

Лекция № 3

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Особенности действия неспецифических противовоспалительных средств (НПВС) и их сочетание с другими лекарственными препаратами

План

1. Основные клинические признаки острого воспаления.
2. Патогенез воспалительного процесса.
3. Нестероидные противовоспалительные средства:
 - a) Фармакодинамика.
 - b) Фармакокинетика.
 - c) Показания к применению НПВС.
 - d) Нежелательные реакции.
 - e) Взаимодействие НПВП с другими препаратами.
 - f) Фармацевтическая опека при применении нестероидных противовоспалительных препаратов.

Основные клинические признаки острого воспаления

Клинически острое воспаление характеризуется 5 кардинальными признаками: **rubor** (покраснение), **calor** (увеличение температуры), **tumor** (припухлость), **dolor** (боль), и **functio laesa** (нарушение функции):

- ▶ покраснение и высокая температура возникают благодаря увеличению кровотока в воспаленной области;
- ▶ припухлость возникает из-за накопления жидкости;
- ▶ боль вызывается различными биологически активными веществами которые раздражают нервные окончания нерва;
- ▶ потеря функции вызывается комбинацией факторов.

Эти признаки хорошо видны при локализации острого воспаления на поверхности организма, но не все из них будут видны при остром воспалении внутренних органов.

Лихорадка, которая может возникнуть после попадания пирогенов и простагландинов в кровоток из участка воспаления.

Патогенез воспалительного процесса

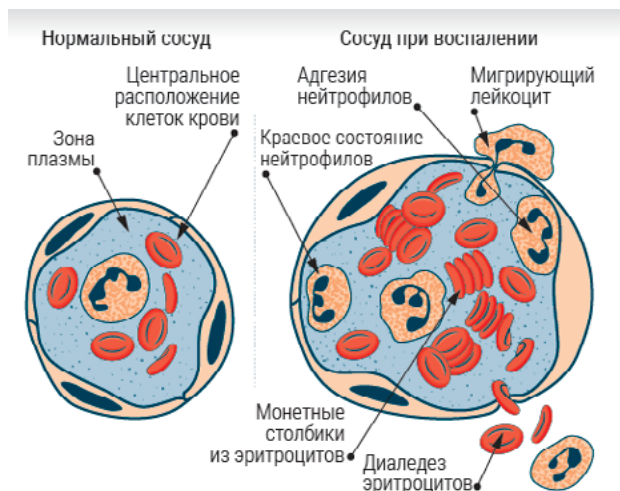
Воспаление развивается на территории гистиона и складывается из следующих последовательно развивающихся фаз:

- 1) альтерация;
- 2) экссудация;
- 3) пролиферация гематогенных и гистиогенных клеток и, реже, паренхиматозных клеток (эпителия).

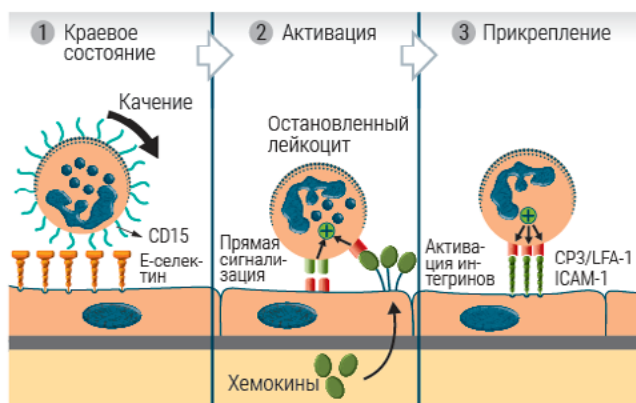
Альтерация — повреждение ткани, является инициальной фазой воспаления и проявляется различного вида дистрофией и некрозом. В эту фазу воспаления происходит выброс биологически активных веществ — медиаторов воспаления. Это — пусковой механизм воспаления, определяющий кинетику воспалительной реакции.

Экссудация составных частей плазмы крови рассматривается как проявление сосудистой реакции, развивающейся в пределах микроциркуляторного русла. Она выражается в выходе за пределы сосуда жидких составных частей крови: воды, белков, электролитов.

Эмиграция клеток крови, т. е. выход их из тока крови через стенку сосудов, осуществляется с помощью хемотаксических медиаторов. Как уже было сказано,



Трехфазная модель адгезии лейкоцитов к эндотелию



эмиграции предшествует краевое стояние нейтрофилов. Они прилипают к стенке сосуда (главным образом в посткапиллярах и венулах), затем образуют отростки (псевдоподии), которые проникают между эндотелиальными клетками — межэндотелиальная эмиграция. Базальную мембрану нейтрофилы преодолевают, вероятнее всего, на основе феномена тиксотропии (тиксотропия — изометрическое обратимое уменьшение вязкости коллоидов), т. е. перехода геля мембраны в золь при прикосновении клетки к мембране. В околососудистой ткани нейтрофилы про-

должают свое движение с помощью псевдоподий. Процесс эмиграции лейкоцитов носит название лейкодиапедеза, а эритроцитов — эритродиапедеза.

В процессе воспаления под влиянием различных повреждающих факторов (микробы, их токсины, ферменты лизосом, гормоны) включается **«каскад» арахидоновой кислоты** (при воспалении высвобождается арахидоновая кислота из мембранных фосфолипидов).

Активируется фосфолипаза A_2 , которая из фосфолипидов клеточных мембран освобождает арахидоновую кислоту.

Арахидоновая кислота вовлекается в процесс метаболизма: циклооксигеназный и липооксигеназный.

При участии циклооксигеназы арахидоновая кислота превращается в медиаторы воспаления:

- ▶ циклические эндопероксиды;
- ▶ простагландины;
- ▶ простациклины;
- ▶ тромбоксаны способствует образованию тромбов, усугубляющих нарушения микроциркуляции.

Простагландины в очаге воспаления принимают участие в развитии:

- ▶ вазодилатации;
- ▶ гиперемии;
- ▶ лихорадки.

При участии липооксигеназы арахидоновая кислота превращается в лейкотриены — медиаторы аллергических реакций немедленного типа и медиаторы воспаления.

В основе механизма действия НПВС лежит угнетающее влияние на биосинтез простагландинов.

Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике, причем многие из них можно купить без рецепта. Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет (1). Около 20% стационарных больных получают НПВС.

Большая «популярность» НПВС 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.

За последние 30 лет количество НПВС значительно возросло и в настоящее время данная группа насчитывает большое число препаратов, отличающихся по особенностям действия и применения.

ОБЩИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВП

- ▶ Неспецифичность противовоспалительного действия.
- ▶ Сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действий, влияние на агрегацию тромбоцитов.
- ▶ Относительно хорошая переносимость.
- ▶ Быстрое развитие эффекта и быстрое выведение из организма.
- ▶ Конкурентное связывание с альбумином сыворотки крови.

НПВС классифицируются в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры. В первую группу включены препараты с выраженным противовоспалительным действием. НПВС второй группы, оказывающие слабый противовоспалительный эффект, часто обозначаются терминами «ненаркотические анальгетики» или «анальгетики-антипиретики».

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП ПО АКТИВНОСТИ И ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

Химическая группа	Препараты
Кислотные производные	
С выраженной противовоспалительной активностью	
Салицилаты	Кислота ацетилсалициловая ^{OTC} (аспирин), ацетилсалицилат лизина (аспизол), метилсалицилат
Пиразолидины	Фенилбутазон (бутадион)
Производные индолуксусной к-ты	Индометацин (метиндол), сулиндак, этодолак (нобедолак)
Производные фенилуксусной к-ты	Диклофенак натрия (вольтарен, ортафен), диклофенак калия (раптен-рапид)
Оксикамы (эноловой к-ты)	Пироксикам, лорноксикам (ксефокам), теноксикам, мелоксикам (мовалис)
С умеренной противовоспалительной активностью	
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен ^{OTC} (нурофен), напроксен, кетопрофен
Производные антралиновой кислоты	Кислота мефенамовая, кислота флуфенамовая

Химическая группа	Препараты
Некислотные производные	
НПВП с выраженной противовоспалительной активностью	
Алканоны	Набуметон (релафен)
Производные сульфонида	Нимесулид (нимесил, найз)
	Коксибы: Целекоксиб (целебрекс), Эторикооксиб
НПВП со слабой противовоспалительной активностью = анальгетики-антипиретики	
Пиразолоны	Метамизол (анальгин, баралгин),
Производные пара-аминофенола	парацетамол ^{OTC} , (перфалган, панадол, эффералган, калпол)
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак (кеторол)

ФАРМАКОДИНАМИКА

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Главным и общим элементом механизма действия НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ: диоксигеназа, изомераза, редуктаза и др.):

1. ↓ синтеза TxA_2 , PgfF_2 , PgfE_2 и Pgl_2 , (в умеренных дозах);
2. ↓ функций нейтрофилов (в больших дозах).

В последние годы было установлено, что существуют, как минимум, 3 изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВС.

ЦОГ₂ — индуцибельная. В норме обнаруживается в большинстве тканей лишь в следовых количествах (за исключением головного мозга и коркового вещества почек), однако на фоне развития воспаления экспрессия ЦОГ-2 резко увеличивается.

Образует ПГ, которые:

- ▶ ↑ действие других медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина).
- ▶ ↑ выход ферментов лизосом.
- ▶ Активируют матриксные **МП** / ↓ **ТИМП**.
- ▶ Участвуют в неоангиогенезе.
- ▶ ↑ апоптоз нейронов.
- ▶ ↑ фагоцитарную активность микроглии →. Это позволяет частично объяснить данные клинических исследований о том, что НПВС замедляют развитие симптомов болезни Альцгеймера.

- ▶ ↑ мутагенез — являются фактором риска аденокарциномы молочных желез, желудка и прямой кишки.
- ▶ Костное ремоделирование (апоптоз хр. тк-ни).

ЦОГ₁ — конституциональная образует ПГ, которые контролируют:

- ▶ гастрcitoпротекцию;
- ▶ почечный кровоток, клубочковую фильтрацию;
- ▶ выведение Na⁺ и воды;
- ▶ функцию тромбоцитов и эндотелия (адгезия, агрегация);
- ▶ активацию макрофагов;
- ▶ вырабатывается синовиальной оболочкой у больных РА.

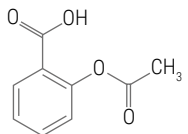
В последние годы появились сведения о том, что в ЦНС экспрессирован третий, отличный от первых двух тип ЦОГ, названный ЦОГ-3. Высказывается предположение, что она является разновидностью фермента ЦОГ-1 (Chandrasekharan NV, e.a, 2002; Swierkosz TA, e.a, 2002). Ингибирование ЦОГ-3 головного мозга сопровождается подавлением боли и снижением температуры тела при лихорадке.

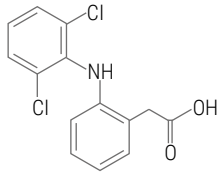
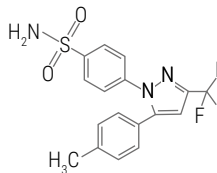
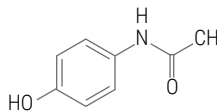
ЦОГ₃ — образует ноцицептивный нейротрасмиттер спинно-мозговой жидкости и таламуса:

- ▶ центральная гипералгезия;
- ▶ теплопродукция.

В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2 и 3 а их нежелательные реакции — ингибированием ЦОГ-1, классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы представлена в таблице. Соотношение активности НПВС в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2.

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП ПО СЕЛЕКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЦОГ-1/ЦОГ-2

Активность в плане блокирования ЦОГ1/цОГ2	Препараты (коэффициент ЦОГ1/ЦОГ2)	
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	АСК (166), Индометацин (107) Пироксикам (150–33) Ибупрофен (15)	

Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак (0,7–2,2) Флурбипрофен (1,3) Напроксен (0,6)	
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ ₁ и ЦОГ ₂	Лорноксикам (1,0)	
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Нимесулид (0,2) Мелоксикам (0,33–0,8) Набуметон, Этодолак*	
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб (0,001) Рофекоксиб (0,0001)	
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-3	Парацетамол	

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВП

(через 10–14 дней в высоких дозах!)

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты — индометацин, диклофенак, фенилбутазон — действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. На фазу альтерации НПВС практически не влияют:

- ▶ ↓ эндопероксидов (P_G_2 и $\text{P}_\text{G}_\text{H}_2$) → АО эффект;
- ▶ НПВП связываясь с SH- группами цистеина мембр. белка → ↓ вход Ca_2^+ и ↓ ПОЛ в клеточных и субклеточных мембранах);
- ▶ → стабилизация мембран:
 - » лизосомальных → ↓ выхода ферментов и ↓ повреждение клеточных структур);
 - » ТК → ↓ дегрануляцию ТК и выход из них БАВ;
 - » **блокируют рецепторы гистамина и серотонина;**

- ▶ ↓ образования макроэргов в процессах окислительного фосфорилирования и гликолиза → ↓ энергообеспечения;
- ▶ ↓ активность ферментов участвующих в синтезе гистамина, серотонина, брадикинина → ↓ хемокинов, проницаемости сосудистой ст.;
- ▶ ↓ синтеза и экспрессии молекул клеточной адгезии → ↓ локомоторной функции лейкоцитов;
- ▶ ↓ адгезии тромбоцитов и нейтрофилов → ↓ высвобождения из них провоспалительных факторов.

Ряд веществ, образующихся при повреждении тканей и воспалении, способны вызывать боль, возбуждая чувствительные нервные окончания. Данные медиаторы могут активировать сенсорный нерв напрямую (например, H^+ , АТФ, глутамат, серотонин, гистамин, брадикинин), или сенсibilизировать нервное окончание к действию других факторов (простагландины и простаглицлин, ряд цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор- α некроза опухоли и др.).

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ

(развивается через 20–40 мин. в умеренных дозах при слабых и умеренных болях, локализованных в опорно-двигательном аппарате, головные, зубные, травматические)

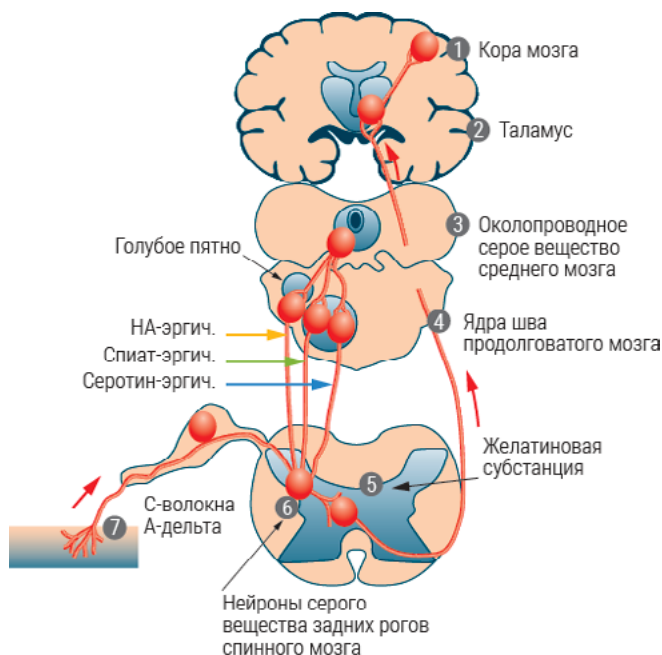
К ним не развивается толерантность, пристрастие (зависимость) и они гораздо более доступны. При боли воспалительного генеза наиболее активные НПВС не уступают по эффективности опиатным анальгетикам. При необходимости, например, при хронической упорной боли у онкологических больных НПВС могут применяться одновременно с опиатными анальгетиками, потенцируя их эффект.

Периферический компонент (№ 7 — трансдукция):

- ▶ стабилизируя мембраны → ↓ число активных р-ов;
- ▶ ↑ порог болевой чувствительности рецепторов;
- ▶ ↓ активность протеолитических ферментов, медиаторов;
- ▶ ограничение экссудации (через 5–7 сут) с последующим ↓ сдавливания болевых окончаний экссудатом.

Центральный компонент (модуляция — № 6, центральная трасмиссия № 3–5):

- ▶ уменьшение образования Pg-E2 в структурах спинного и головного мозга;
- ▶ ↓ ионные каналы и/или изменяют конфигурации G–протеина;
- ▶ ↑ 5-НТ, НА;
- ▶ ↑ освобождение эндорфинов → ↑ антиноцицептивной импульсации;
- ▶ ↑ блокаду NMDA;
- ▶ → ↑ тормозящее влияние на трансмиссию ноцицептивной импульсации;



ЖАРОПОНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ

(через 20-40 мин. в умеренных дозах)

НПВС действуют только при лихорадке. На нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от «гипотермических» средств (хлорпромазин и другие).

Периферический компонент:

- ▶ ↓ синтез фагоцитами эндогенных пирогенов (ИЛ-1,6, ФНО-α и др).

Центральный компонент

Восстанавливают чувствительность центров терморегуляции в нейронах преоптической области гипоталамуса:

- ▶ ↓ СДЦ → расширяют сосуды кожи, ↑ потоотделение → ↑ теплоотдачу.
- ▶ → равновесие центров теплопродукции и теплоотдачи.

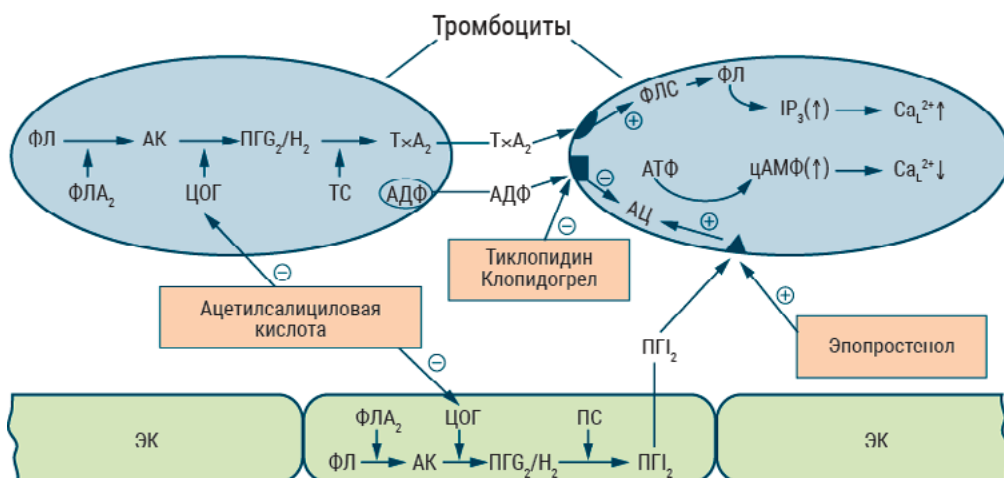
АНТИАГРЕГАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$

Ингибируя:

- ▶ ЦОГ₁ в тромбоцитах → ↓ синтез TxA_2 ;

- ЦОГ₂ ↓ синтез Pgl₂ → ↑ дисфункции эндотелия и ↓ противосвёртывающей системы крови.

Ацетилсалициловая кислота в низких дозах (100–200 мг/сут) вызывает избирательное необратимое угнетение ЦОГ-1 и синтеза тромбосана, поэтому ее эффект после однократного приема сохраняется до 48 ч. (в безъядерных тромбоцитах синтез белков-ферментов не восстанавливается). При действии индометацина и др. НПВС, эффект которого обратим, агрегационная способность тромбоцитов восстанавливается по мере снижения концентрации препарата в плазме крови.



Селективные ингибиторы ЦОГ-2 при поражении сосудов заметно подавляют синтез естественного антиагреганта простациклина в эндотелиоцитах, не влияя на синтез тромбосана. Такое нарушение равновесия в сторону преобладания эффектов тромбосана может повысить риск тромбоэмболии и артериальной гипертензии

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ ОПОСРЕДОВАННЫЙ

(через 3 мес)

Затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с АГ:

- ↓ расщепление плохо растворимых АГ;
- ↓ синтез цитокинов (ИЛ-1,6,8, ИНФ-γ, ФНО-α), РФ, комплемента и молекул адгезии.

Безрецептурные нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения

Для данных препаратов характерны следующие фармакологические свойства:

- ▶ при местном применении оказывают противовоспалительное и анальгетическое действие;
- ▶ способствуют уменьшению отека суставов и околосуставных мягких тканей;
- ▶ способствуют увеличению объема движений;
- ▶ уменьшают агрегацию тромбоцитов (улучшают местную микроциркуляцию).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Препараты этой группы могут вводиться различными путями и выпускаются в разнообразных лекарственных формах. Многие препараты применяются ректально (в свечах) или местно (в гелях и мазях). Не все НПВС можно вводить инъекционно, однако большое количество их выпускается в виде растворов для внутримышечного введения, а ряд препаратов — и для внутривенного введения (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам). Но наиболее частый и простой путь введения, обычно приемлемый для пациента — прием внутрь. Все НПВС могут применяться энтерально — в капсулах, драже или таблетках.

При пероральном приеме все препараты этой группы хорошо (до 80–90% и более) абсорбируются в верхних отделах кишечника, однако скорость всасывания и время достижения максимальной концентрации в плазме может значительно отличаться у отдельных препаратов. Практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные средства, а у новорожденных — билирубин, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии. Наиболее опасны в этом отношении салицилаты и фенилбутазон.

Большинство НПВС являются производными слабых органических кислот. Благодаря кислотным свойствам, эти препараты (и/или их метаболиты) обладают высоким сродством к белкам (связываются с белками плазмы более чем на 90%), более активно накапливаются в воспаленной ткани, в слизистой желудка и в его просвете, в печени, корковом слое почек, в крови и костном мозге, но создают низкие концентрации в ЦНС. Большинство НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов.

Метаболизируются НПВС в печени, выделяются через почки.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

Фармакологическая характеристика различных представителей группы НПВП отличается, что обуславливает их дифференцированное применение. В качестве анальгетиков-антипиретиков целесообразно применять парацетамол, ацетилсалициловую кислоту (жаропонижающее и обезболивающее действие превалирует над противовоспалительным эффектом). В качестве анальгетиков применяют диклофенак (анальгезирующее действие проявляется быстро), кеторолак, ибупрофен (анальгезирующее действие преобладает над противовоспалительным эффектом). При сильной острой боли, для купирования и предупреждения послеоперационной боли — парентеральное введение диклофенака, лорноксикама, кетопрофена, кеторолака, парацетамола. При хронической боли — диклофенак, нимесулид, напроксен, лорноксикам, индометацин, целекоксиб, мелоксикам.

- ▶ Болевые синдромы:
 - » головная, зубная боли;
 - » суставная и мышечная боли;
 - » заболевания (ревматические и неревматические);
 - » травматические повреждения опорно-двигательного аппарата;
 - » неврологические заболевания воспалительной и травматической природы (миалгии, невралгии).
- ▶ Лихорадка.
- ▶ Профилактика артериальных тромбозов и ретромбозов (АСК).
- ▶ Первичная дисменорея (индометацин).
- ▶ Ускорение закрытия артериального протока. У недоношенных новорожденных он открыт вследствие постоянного образования простагландинов. (Боталлов порок — соединяет легочный ствол плода с аортой, после рождения быстро закрывается и редуцируется в фиброзный тяж. Незаращение — врожденный порок сердца).
- ▶ Урикозурическое действие (фенилбутазон, индометацин).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Побочные эффекты НПВП тесно связаны с механизмом действия.

1. Для традиционных НПВП наиболее характерны НПВП-гастропатии, «Молчание» гастропатии, язвы с ЖК кровотечениями. Это поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с развитием диспептических явлений (тошнота, рвота, снижение аппетита), язвообразования и кровотечения вследствие применения нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков-антипиретиков.

Связано со способностью ингибировать изофермент ЦОГ-1, стимулирующего образование ПГ и защитного слоя бикарбонатов в слизистой желудка. ПГ регулируют:

- ▶ цитопротекцию: состав фосфолипидов, гликопротеинов, гликолипидов эпителиальных клеток;



- ▶ микроциркуляцию;
- ▶ карбоангидразный механизм секреции HCl и секрецию эндогенной щелочи

↓ содержания ПГ в слизистой желудка сопровождается:

- а) дезорганизацией желудочного «сурфактанта»;
- б) ↑ кислотности и переваривающей способности желудочного сока.

Наиболее выраженным ulcerогенным (повреждающим слизистую желудка) действием обладают ацетилсалициловая кислота, индометацин, пироксикам. Среди безрецептурных препаратов ulcerогенное действие наименее выражено у парацетамола, диклофенака. Практически не обладают повреждающим действием на желудок новые нестероидные противовоспалительные препараты, которые относятся к подгруппе селективных ингибиторов ЦОГ-2 — мелоксикам, целекоксиб, нимесулид.

Факторы риска развития НПВП гастропатий:

- ▶ Пожилой возраст.
- ▶ Наличие заболеваний желудка в анамнезе.
- ▶ Совместный прием глюкокортикоидов (даже в виде мазей).
- ▶ Одновременный прием двух препаратов из группы НПВП (даже при использовании разных лекарственных форм, например таблеток и мази).
- ▶ Длительная (более недели) терапия НПВП.

Пути профилактики НПВП гастропатий:

- ▶ Применение кишечнорастворимых лекарственных форм.
- ▶ Применение ректальных лекарственных форм.
- ▶ Совместное применение препаратов, защищающих слизистую желудка (сукралфат, синтетические аналоги простагландинов).
- ▶ Применение НПВП — селективных ингибиторов ЦОГ-2 — мелоксикам, целекоксиб, нимесулид (относятся к категории рецептурных препаратов).

НПВП и анальгетики-антипиретики представлены в аптеке многочисленными лекарственными формами как для системного (таблетки, капсулы, суспензии), так и для местного применения. Последнее при суставной и мышечной боли является более предпочтительным.

2. Гематологические нарушения — цитопении: агранулоцитоз (метамизол, индометацин, кислота мефенамовая), апластическая анемия, тромбоцитопения.
3. Кровотечения.
4. Сосудистые «катастрофы» → развитие инфарктов миокарда, инсультов и тромбозов периферических артерий. Для селективных ингибиторов ЦОГ-2 (рофекоксиб, эторикоксиб) более характерны кардиоваскулярные осложнения (повышается риск тромбоэмболий). Считается, что меньшее число побочных реакций наблюдается при применении препаратов, у которых влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 сбалансировано. К ним относятся диклофенак, мелоксикам, ибупрофен, напроксен.
5. Нефропатии:
 - ▶ тубуло-интерстициального нефрита ;
 - ▶ ↓ клубочковой фильтрации с задержкой жидкости → отеки, ↑ АД.
6. Поражение печени (при длительном назначении): бутадион, индометацин, сулиндак, диклофенак натрия (ортофен)
7. Психические и неврологические нарушения: заторможенность, сонливость, головная боль, депрессия
8. Идиосинкразия:
 - ▶ Ангioneвротический отек, анафилактический шок.
 - ▶ «Аспириновая астма», вариант эндогенной или смешанной бронхиальной астмы, при которой одним из факторов, способствующих сужению бронхов, являются нестероидные противовоспалительные препараты. Складывается из триады симптомов (**триада Фернана-Видаля**): полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость НПВП. **Причинами могут быть аллергические механизмы, а также торможение синтеза ПГ-Е₂, который является эндогенным бронходилататором и компенсаторным (смещение метаболизма арахидоновой кислоты) — увеличением синтеза ЛТ (лейкотриены) — медленно реагирующая субстанция анафилаксии.** При аспириновой астме используются антагонисты лейкотриеновых рецепторов: зафирлукаст (Аколат), монтелукаст (Сингуляр).

- ▶ Синдром Рея — характеризующееся быстро прогрессирующей энцефалопатией (вследствие отёка головного мозга) и развитием жировой инфильтрации печени, сопровождающейся гипераммониемией, повышением уровня АСТ, АЛТ в сыворотке крови (более чем в 3 раза) при нормальном уровне билирубина. В основе синдрома Рея лежит генерализованное повреждение митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β -окисления жирных кислот. Синдром впервые описан австралийским патологом Дугласом Райем (en:Douglas Reye) в 1963 году. Никакое лечение не может остановить развитие синдрома Рея. Ранняя диагностика и интенсивная терапия, направленная на поддержание жизненных функций, в том числе кровообращения и дыхания, жизненно важны. Соблюдать осторожность при назначении ацетилсалициловой кислоты при высокой температуре у детей до 12 лет. В этой ситуации рекомендуется заменять ацетилсалициловую кислоту парацетамолом или ибупрофеном.
- 9. Отрицательное влияние НПВП на метаболизм суставного хряща. В результате применения НПВП больные сначала отмечают облегчение состояния (уменьшение боли, отека суставов, увеличения объема движений), а затем — ухудшение функции суставов, связанное с разрушением суставного хряща под действием НПВП.
 - ▶ Подавляют способность хондроцитов секретировать ингибиторы «разрушающих» протеолитических ферментов (коллагеназы и эластазы).
 - ▶ Ферменты накапливаются, вызывая деструкцию хрящевой и костной ткани.
 - ▶ Снижается синтез протеинов, необходимых для регенерации хрящевой и костной ткани.
 - ▶ Подавляется гемоперфузия в очаге воспаления, что также нарушает процесс регенерации, особенно в головках костей.

По влиянию на синтез гликозаминогликанов (структурных элементов хряща) (Зупанец И.А., 1999)

Хондропротекторные	Беноксапрофен Тенидап Ацеклофенак
Хондронейтральные	Диклофенак Ибупрофен Пироксикам Сулиндак Мелоксикам Набуметон
Хондротоксичные	Ацетилсалициловая кислота Индометацин Фенопрофен Напроксен Нимесулид

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

- ▶ Тератогенные свойства. Аспирин нельзя назначать в 1 триместре беременности, так как препарат вызывает расщелину верхнего неба у плода, тетраду Фалло, геморрагии.
- ▶ При назначении НПВС во 2-й половине беременности возможно сужение (и даже закрытие) артериального (Боталлова) протока и нарушение гемодинамики плода.
- ▶ Опасно назначение НПВС (особенно индометацина) в предродовом периоде. Снижая уровень простагландинов, PGE_2 и PGE_2 они ослабляют сократимость матки и тормозят родовую деятельность.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Препараты, на которые влияют НПВП	НПВП	Эффекты взаимодействия	Рекомендации
Гипотензивные: b-блокаторы диуретики ингибиторы АПФ вазодилататоры	Индометацин Другие НПВП (кроме сулиндака)	Снижение гипотензивного действия возможно за счет угнетения синтеза простагландинов (задержка воды и солей) и угнетения синтеза сосудистых простагландинов.	По возможности избегать совместного назначения. При необходимости лучше отдать предпочтение сулиндаку. Может потребоваться дополнительная гипотензивная терапия.
Диуретики	Индометацин Другие НПВП (кроме сулиндака)	Снижение натрийуретического эффекта и диуретического эффекта. Может обостриться хроническая сердечная недостаточность. Увеличение риска гемодинамической почечной недостаточности.	Избегать применения НПВП у больных с сердечной недостаточностью. Контролировать клинические проявления задержки жидкости
Калийсберегающие диуретики	Все НПВП	Задержка калия и гиперкалиемиия	Избегать указанной комбинации препаратов, контроль за содержанием K^+ в организме.
Кофеин	Ацетилсалициловая кислота	Увеличение скорости и степени всасывания ацетилсалициловой кислоты, повышение риска развития побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты.	Избегать совместного применения.

Препараты, на которые влияют НПВП	НПВП	Эффекты взаимодействия	Рекомендации
Антикоагулянты	Все НПВП	Повреждение слизистой ЖКТ, угнетение агрегации тромбоцитов, приводящее к кровотечению из ЖКТ у больных, получающих антикоагулянты.	Избегать применения всех НПВП совместно с антикоагулянтами.
Гипогликемические средства	Салицилаты (высокие дозы)	Усиление гипогликемического действия.	Контроль уровня глюкозы в крови.
Триамтерен	Индометацин	Усиление нефротоксичности, в том числе и у больных с нормальной функцией почек	Совместное применение противопоказано.
Алкоголь	Все НПВП, особенно ацетилсалициловая кислота	Возрастает риск и степень выраженности ulcerогенного действия. Опасность желудочных кровотечений.	По возможности избегать совместного применения.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Все НПВП, особенно препараты ацетилсалициловой кислоты (Аспирин), с особой осторожностью следует назначать больным **бронхиальной астмой**.

Для всех НПВП, особенно для ацетилсалициловой кислоты и индометацина, характерно **ульцерогенное** (повреждающее слизистую желудка) действие. НПВП не назначают больным с пептической язвой желудка и 12-перстной кишки, геморрагическими диатезами, аспириновой бронхиальной астмой.

Все нестероидные противовоспалительные средства, особенно ацетилсалициловую кислоту, не следует сочетать с алкоголем (резко возрастает опасность ульцерогенного действия, желудочного кровотечения), а также побочных действий со стороны ЦНС и гепатотоксическое действие — особенно у парацетамола)

Все НПВП, особенно препараты ацетилсалициловой кислоты, следует принимать после еды.

Ацетилсалициловая кислота, диклофенак, индометацин, напроксен, теноксикам, кетопрофен способны **понижать агрегацию тромбоцитов** и свертываемость крови, способствовать развитию **геморрагического синдрома**.

Препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, нельзя принимать вместе с антикоагулянтами, антиагрегантами, при беременности и в период кормления грудью.

При сочетании кеторолака с препаратами чеснока, лука, гинкго билоба возрастает опасность геморрагических осложнений.

Фенилбутазон (бутадион), метамизол (анальгин), кетопрофен следует с особой осторожностью сочетать с антикоагулянтами, сульфаниламидными препаратами, пероральными сахароснижающими средствами, так как возможно повышение эффективности данных препаратов и возникновение соответствующих побочных эффектов.

При применении фенилбутаона следует ограничить потребление поваренной соли. При применении фенилбутаона следует еженедельно исследовать кровь и мочу.

НПВП, особенно индометацин, диклофенак, сургам, кетопрофен и ацетилсалициловая кислота, снижают диуретический эффект петлевых диуретиков (фуросемида, этакриновой кислоты).

Ибупрофен снижает эффект тиазидных диуретиков и антигипертензивных средств.

Кеторолак может снижать эффективность гипотензивных средств.

Кеторолак не предназначен для длительного применения.

Парацетамол при лечении остеоартроза является препаратом выбора, с которого начинается лечение и, при эффективности, может применяться длительно.

Важное свойство препаратов, содержащих парацетамол, – небольшая широта терапевтического действия (токсическая доза превышает максимальную терапевтическую всего в 2–3 раза), поэтому необходимо соблюдать назначенную дозировку.

Препараты, содержащие парацетамол, с осторожностью назначают при нарушении функции печени.

Метамизол натрия противопоказан при беременности, бронхоспастический состояниях, с осторожностью применяют у пациентов с АГ, при инфаркте миокарда, заболеваниях почек, алкоголизме.

Во время длительного применения метамизола натрия необходимо контролировать состав периферической крови, при первых признаках агранулоцитоза прекратить прием препарата.

При использовании кетопрофена, напроксена, ибупрофена, индометацина возможны головокружение, бессонница и даже галлюцинации (вследствие накопления серотониноподобных метаболитов), поэтому эти препараты не рекомендуются применять водителям и лицам других **профессий, требующих повышенного внимания**.

Во время **беременности** запрещается использовать аспирин, анальгин, индометацин, ибупрофен, напроксен, кетопрофен.

Не рекомендуется применять детям: аспирин, кеторолак, кетопрофен, индометацин, мовалис, теноксикам (до 14 лет), сургам (до 14 лет), диклофенак (до 12 лет), напроксен (до 2 лет).

Так как НПВП на 80–90 % метаболизируются в печени, при ее патологии значительно повышается опасность возникновения побочных нежелательных эффектов НПВП.

Кетопрофен не рекомендуется применять курильщикам и лицам, злоупотребляющим алкоголем, — у этого контингента больных значительно выше риск развития побочных эффектов.

Выведение нестероидных противовоспалительных средств из организма существенно увеличивается при щелочной реакции мочи — это приводит к снижению эффективности препаратов и более короткому времени их действия.

НПВП снижают выведение дигоксина и аминогликозидов, приводя к их кумуляции и развитию интоксикации этими препаратами.

Лекарственные формы с замедленным высвобождением позволяют повысить безопасность и эффективность применения НПВП.

Длительность приема НПВП без консультации врача не должна превышать 3 дня.

Мази и гели, содержащие НПВП, следует наносить только на интактные участки кожи, тщательно избегая попадания на поврежденные участки или раневую поверхность.

При применении мазей и гелей, содержащих НПВП, следует избегать их попадания на слизистую глаз и другие слизистые оболочки.

При применении мазей и гелей, содержащих НПВП, возможно возникновение явлений контактного дерматита — зуд, гиперемия, отечность кожи, появление папул, чешуек, везикул. При данных явлениях употребление мази следует немедленно прекратить.

При нанесении мазей и гелей, содержащих НПВП, на обширные участки кожи и при длительном применении возможно возникновение побочных явлений, характерных для перорального приема соответствующих препаратов.

При применении мазей и гелей, содержащих диклофенак, возможно явление фотосенсибилизации.