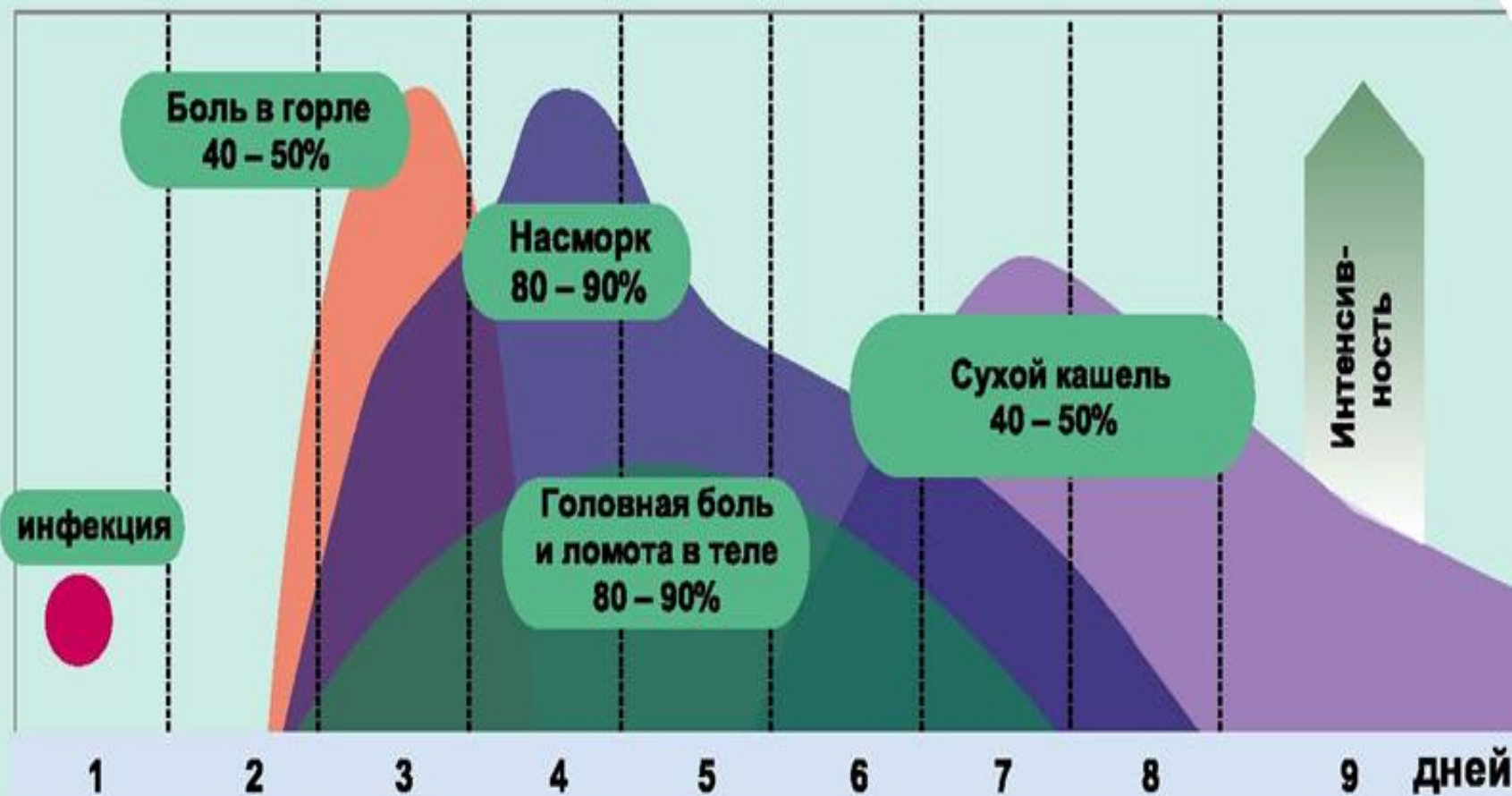
• Мышечная боль



• Менструальные боли

∅ Повышенная температура тела при простудных и других инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых и детей старше 15 лет

Клиническая картина ОРЗ



Профи-
лактика

Первые признаки
простуды

Устоявшаяся
простуда

Устоявшаяся простуда
(с кашлем)

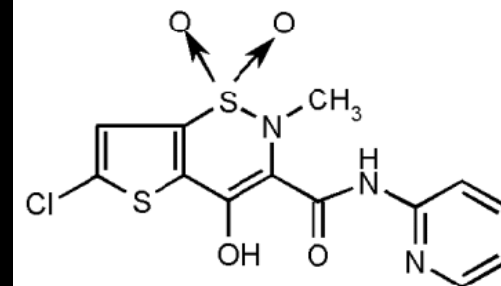
Аспирин®-С

Аспирин® Комплекс

Состав противопростудных препаратов

Препарат	Болеутоляющее и жаропонижающее	Антигистаминное	Сосудосуживающее	Витамин-С
ТераФлю от гриппа и простуды	Парацетамол, 325 мг	Фенирамина малеат, 20 мг	Фенилэфрина гидрохлорид, 10 мг	50 мг
Колдрекс Хот Рем	Парацетамол, 750 мг		Фенилэфрина гидрохлорид, 10 мг	60 мг
Фервекс	Парацетамол, 500 мг	Фенирамина малеат, 25 мг		200 мг
АнтиФлу пор.	Парацетамол, 650 мг	Хлорфенирамина малеат, 4 мг	Фенилэфрина гидрохлорид, 10 мг	85 мг
Аспирин® КОМПЛЕКС	АСК, 500 мг	Фенирамина малеат, 2 мг	Фенилэфрина битартрат, 15,58 мг	
Аспирин®-С	АСК, 400 мг			240 мг

Лорноксикам



- ∅ Неизбирательно ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). За счет блокады ЦОГ - 2 снижает продукцию ПГ. Угнетает высвобождение активных форм кислорода, кининовую систему. Оказывает влияние в основном на экссудативную и пролиферативную фазы воспалительной реакции.
- ∅ При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется,
- ∅ Биодоступность приближается к 100%.
- ∅ Время достижения C_{max} составляет около 2 ч (при в/м введении — 15 мин).
- ∅ В плазме практически весь связывается с белками.
- ∅ В печени гидроксилируется и превращается в фармакологически неактивный метаболит.
 $T_{1/2}$ — 4 ч.
- ∅ Около 30% дозы выводится с мочой, преимущественно в виде метаболитов, остальная часть — с желчью.

Лорноксикам

Применение.

- ∅ Артрит: ревматоидный, псориатический, острый подагрический, инфекционный;
- ∅ системная красная волчанка (легкие формы с суставным синдромом, без поражения почек),
- ∅ болезнь Бехтерева,
- ∅ корешковый синдром при остеохондрозе, ишиалгии;
- ∅ боль: менструальная, зубная, послеоперационная и посттравматическая.

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность,
- ∅ острое кровотечение из ЖКТ,
- ∅ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, в т.ч. в анамнезе,
- ∅ простагландиновая бронхиальная астма,
- ∅ воспалительные заболевания кишечника,
- ∅ лейкопения, тромбоцитопения,
- ∅ нарушение функции печени и почек,
- ∅ застойная сердечная недостаточность,
- ∅ тяжелая артериальная гипертензия,
- ∅ беременность, кормление грудью, д
- ∅ детский, юношеский (до 18 лет) и пожилой возраст.



Лорноксикам

Побочные действия.

- ∅ Тошнота, рвота, боль в животе, изжога, метеоризм, диарея, сухость во рту, снижение аппетита, гастрит, эзофагит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и кишечника, кровотечение из ЖКТ,
- ∅ носовое кровотечение,
- ∅ нарушение функции печени,
- ∅ дизурия, снижение клубочковой фильтрации, острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз,
- ∅ головная боль, головокружение, сонливость, депрессия (или возбуждение),
- ∅ артериальная гипертензия, тахикардия, задержка натрия и воды, периферические отеки,
- ∅ лейкопения, тромбоцитопения.

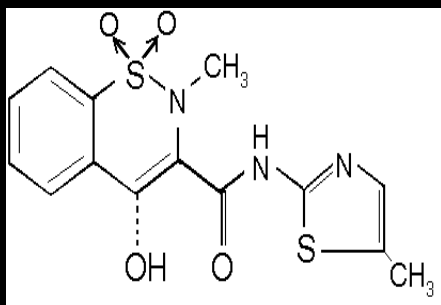


Способ применения и дозы.

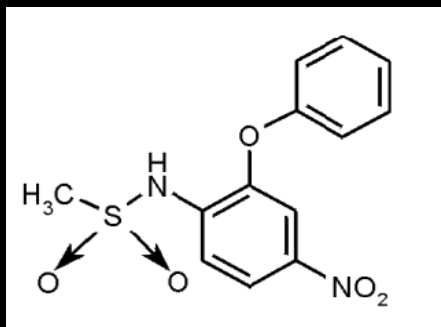
Внутрь, в/м, в/в.

- ∅ Внутрь, перед едой с достаточным количеством жидкости, в начальной дозе 16 мг, с постепенным ее увеличением, максимальная доза в первые сутки — до 32 мг; затем — по 8 мг 2 раза в сутки.
- ∅ Для купирования острого болевого синдрома (люмбаго, подагрическая атака, посттравматические боли) — в/в или в/м, в дозе 8–16 мг (разводя содержимое флакона в 2 мл воды для инъекций).

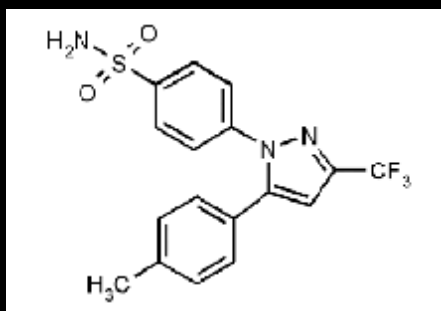
Селективные и преимущественные ингибиторы ЦОГ-2



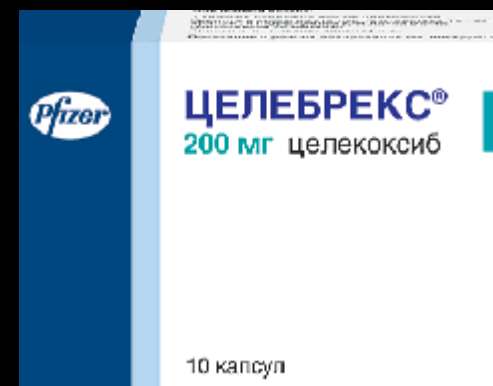
Мелоксикам



Нимесулид



Целекоксиб



Мелоксикам

- ∅ **Нестероидный противовоспалительный препарат, относится к производным эноловой кислот.**
- ∅ **Механизм действия реализуется за счет селективной блокады ЦОГ-2.**
- ∅ **В результате нарушается образование из арахидоновой кислоты простаноидов, угнетается окислительное фосфорилирование в иммунных клетках.**
- ∅ **Уменьшается синтез медиаторов воспаления, высвобождение медиаторов воспаления, миграция клеток в очаг воспаления.**
- ∅ **Противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие.**



Мелоксикам

- ∅ Мелоксикам хорошо связывается с протеинами плазмы (с альбуминами – 99%)
- ∅ Мелоксикам проникает в синовиальную жидкость; местные концентрации составляют примерно 50% от концентраций в плазме.
- ∅ Объем распределения низкий, в среднем составляет 11л. Индивидуальные колебания – 30-40%.
- ∅ Мелоксикам почти полностью метаболизируется в печени с образованием 4-х фармакологически неактивных производных.
- ∅ Выводится в равной степени с калом и мочой, преимущественно в виде метаболитов.
- ∅ Средний период полувыведения мелоксикама составляет 20 часов.
- ∅ Мелоксикам демонстрирует линейную фармакокинетику в дозах 7,5-15 мг при приеме внутрь.



Мелоксикам

Применение.

- ∅ Воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болевым синдромом: артриты, в т.ч. ревматоидный артрит, острый остеоартрит, хронический полиартрит;
- ∅ анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева),
- ∅ болевой синдром при остеоартрозах и радикулитах.

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС),
- ∅ «Аспириновая» триада (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и ЛС пиразолонового ряда),
- ∅ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- ∅ Желудочно-кишечное, цереброваскулярное или иное кровотечение/кровотечение;
- ∅ Тяжелая сердечная недостаточность,
- ∅ Тяжелая печеночная недостаточность,
- ∅ Тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ),
- ∅ Беременность, кормление грудью (*тератогенные эффекты - увеличивал частоту дефектов сердечной перегородки*)
- ∅ Возраст до 15 лет.

Мелоксикам

Побочные эффекты

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

- ∅ > 1%: диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм, диарея
- ∅ 0,1% -1%: преходящие изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина), отрыжка, эзофагит, гастродуоденальная язва, скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, стоматит, перфорация ЖКТ

Гематологические:

- ∅ > 1%: анемия
- ∅ 0,1%-1%: изменение формулы крови, включая изменение лейкоцитарной формулы, лейкопения и тромбоцитопения.

Дерматологические:

- ∅ > 1%: зуд, кожная сыпь
- ∅ 0,1 % -1 %: крапивница

Со стороны органов дыхания:

- ∅ < 0,1%: у предрасположенных пациентов после назначения аспирина или других НПВП, включая Мовалис®, сообщалось об остром развитии бронхиальной астмы

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ∅ > 1%: отеки
- ∅ 0,1% -1%: повышение артериального давления, сердцебиение, чувство прилива крови к лицу

Со стороны мочеполовой системы:

- ∅ 0,1% -1%: изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови)
- ∅ < 0,1%: острая почечная недостаточность

Мелоксикам

Передозировка.

- ∅ *Симптомы:* усиление побочных эффектов.
- ∅ *Лечение:* промывание желудка, прием активированного угля (в течение ближайшего часа), симптоматическая терапия. Колестирамин ускоряет выведение препарата из организма. Форсированный диурез, защелачивание мочи, гемодиализ — малоэффективны из-за высокой связи мелоксикама с белками крови. Специфических антидотов и антагонистов не обнаружено.

Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутри, в/м, ректально.*
- ∅ Доза подбирается индивидуально, необходимо использовать наименьшую эффективную дозу в течение минимального периода времени.
- ∅ Внутри, во время еды, не разжевывая, в дозе 7,5–15 мг 1 раз в сутки.
- ∅ В/м введение применяют только в первые несколько дней после начала лечения, в последующем переходят на пероральные формы. При комбинированном назначении (таблетки и раствор для в/м введения) общая суточная доза не должна превышать 15 мг.
- ∅ Ректально — одна свеча (15 мг) в сутки.
- ∅ Максимальная суточная доза — 15 мг

Нимесулид



- Ø **Фармакологическое действие**
- Противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее. Селективно ингибирует циклооксигеназу-2, подавляет синтез ПГ в очаге воспаления. Угнетает перекисное окисление липидов, не влияет на гемостаз и фагоцитоз.

Фармакокинетика

- Ø После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ.
- Ø В крови циркулирует в связанном с белками виде (до 99%).
- Ø Подвергается биотрансформации в печени.
- Ø Основным метаболитом является фармакологически активный гидроксинимесулид (25%).
- Ø Экскретируется преимущественно почками (98% в течение 24 ч).

Применение.

- Ø Остеоартрит (в т.ч. ревматоидный артрит), остеоартроз, бурсит, тендинит,
- Ø боль и воспалительные процессы (в т.ч. при травмах, в послеоперационном периоде, гинекологических и инфекционно-воспалительных заболеваниях).

Нимесулид

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС),
- ∅ острое кровотечение в ЖКТ,
- ∅ язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения,
- ∅ выраженные нарушения функции печени и почек (при Cl креатинина менее 30 мл/мин),
- ∅ беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению.

- ∅ Детский возраст (до 12 лет).

Нимесулид



Побочные действия.

- ∅ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* редко — головная боль, головокружение, сонливость.
- ∅ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* очень редко — тромбоцитопения.
- ∅ *Со стороны органов ЖКТ:* редко — тошнота, изжога, боль в желудке, дегтеобразный стул, мелена.
- ∅ *Со стороны кожных покровов:* редко — петехии, пурпура.
- ∅ *Со стороны мочеполовой системы:* редко — олигурия.
- ∅ *Аллергические реакции:* экзантема, эритема, крапивница.

Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутрь, после еды, только взрослым, по 100 мг 2 раза в сутки.*

Целекоксиб

Ингибирует ЦОГ 2
↓ Синтез ПГ

Фармакодинамика.

- ∅ Обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных ПГ, в основном за счет ингибирования ЦОГ-2.

Фармакокинетика.

- ∅ Всасывание. При приеме натощак целекоксиб хорошо всасывается, достигая
- ∅ Стах в плазме примерно через 2–3 ч.
- ∅ Распределение. Связывание с белками плазмы не зависит от концентрации и составляет около 97%. Препарат проникает через ГЭБ.
- ∅ Метаболизм. Метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и частично глюкуронирования.
- ∅ Выведение. Выводится с калом и мочой в виде метаболитов (57 и 27% соответственно), менее 3% принятой дозы — в неизменном виде.

Целекоксиб

Показания.

- Ø симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита;
- Ø болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли);
- Ø лечение первичной дисменореи.

Противопоказания.

- Ø повышенная чувствительность к целекоксибу или любому другому компоненту препарата;
- Ø известная повышенная чувствительность к сульфонидам;
- Ø бронхиальная астма, крапивница или аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2;
- Ø состояние после операции аортокоронарного шунтирования;
- Ø пептическая язва в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение;
- Ø воспалительные заболевания кишечника;
- Ø сердечная недостаточность (NYHA II–IV);
- Ø клинически подтвержденная ИБС, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии;
- Ø беременность и период лактации (особенно в III триместре, может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода.
- Ø тяжелая печеночная и почечная недостаточность (нет опыта применения);
- Ø возраст до 18 лет (нет опыта применения).

Целекоксиб

Побочные действия.

- ∅ **Со стороны ССС:** часто — периферические отеки; нечасто — утяжеление течения артериальной гипертензии, повышение АД, аритмия, приливы, сердцебиение, тахикардия; редко — проявление застойной сердечной недостаточности, ишемический инсульт и инфаркт миокарда.
- ∅ **Со стороны ЖКТ:** часто — абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм; редко — язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода, перфорация кишечника, желудочно-кишечные кровотечения, панкреатит, гепатит, печеночная недостаточность
- ∅ **Со стороны ЦНС:** часто — головокружение, повышение мышечного тонуса, бессонница.
- ∅ **Со стороны почек и мочевыделительной системы:** часто — инфекция мочевых путей.
- ∅ **Со стороны дыхательной системы:** часто — бронхит, кашель, фарингит, ринит, синусит.
- ∅ **Со стороны кожных покровов:** часто — кожный зуд, кожная сыпь; нечасто — алопеция, крапивница.
- ∅ **Со стороны крови:** нечасто — анемия, экхимозы, тромбоцитопения.
- ∅ **Со стороны органов чувств:** нечасто — шум в ушах, затуманивание зрения.
- ∅ **Со стороны иммунной системы:** редко — ангионевротический отек, буллезные высыпания.

Целекоксиб

Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутрь*, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи.
- ∅ Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме — 400 мг.
- ∅ *Симптоматическое лечение остеоартроза*: рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. Отмечена безопасность приема доз до 400 мг 2 раза в сутки.
- ∅ *Симптоматическое лечение ревматоидного артрита*: рекомендованная доза составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки. Отмечена безопасность доз до 400 мг 2 раза в сутки.
- ∅ *Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита*: рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. По назначению врача доза может быть увеличена до 400 мг в сутки.
- ∅ *Лечение болевого синдрома и первичной дисменореи*: рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости.

Препараты используемые для лечения подагры

- ❌ **Подагра** – характеризуется нарушением обмена пуринов, что приводит к повышению содержания мочевой кислоты в организме, отложению кристаллов её в суставе и околосуставных тканях, а также в почках. В результате формируется артрит (острый рецидивирующий и хронический) и развивается интерстициальная нефропатия с артериальной гипертензией.
- ❌ **Под первичной подагрой** понимают наследственную аномалию обмена веществ, которая характеризуется гиперурикемией (с-м Леша-Нихана). Это нарушение обмена веществ начинает проявляться в случае повышенного поступления в организм пуриносодержащих продуктов (мясо, рыба, печень, бобы), при переедании, приема алкоголя, лекарственных препаратов.
- ❌ **Под вторичной подагрой** понимают повышение концентрации мочевой кислоты на основе более интенсивного обмена нуклеиновых кислот, вследствие патологической гибели клеток (лейкозы, лечение рентгеновским облучением, цитостатиками, голодание).





Средства для лечения подагры

Урикодепрессивные препараты
(профилактика приступа подагры)

Ø Аллопуринол
(милурит)

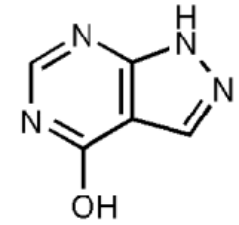
Урикозурические препараты
(профилактика приступа подагры)

Ø Сульфинпиразон
(антуран)
Ø Пробенецид (бенемид)
Ø Бензобромарон
Ø Цитрат натрия
(блемарен)

Препараты обладающие
обезболивающим и
противовоспалительным
эффектами (для купирования
приступа подагры)

Ø Колхицин
Ø Индометацин
Ø Диклофенак
Ø Фенилбутазон (бутадион)
Ø Сулиндак

Аллопуринол

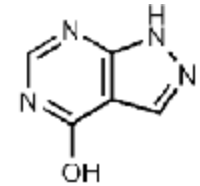


- Ø **Ингибирует** ксантиноксидазу, нарушает превращение гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту; ограничивает таким образом синтез мочевой кислоты.
- Ø **Понижает содержание уратов в сыворотке крови и предотвращает отложение их в тканях, в т.ч. почечной.**
- Ø **Уменьшает выведение с мочой мочевой кислоты и повышает — более легко растворимых гипоксантина (в 30 раз более растворим в воде) и ксантина (в 3 раз лучше растворим в воде) .**

Фармакокинетика

- Ø **Почти полностью (на 90%) абсорбируется из ЖКТ.**
- Ø **В печени под влиянием ксантинооксидазы превращается в аллоксантин, который также препятствует образованию мочевой кислоты.**
- Ø **Около 20% дозы выводится через кишечник; остальная часть аллопуринола и его метаболитов — почками.**

Аллопуринол



Применение.

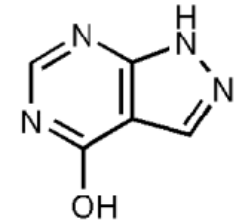
- ∅ Гиперурикемия: первичная и вторичная подагра, мочекаменная болезнь с образованием уратов;
- ∅ заболевания, сопровождающиеся усиленным распадом нуклеопротеидов, в т.ч. гематобластомы, цитостатическая и лучевая терапия опухолей, псориаз, травматический токсикоз, терапия кортикостероидами для предупреждения мочекислй нефропатии;
- ∅ синдром Леша-Найхена,
- ∅ нарушения пуринового обмена у детей

Эффективность - 80% при курсе лечения - 1 месяц.

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность,
- ∅ печеночная недостаточность,
- ∅ хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии),
- ∅ первичный (идиопатический) гемохроматоз,
- ∅ бессимптомная гиперурикемия,
- ∅ острый приступ подагры,
- ∅ беременность, грудное вскармливание.

Аллопуринол



Побочные действия.

- ∅ *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, боль в животе, диарея, стоматит, гипербилирубинемия, холестатическая желтуха, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ; редко — гепатонекроз, гепатомегалия, гранулематозный гепатит.
- ∅ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови:* перикардит, повышение АД, брадикардия, васкулит, агранулоцитоз, анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения.
- ∅ *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* миопатия, миалгия, артралгия.
- ∅ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, периферическая невропатия, неврит, парестезии, парез, депрессия, сонливость, извращение вкуса, потеря вкусовых ощущений, нарушение зрения, катаракта, конъюнктивит, амблиопия.
- ∅ *Со стороны мочеполовой системы:* острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, повышение концентрации мочевины (у больных с исходно сниженной функцией почек), периферические отеки, гематурия, протеинурия, снижение потенции, бесплодие, гинекомастия.

Способ применения и дозы:

- ∅ **Внутрь, после еды, суточная доза от 0,1 г/сут до 0,8 г/сут. (в два-три приема) в течение 2-4 недель, контролируя содержание мочевой кислоты в крови и функции почек и печени.**

КОЛХИЦИН

∅ Алкалоид клубнелуковиц безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum Stev.*) семейства лилейных.

Фармакологическое действие.

∅ **Действие** связано со снижением миграции лейкоцитов в очаг воспаления и угнетением фагоцитоза микрокристаллов солей мочевой кислоты, а также стабилизацией мембран лизосом.

∅ **Обладает также антимитотическим действием, подавляет (полностью или частично) клеточное деление в стадии анафазы и метафазы, предотвращает дегрануляцию нейтрофилов.**

∅ **Снижая образование амилоидных фибрилл, препятствует развитию амилоидоза.**

∅ **Предупреждает острые атаки у больных семейной средиземноморской лихорадкой (понижает активность дофамин-бета-гидроксилазы).**

КОЛХИЦИН

Фармакокинетика.

- Ø Быстро всасывается в ЖКТ, подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции. П
- Ø Практически не связывается с белками плазмы и не задерживается в системном кровотоке.
- Ø В высоких концентрациях накапливается в почках, печени и селезенке.
- Ø Выводится преимущественно с желчью и почками.

Показания.

- Ø Подагра (высоко эффективен для купирования острой подагры). В первые 12 ч терапии состояние существенно улучшается более чем у 75% больных.
- Ø Подагрический артрит, хондрокальциноз
- Ø Склеродермия (редко)
- Ø Амилоидоз
- Ø Семейная средиземноморская лихорадка.

КОЛХИЦИН

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность,
- ∅ беременность,
- ∅ острая печеночная и/или почечная недостаточность,
- ∅ тяжелые нарушения функции ЖКТ, костного мозга, ССС,
- ∅ нейтропения, гнойные инфекции,
- ∅ алкоголизм, пожилой возраст.

Режим дозирования.

- ∅ Внутрь, острые состояния (приступ подагры или воспалительный процесс): в 1 день - по 1 мг 3 раза в день; на 2 и 3 дни - 1 мг 2 раза в день (утром и вечером); на 4 день и в последующем - 1 мг вечером. По другой схеме: начальная доза - 1 мг, затем по 0.5-1.5 мг с интервалом в 1-2 ч до исчезновения боли. Максимальная суточная доза - 8 мг.
- ∅ При амилоидозе назначают внутрь в дозе 1-3 мг/сут. Продолжительность курса лечения - не менее 5 лет.

КОЛХИЦИН

Побочные эффекты.

- ∅ Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, нарушение функции печени (повышение уровня ЩФ и гамма-глутаминтрансферазы), синдром мальабсорбции (проявляющийся в т.ч. дефицитом витамина В12).
- ∅ Со стороны нервной системы: депрессия, периферические невриты, нейропатия.
- ∅ Со стороны органов кроветворения: миелосупрессия - лейкопения, агранулоцитоз, нейтропения, апластическая анемия; при длительном лечении - тромбоцитопения.
- ∅ Аллергические реакции: крапивница, кореподобная сыпь.
- ∅ Местные реакции: раздражение в месте введения, при экстравазальном введении - резкая боль и некроз окружающих тканей.
- ∅ Прочие: азооспермия, временная алопеция, миопатия, нарушение функции почек.

КОЛХИЦИН

Передозировка.

- ∅ Симптомы: рвота, тяжелая диарея, боли в животе и в полости рта, геморрагический гастроэнтерит, жжение кожи, тяжелая дегидратация с артериальной гипотензией и гиповолемическим шоком, снижение сократимости миокарда, подъем сегмента ST на ЭКГ, гематурия, олигурия, судороги, восходящий паралич, угнетение дыхания. Возможно развитие гепатоцеллюлярных повреждений, острой почечной недостаточности, легочных инфильтратов.
- ∅ Через 5 дней после передозировки может наступить тяжелое угнетение костного мозга с лейкопенией, тромбоцитопенией, коагулопатия.
- ∅ Лечение: проводится в условиях токсикологического центра. Специфического антидота нет. Гемодиализ неэффективен. Симптоматическая терапия.

СУЛЬФИНПИРАЗОН

Фармакологическое действие.

∅ Противоподагрический препарат, оказывает урикозурическое и выраженное антиагрегантное действие. Снижая реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах нефрона, усиливает ее выведение почками, особенно в первой стадии лечения.

Фармакокинетика.

- ∅ Абсорбция - высокая, связь с белками плазмы - 90%.
- ∅ Подвергается метаболизму в печени с образованием двух активных метаболитов: парагидроксисульфинпирозона и сульфидного метаболита.
- ∅ Выводится почками в течение 2 дней: 45-50% - в виде сульфинпирозона, 25% - в виде сульфинпирозона глюкуронида и 10% - в виде др. метаболитов; около 5% - с желчью.

СУЛЬФИНПИРАЗОН

Показания.

- ⊘ Подагра; гиперурикемия, связанная с подагрой у пациентов экскретирующих менее 800 нг уратов/24 часа, не имеющих тофусов и нефролитиаза.

Противопоказания.

- ⊘ Гиперчувствительность,
- ⊘ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- ⊘ печеночная и/или почечная недостаточность,
- ⊘ мочекаменная болезнь,
- ⊘ беременность, период лактации,
- ⊘ детский возраст.

Режим дозирования.

- ⊘ Внутрь, во время еды, запивая молоком, суточную дозу 300-400 мг принимают в течение дня в 2-4 приема.
- ⊘ Первую дозу следует принимать как можно раньше утром, а последнюю - как можно позже вечером. При необходимости - суточную дозу повышают до 600 мг или уменьшают до 200 мг. При длительной терапии оптимальной считается такая доза, которая поддерживает содержание уратов в сыворотке крови ниже 6 мг/100 мл и увеличивает выведение уратов на 50-100% относительно исходного значения.

СУЛЬФИНПИРАЗОН

Побочные эффекты.

- ∅ Диспепсия, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея; желудочно-кишечные кровотечения,
- ∅ агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, анемия,
- ∅ обострение подагры (массивное выведение мочевой кислоты в начале лечения),
- ∅ аллергические реакции (кожная сыпь).

Особые указания.

- ∅ Больной должен получать достаточное количество жидкости (не менее 2-х литров в день); следует проводить подщелачивание мочи, поскольку усиленное выведение мочевой кислоты при кислой реакции мочи может способствовать образованию конкрементов в мочевыводящих путях.

Натрия цитрат

Фармакодинамика.

- ∅ Растворяет и предупреждает образование мочекислых камней за счет ощелачивания мочи до значений рН 6,6–6,8 (при рН мочи в пределах 6,6–6,8 значительно повышается растворение солей мочевой кислоты).
- ∅ Кроме того, снижает выведение кальция, улучшает растворимость кальция оксалата в моче, ингибирует образование кристаллов и, следовательно, препятствует образованию кальций-оксалатных камней.

Эффективность 96% при защелачивании мочи до 6,2-6,8 и курсе лечения 1- 6 месяцев)

Фармакокинетика.

- ∅ Биодоступность — около 100 %.
- ∅ Выводится почками.

Таблетки шипучие	1 табл.
лимонная кислота	1197 мг
калия гидрокарбонат	967,5 мг
натрия цитрат безводный	835,5 мг

Натрия цитрат

Показания.

- ∅ растворение мочекислых и кальций-оксалатных камней и предупреждение их образования;
- ∅ растворение смешанных мочекисло-оксалатных камней (при содержании оксалатов менее 25%);
- ∅ подщелачивание мочи у лиц, получающих цитостатики или препараты, повышающие выведение мочевой кислоты;
- ∅ симптоматическое лечение порфирии кожи.

Противопоказания.

- ∅ гиперчувствительность;
- ∅ острая и хроническая почечная недостаточность;
- ∅ метаболический алкалоз;
- ∅ инфекции мочевыводящих путей, вызванные микроорганизмами, расщепляющими мочевины;
- ∅ уровень pH мочи выше 7;
- ∅ необходимость соблюдения строгой бессолевой диеты (например при тяжелых формах артериальной гипертензии).

Натрия цитрат

Побочные действия.

- ⊘ Аллергические реакции, отеки (задержка натрия), метаболический алкалоз, диспепсия.

Способ применения и дозы.

- ⊘ *Внутрь*, предварительно растворив в 200 мл жидкости (чай, фруктовые соки или щелочная минеральная вода), после еды.
- ⊘ Суточная доза — 6–18 г (2–6 мерных ложек) гранулированного порошка или 2–6 шипучих таблеток. В одной мерной ложке содержится 3 г гранулированного порошка.
- ⊘ Суточная доза равномерно распределяется в течение дня.
- ⊘ Доза считается правильно подобранной в том случае, если pH в течение суток находится в пределах
 - ü 6,2–7,0 (для растворения мочекислых камней);
 - ü 7,5–8,5 (для цистиновых камней);
 - ü 7,2–7,5 (для лечения порфирии);
 - ü как минимум 7,0 (при лечении цитостатиками).
- ⊘ Длительность лечения — 4–6 мес.



**∅ Научись слушать, и ты извлечешь
пользу даже из тех, кто плохо
говорит**

Плутарх