

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИ ФПК И ППС  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России



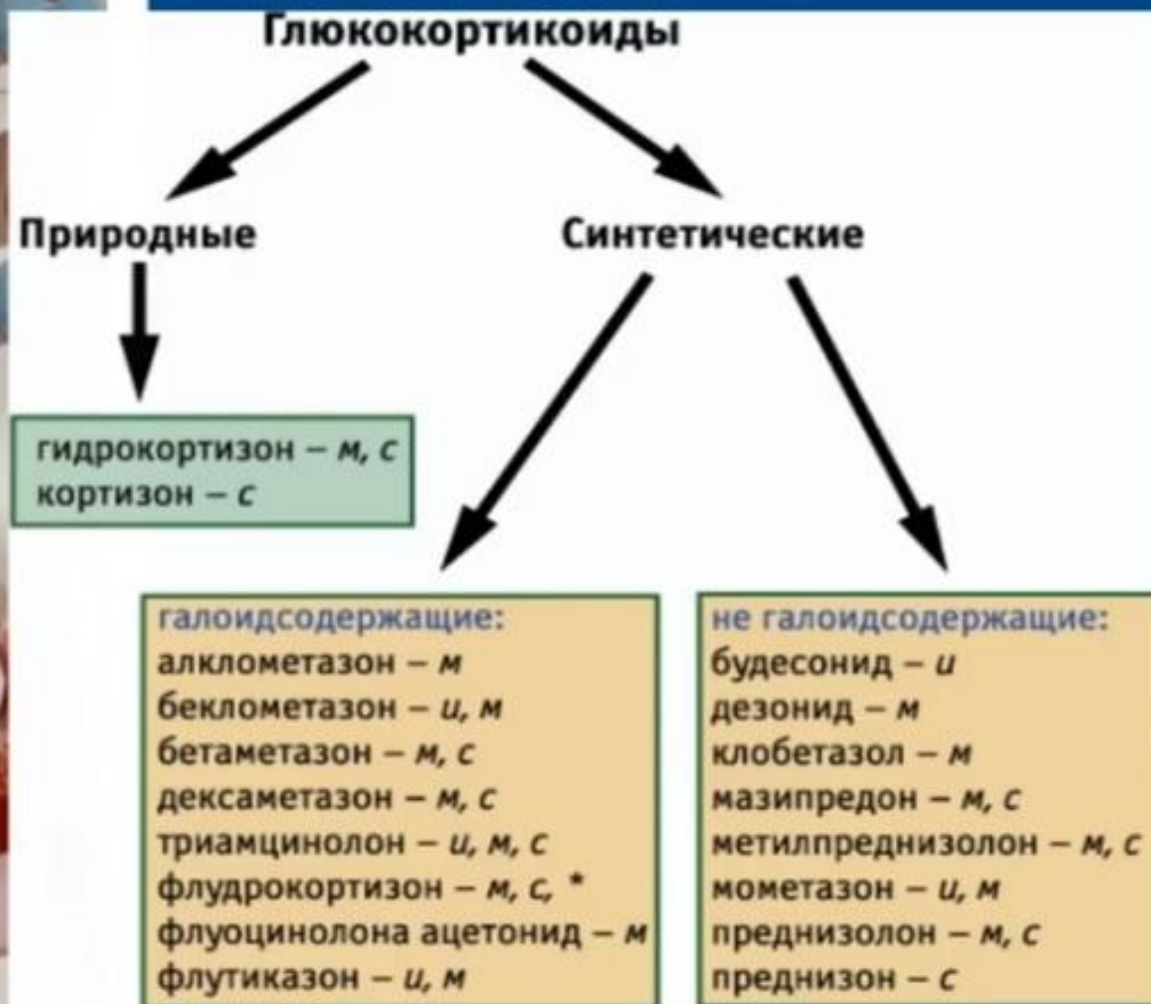
## Клиническая фармакология стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов

Ассистент кафедры,  
врач - клинический фармаколог ГБУЗ КОД № 1  
ШЕВЧЕНКО Наталья Петровна

# Основные гормоны надпочечников



# Стероидные противовоспалительные средства - это препараты гормонов глюкокортикостероидов.



**Примечание:**

*и* - для ингаляционного использования.

*м* - для местного использования.

*с* - для системного использования.

\* - с преобладанием минералокортикоидной активности.

Биогенные препараты гормонов обладают глюкокортикоидной и небольшой минералокортикоидной активностью, поэтому вызывают задержку солей и воды в организме.

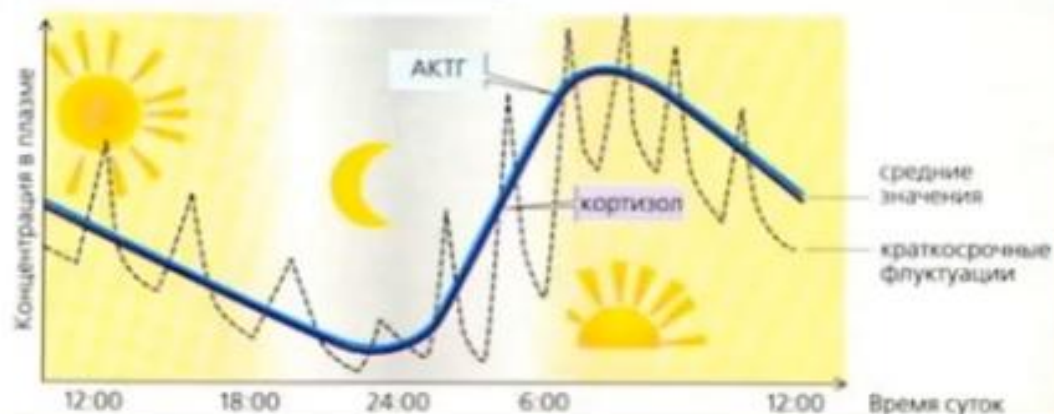
В настоящее время применяются синтетические гормональные препараты, имеющие только глюкокортикоидную активность.

## Физиология глюкокортикоидов

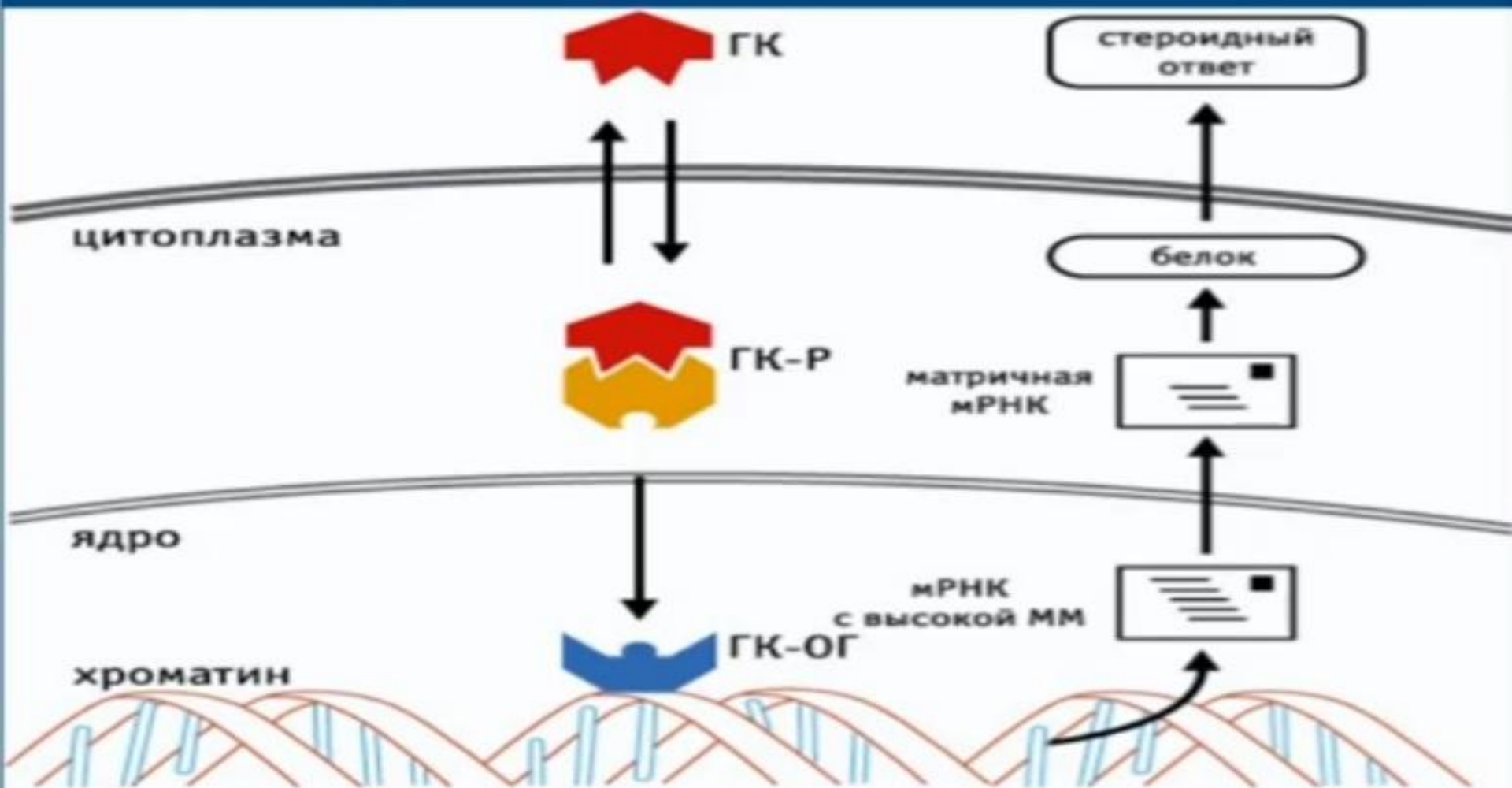


У взрослого человека в обычных условиях в сутки вырабатывается 10-30 мг гидрокортизона, при стрессе продукция его может возрастать до 250 мг. У детей суточная выработка гидрокортизона составляет около 12 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.

б. Циркадные ритмы секреции АКТГ и кортизола



## Молекулярный механизм действия кортикостероидов:



ГК — глюкокортикоиды

ГК-Р — цитозольный рецептор глюкокортикоидов

ГК-ОР — глюкокортикоид – отвечающий ген

ММ — молекулярная масса

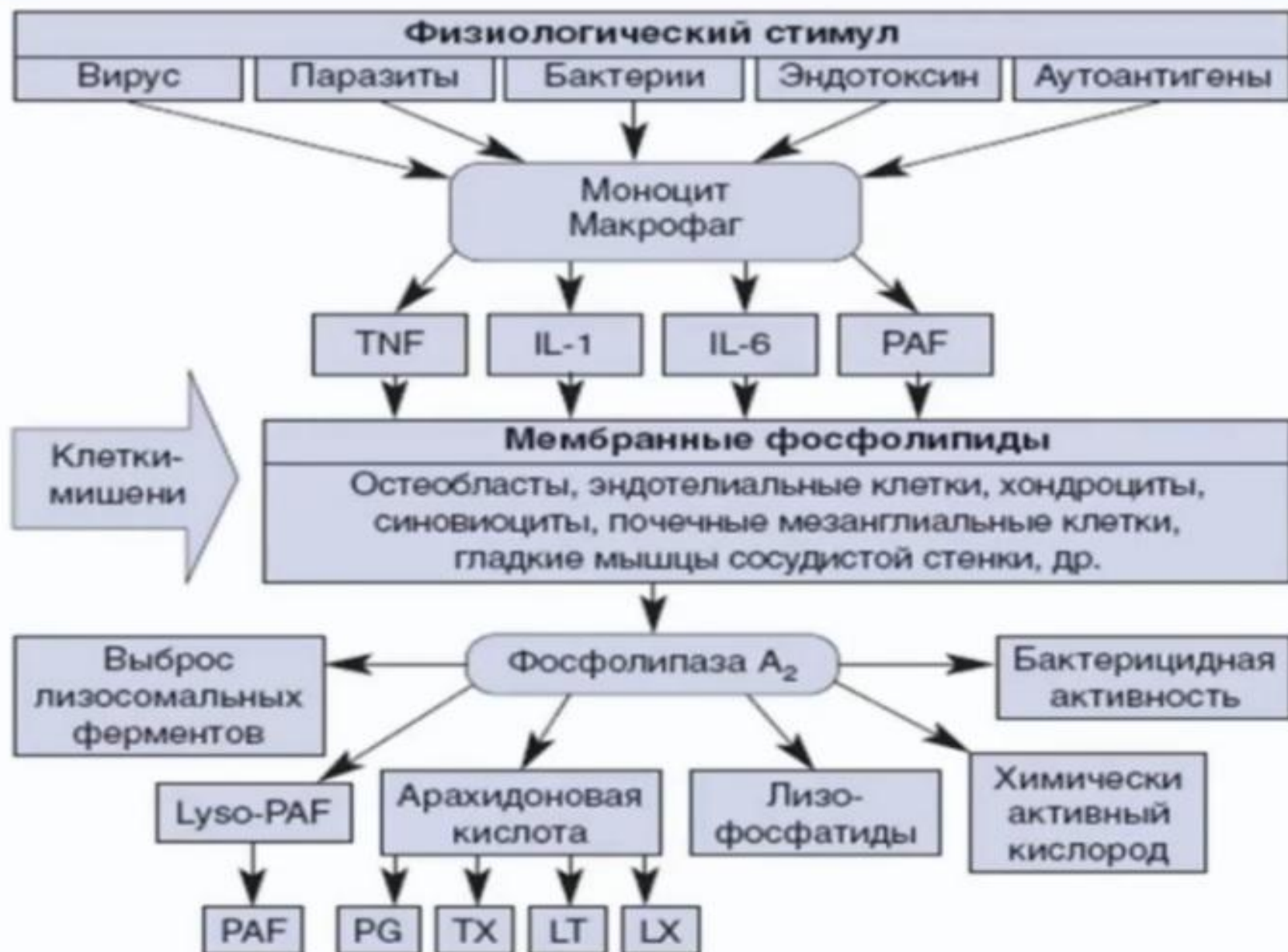


Рис. 1. Патогенез воспалительного процесса

# Противовоспалительный эффект



# Эффекты глюкокортикоидов

## *Водно-электролитный обмен*

Замедление выделения из организма натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев. Усиление выведения калия.

Эти минералокортикоидные эффекты в большей степени присущи природным глюкокортикоидам (кортизону и гидрокортизону),

в меньшей – полусинтетическим (преднизону, преднизолону, метилпреднизолону).

У фторированных препаратов

– триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона – минералокортикоидная активность отсутствует.



### **Углеводный обмен**

Стимуляция глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы, гипергликемия, глюкозурия вплоть до развития стероидного диабета.

### **Белковый обмен**

Угнетение синтеза белка, усиление процессов катаболизма, особенно в коже, в мышечной и костной тканях: похудание, мышечная слабость, атрофия кожи и мышц, стрии, кровоизлияния, замедление заживления ран. Как следствие распада белкового матрикса костей и гипокальциемии развивается *остеопороз*.

### **Жировой обмен**

Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу: в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса – липогенез.

### **Обмен кальция**

Глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию. В результате могут развиваться гипокальциемия и гиперкальциурия.

## **Сердечно-сосудистая система**

Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина-II, уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда.

Недостаточность коры надпочечников характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол, слабой реакцией на адреналин. В сочетании с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокортикоидов, эти изменения могут вести к сосудистому коллапсу.

## **Кровь**

Глюкокортикоиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению. В то же время, они стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

При интерпретации анализа крови следует учитывать, что после приема даже одной дозы глюкокортикоидов отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. Число нейтрофилов в среднем повышается на  $4000/\text{мм}^3$  ( $1700-7500/\text{мм}^3$ ). Максимум изменений в крови отмечается через 4-6 часов, восстановление исходного состояния - через 24 часа. После завершения длительного курса глюкокортикоидной терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1-4 недель.

## **Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие**

1. Угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет - основа их применения при пересадке органов и тканей.
2. Тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (в большей степени Т-хелперов, чем Т-супрессоров).
3. В-лимфоциты более устойчивы к действию глюкокортикоидов, но введение высоких доз метилпреднизолона ведет к снижению концентрации иммуноглобулинов, но у больных с иммунодефицитом снижают супрессорную активность лимфоцитов, восстанавливая тем самым уровень иммуноглобулинов.
4. Препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.
5. Подавляют выработку так называемых "провоспалительных" цитокинов (интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухолей), которые участвуют в механизмах иммунного ответа, влияя, в частности, на Т-клеточное распознавание антигенов. Этим цитокинам отводят большую роль в патогенезе ревматических заболеваний, бактериального менингита.

## **Эндокринная система**

- Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленное механизмом отрицательной обратной связи. Более выражено при длительном применении глюкокортикоидов и/или использовании препаратов, обладающих продолжительным действием.
- Угнетает секрецию ТТГ и ФСГ.
- Вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является результатом прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза - фактор развития глюкокортикоидного остеопороза.
- Глюкокортикоиды - контринсулярные гормоны.

# Фармакокинетика

## **Всасывание**

При приеме внутрь глюкокортикоиды всасываются быстро и практически полностью в верхних отделах тощей кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5-1,5 часа. Биодоступность высокая. Пища несколько замедляет скорость их всасывания, но не уменьшает его степень.

Инъекционные формы глюкокортикоидов - сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты водорастворимы и при парентеральном введении обладают быстрым и относительно кратковременным действием. В неотложных ситуациях они являются препаратами выбора и вводятся внутривенно. При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1-2 часа.

Ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, не растворимые в воде. Их действие развивается медленно (часы) и продолжается длительно (недели). Их вводят в суставы, суставные сумки и т. д.

При внутримышечном введении водонерастворимые эфиры медленно всасываются с началом действия через 24-48 часов, максимумом - через 4-8 дней и продолжительностью действия до 4 недель. Нельзя вводить их внутривенно.

## Распределение, метаболизм, экскреция

В плазме глюкокортикоиды связаны с белками - транскортином и альбумином: природные глюкокортикоиды на 90%, полусинтетические— на 40-60%, что обеспечивает более высокую концентрацию в тканях полусинтетических глюкокортикоидов и их более высокую активность.

**Метаболизируются** микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют менее длительный период полувыведения. Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты - гидрокортизон и преднизолон, соответственно.

Фторированные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2-3 раза больший период полувыведения.

**Экскреция** метаболитов осуществляется почками. При почечной недостаточности коррекция дозы не производится.

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

**Костно-мышечная система:**

- миопатия
- остеопороз
- патологические переломы
- компрессионные переломы позвонков
- асептический некроз головки бедренной кости

**Кожа:**

- кровоизлияния
- угри
- стрии
- истончение кожи
- атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу)

**Регенерация:**

- нарушение заживления ран

**Центральная нервная система:**

- неустойчивое настроение
- психоз
- синдром псевдо опухоли мозга

**Глаза:**

- глаукома
- задняя субкапсулярная катаракта
- экзофтальм

**Метаболические:**

- гипергликемия
- гиперлипидемия

**Желудочно-кишечный тракт:**

- стероидные язвы желудка и кишечника
- кровотечения, перфорации
- эзофагит
- диспепсия
- панкреатит

**Эндокринная система:**

- задержка полового созревания
- угнетение ГГНС\*
- замедление роста у детей
- нарушение менструального цикла (вторичная аменорея)
- стероидный диабет, манифестация латентного диабета

**Сердечно-сосудистая система:**

- гипертензия

**Водно-электролитный обмен:**

- задержка натрия и воды
- гипокалиемия
- отеки
- гиперосмолярная кома

**Иммунитет:**

- "смазывание" клинической картины инфекций
- активизация туберкулеза и иных инфекций

- повышение аппетита
- кушингоидный синдром
- отрицательный азотистый баланс



# НПР ГК

## Методы контроля нежелательных реакций

1. Наблюдение за динамикой массы тела.
2. Контроль артериального давления.
3. Исследование сахара крови и мочи.
4. Контроль электролитного состава плазмы. Для профилактики гипокалиемии, назначают препараты калия.
5. Контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта. Для предупреждения язвообразования назначают ИПП.
6. Контроль за состоянием костно-мышечной системы. Длительный прием глюкокортикоидов в дозе  $\geq 7,5$  мг/день по преднизолону ведет к развитию остеопороза длинных трубчатых костей. Наиболее выраженные изменения отмечаются в первые 6 месяцев. Особую настороженность следует проявлять в отношении наиболее опасного осложнения - асептического некроза костей. При появлении любых "новых" болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать асептический некроз кости.
7. Офтальмологическое обследование. Измерение внутриглазного давления и исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты.
8. Контроль за развитием инфекционных осложнений.

# ВТОРИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

## Факторы риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

**Доза.** При приеме ГК в физиологических дозах (у взрослого 2,5-5 мг/сутки преднизолона или 10-30 мг/сутки гидрокортизона) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит. Если используются более высокие дозы – через 2 недели отмечается функциональное угнетение коры надпочечников, а в дальнейшем развивается ее атрофия. Полное восстановление функции коры надпочечников при курсе глюкокортикоидов 2-3 недели происходит через 6-12 месяцев.

**Длительность курса.** При курсе ГК до 10 дней (в дозе не более 40 мг преднизолона в сутки) нет опасности угнетения ГГНС, при приеме ГК несколько недель может возникнуть атрофия коры надпочечников.

**Время приема.** Необходимо учитывать циркадный ритм выработки ГК, опаснее давать 5 мг преднизолона вечером, чем 20 мг утром.

**Вид препарата.** Угнетение ГГНС отмечается при приеме фторированных пролонгированных ГК – триамцинолона, дексаметазона, бетаметазона.

## Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности

1. За исключением неотложных состояний и специальных показаний применять ГК в соответствии с циркадным ритмом.
2. Максимально широко использовать альтернирующую терапию.
3. При курсе лечения более 10 дней отмену ГК производить с постепенным снижением их дозы. При курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5-5 мг преднизолона (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3-5 дней. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу более медленно – на 2,5 мг каждые 1-3 недели. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы менее 10 мг (преднизолона).
4. После отмены ГК, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию ГК.

# ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ГК

## Заместительная терапия

Надпочечниковая недостаточность любой этиологии - *физиологические дозы* ГК могут применяться в течение всей жизни.

Кортизон или гидрокортизон вводятся с учетом циркадного ритма – 2/3 дозы утром и 1/3 вечером, другие ГК - один раз в день утром.

## Супрессивная терапия

Применение ГК при адреногенитальном синдроме в *фармакологических дозах* ведет к подавлению секреции адренокортикотропного гормона и последующему снижению гиперсекреции андрогенов корой надпочечников. В этом случае только 1/3 суточной дозы кортизона или гидрокортизона дается утром, а 2/3 дозы вечером. Другим вариантом является назначение ГК равными дозами 3 раза в день.

## Фармакодинамическая терапия

в *фармакологических дозах* на системную и местную. При системной терапии следует учитывать два принципиальных положения:

ГК назначают в расчете на их противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносупрессивное, противошоковое и противорвотное действие;

при большинстве заболеваний ГК вызывают симптоматическое улучшение и не влияют на первопричину заболевания, терапия не является этиотропной.

## Дозирование ГКС.

Сравнительная активность глюкокортикоидов по отношению к гидрокортизону:

Кортизон – 0,8

Гидрокортизон – 1

Преднизолон - 4

Метилпреднизолон – 5

Бетаметазон – 25

Дексаметазон – 25

Беклометазон - 50

# Показания

- Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности
- Заболевания опорно-двигательного аппарата в т.ч. ревматические
- Системные заболевания соединительной ткани
- Кожные заболевания (аутоиммунные и аллергические)
- Заболевания органов дыхания (БА: астматический статус, тяжелый бронхоспазм)
- Гематологические заболевания (ИТП, гемолитическая и гипопластическая анемии)
- Гематобласты в качестве паллиативной помощи
- Заболевания ЖКТ (для выведения пациентов из критического состояния)
- Заболевания нервной системы (обострение рассеянного склероза, отек головного мозга, обусловленного опухолью)
- Трансплантация органов

# **абсолютные** **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к препарату

Системная грибковая инфекция

Повреждения головного мозга вследствие ЧМТ

Период грудного вскармливания.

**относительные  
противопоказания**

## **С осторожностью!**

Системные паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы.

Заболевания ЖКТ: ЯБЖ и ДПК, эзофагит, гастрит, недавно созданный анастомоз кишечника, язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулит.

Печеночная недостаточность

Гипоальбуминемия

Заболевания ССС: недавно перенесенный ИМ, ХСН, АГ

Эндокринные заболевания: СД, тиреотоксикоз, гипотиреоз, ожирение III-IV степени

Почечная недостаточность, нефроуролитиаз

Системный остеопороз

О.психоз, судорожный синдром

Глаукома, герпес глаз

Беременность

У детей в период роста только по абсолютным показаниям

Тромбоэмболические осложнения или угроза их развития



**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** представляют собой класс фармакологических агентов, терапевтическая активность которых связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления.

**НПВП** является одними из наиболее часто применяемых в клинической практике лекарственных средств. 30.000.000 человек ежедневно принимают НПВС, при этом 40% из них старше 60 лет.

9% выписываемых ЛС – это НПВС

20% стационарных больных получают НПВС

25% всех НЛР – следствие приема НПВС



В России зарегистрировано 20 препаратов из группы  
НПВС по МНН (2018 г.)  
8 из них входит в ПЖНВЛП 2019

1. Диклофенак
2. Кеторолак
3. Лорноксикам
4. Декскетопрофен
5. Ибупрофен
6. Кетопрофен
7. Ацетилсалициловая кислота
8. Парацетамол

Продажи различных НПВП в аптечной сети (2011 год)\*

Ибупрофен=кеторолак > диклофенак > нимесулид > мелоксикам  
> кетопрофен > индометацин

Госпитальные закупки НПВП (инъекционные формы)\*

Кеторолак > диклофенак > кетопрофен > мелоксикам

\*Центр маркетинговых исследований «Фарм Эксперт»

# НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

## КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС

### 1. ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

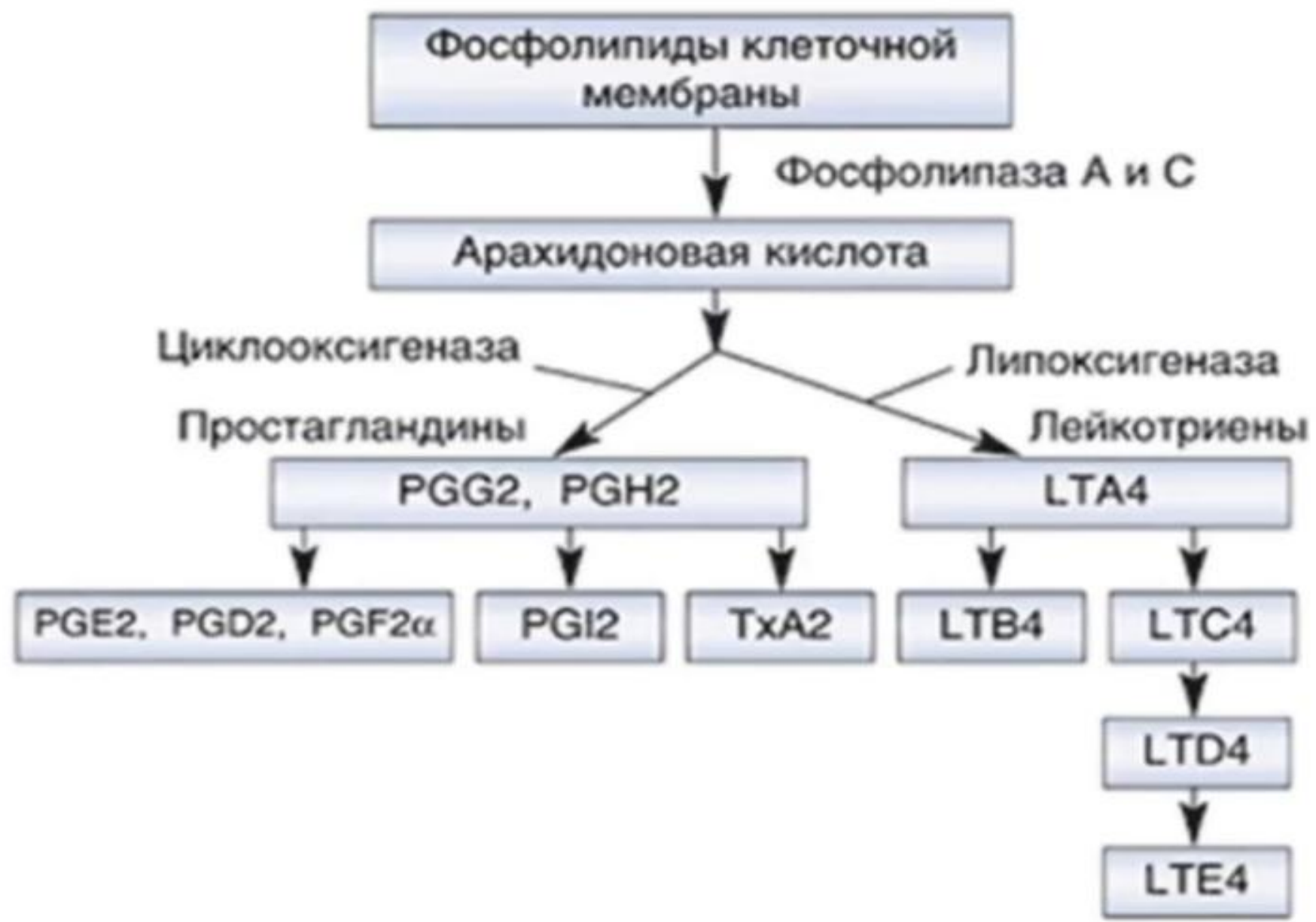
#### 1) Производные кислот

- салицилаты [кислота ацетилсалициловая, салициламид]
- фенаматы [мефенамовая кислота, нифлумовая кислота]
- ариацетаты [диклофенак натрия, фентиазак]
- гетероарилацетаты [кеторолак, толметин]
- индол/инденацетаты [индометацин, сулиндак]
- арилпропионаты [ибупрофен, напроксен]
- пирозолидиндионы [фенилбутазон, азапропазон]
- оксикамы [пироксикам, мелоксикам]

#### 2) Некислотные производные

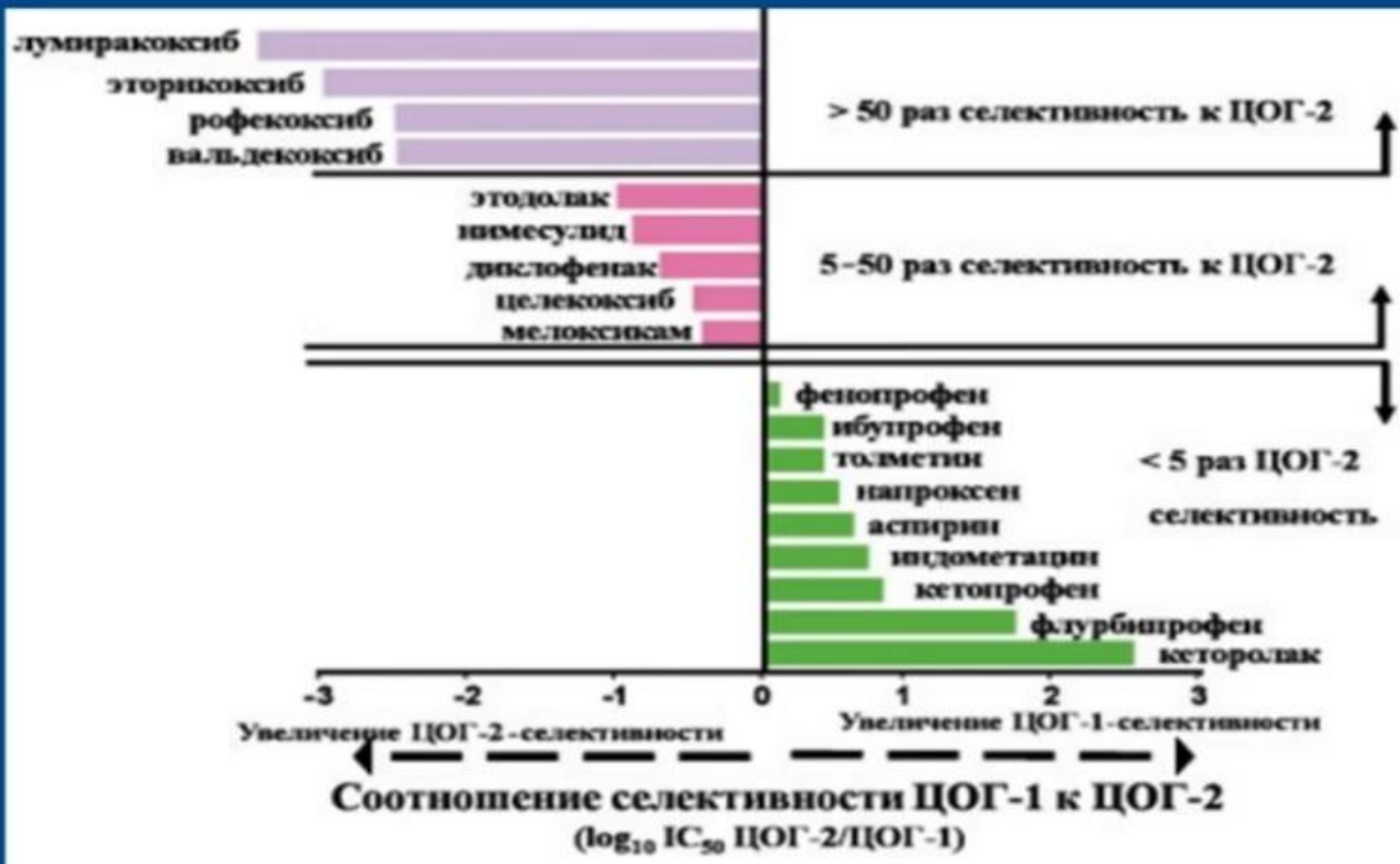
- пиразолоны [метамизол, пропифеназон]
- парааминофенолы [фенацетин, ацетаминофенол (парацетамол)]
- разной химической структуры [триамид, набуметон, нимесулид, коксибы]

#### 3) Комбинированные препараты [артротек (диклофенак+мизопропрост); амбене (фенилбутазон+дексаметазон); аспифат (аспирин+сукральфат)]





**Рис.3. Различия фармакодинамики противовоспалительных препаратов**



# Основные эффекты НПВС

- ★ Противовоспалительный
- ★ Анальгезирующий
- ★ Жаропонижающий
- ★ Антиагрегационный
- ★ Иммуносупрессивный
- ★ Десенсибилизирующий
- ★ Ослабление сокращений гладкой мускулатуры беременной и небеременной матки
- ★ Сокращение гладкой мускулатуры открытого артериального протока

## **Торможение энергопродукции в очаге воспаления**

**Биохимические реакции, лежащие в основе  
воспаления – высоко энергозатратны:**

**синтез медиаторов воспаления**

**хемотаксис**

**фагоцитоз**

**пролиферация соединительной ткани**

**НПВС нарушают синтез АТФ (подавляю  
гликолиз и аэробное окисление, разобщают ОФ)**



## **Влияние НПВС на процессы пролиферации**

**НПВС тормозят формирование соединительной ткани (синтез коллагена):**

- 1. Снижают активность фибробластов**
- 2. Нарушают энергообеспечение пролиферативных процессов**

**Наибольшим антипролиферативным эффектом обладают индометацин, диклофенак натрия, ацеклофенак, пироксикам, лорноксикам, мелоксикам**

# Классификация НПВС

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- ✓ **салицилаты:**
  - ацетилсалициловая кислота
  - дифлунизал
- ✓ **пиразолидины:**
  - фенилбутазон
  - оксифенбутазон
- ✓ **производные индолуксусной кислоты:**
  - индометацин
  - сулиндак
  - этодолак
- ✓ **производные фенилуксусной кислоты:**
  - диклофенак
- ✓ **оксикамы:**
  - пироксикам
  - мелоксикам
- ✓ **производные пропионовой кислоты:**
  - ибупрофен
  - кетопрофен

## Сравнительная характеристика НПВП по противовоспалительной активности

Диклофенак > кетопрофен =  
ибупрофен = нимесулид =  
мелоксикам = лорноксикам >  
АСК.

Нет противовоспалительной  
активности у парацетамола и  
метамизола!

# Основные эффекты НПВС

- ★ Противовоспалительный
- ★ Анальгезирующий
- ★ Жаропонижающий
- ★ Антиагрегационный
- ★ Иммуносупрессивный
- ★ Десенсибилизирующий
- ★ Ослабление сокращений гладкой мускулатуры беременной и небеременной матки
- ★ Сокращение гладкой мускулатуры открытого артериального протока

## **Механизм обезболивающего действия**

- **Снижают гипералгезию в результате:**  
блокады синтеза ПГ и простаглицлина, которые потенцируют раздражающ. дей-е ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , гистамина, серотонина, брадикинина и нейрокининов на болевые рецепторы.

**Уменьшения отека и механического раздражения болевых рецепторов в замкнутых полостях**

## **Механизм обезболивающего действия (продолжение)**

- Уменьшают поток болевых импульсов из зоны воспаления в ЦНС**
- Ингибируют ЦОГ-2 и синтез ПГЕ в ЦНС, где он участвует в проведении и восприятии боли.**
- Повышают высвобождение эндорфинов и усиливают блокаду NMDA рецепторов глутаминовой кислоты**

## Механизм формирования лихорадки

- В очаге воспаления в избытке образуются **индукторы ЦОГ-2** (ИЛ-1,6, ФНО- $\alpha$ , интерфероны  $\alpha$  и  $\gamma$  и др. пирогены)
- **Индукция ЦОГ-2** в преоптической области гипоталамуса сопровождается увеличением синтеза **ПГЕ<sub>2</sub>**
- В тепловом центре гипоталамуса **ПГЕ<sub>2</sub>** увеличивает содержание ц АМФ, что сопровождается стимуляцией функции центра теплопродукции

# **Жаропонижающее действие НПВС**

- В очаге воспаления блокируют ЦОГ-2**
- Угнетают синтез ПГЕ<sub>2</sub> - его содержание в тепловом центре гипоталамуса снижается**
- Восстанавливают равновесие между функциональными центрами теплопродукции и теплоотдачи в гипоталамусе**
- НПВС расширяют сосуды кожи и увеличивают теплоотдачу**



# Классификация НПВС

## НПВС со слабой противовоспалительной активностью

("ненаркотические анальгетики" или "анальгетики-антипиретики")

- ✓ **пиразолоны:**
  - метамизол
  - аминофеназон

---
- ✓ **производные парааминофенола:**
  - фенацетин
  - парацетамол

---
- ✓ **производные гетероарилуксусной кислоты:**
  - кеторолак

---

# Анальгетический потенциал кеторолака

Автор, год	n	Препарат сравнения	Кеторолак	Показания
T.H.Rainer и соавт. 2000	148	Морфин 5-15 мг	в/в 10-30 мг	Острая травма
D.J.Dula и соавт. 2001	30	Меперидин 100 мг	в/в 60 мг	Желчная колика
S.O.Henderson и соавт. 2002	324	Меперидин 100 мг	в/в 60 мг	Послеоперационная аналгезия
G.D.Innes и соавт. 1998	123	Кодеин+ парацетамол	10 мг 4-6 р/сутки внутрь	Люмбаго
J.Calmel и соавт. 1993	236	0,25% бупивокаин	60 мг в/в	Артроскопические менискэктомии

# Метамизол натрия – Анальгин: миелотоксические реакции вплоть до фатального агранулоцитоза 1:20000

## Страны (68), где метамизол запрещен:

Германия (1986)	Израиль
Австралия (1965)	Бельгия
США (FDA)	Нидерланды
Канада	Швеция
Великобритания	Колумбия
Италия	Норвегия
Дания	Зимбабве
ОАЭ	Армения
Судан	Молдова
Египет	Литва

В России ФК принял решение о запрещении безрецептурного отпуска Анальгина для применения в возрасте до 15 лет.

# Антиагрегационное действие

При применении НПВП в качестве антиагрегантов следует учитывать, что различные препараты могут неодинаково влиять на агрегацию из-за различий в характере ингибирования ЦОГ. По механизму взаимодействия с ЦОГ выделяют 3 группы НПВП:

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

## Ацетилсалициловая кислота

Под влиянием аспирина нарушается синтез тромбоцитами мощного вазоконстриктора и проагреганта ТХА2 и простаглицлина - фермент сосуистой стенки. Синтез ТХА2 подавляется в большей степени, чем простаглицлина, особенно при использовании в небольших дозах. В результате преобладает антиагрегационный эффект, который может сохраняться несколько дней из-за необратимости ингибирующего действия аспирина на ЦОГ тромбоцитов. Восполнение происходит только в процессе образования новых популяций тромбоцитов из костного мозга (продолжительность жизни тромбоцита 7 дней). Вместе с тем ЦОГ стенки сосудов восстанавливает свою активность в течение нескольких часов. Поэтому длительность снижения содержания ТХА2 больше, чем простаглицлина. Необходимо подчеркнуть, что лишь малые дозы АСК (50мг - 150 мг в сутки) "тонко", но отчетливо нарушают паритет эффектов ТХ А2 и простаглицлина. Высокие дозы АСК "грубо" и неселективно угнетают синтез как ТХА2, так и простаглицлина.

## Ослабление сокращений гладкой мускулатуры беременной и небеременной матки

ПГЕ2 и ПГФ2а являются мощными стимуляторами сократительной деятельности миометрия. Поэтому ингибиторы простагландинсинтетазы используют для сохранения беременности или лечения дисменореи. НПВП понижают содержание простагландинов в менструальной крови и купируют дисменорею.

# Связь между воспалением и раком

Развитию некоторых злокачественных новообразований часто предшествует хроническое воспаление (язвенный колит, гастрит, хронический обструктивный бронхит)

Канцерогенные факторы, вызывающие опухолевую трансформацию, могут способствовать продукции медиаторов воспаления (н-р: при раке молочной железы)\*

Имеются данные, что воспаление, возникающее в результате оперативного удаления первичной опухоли, увеличивает риск развития метастазов и рецидивов в раннем послеоперационном периоде\*\*

\*Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008 Jul 24; 454 (7203): 436–44. doi: 10.1038/nature07205.

\*\*Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J., Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Sukhatme V., Valdyia J.S. Reduction of Breast Cancer Relapses with Perioperative Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: New Findings and a Review. Curr Med Chem. 2013

## Влияние НПВС на опухоль

Рак мочевого пузыря, рак легкого, рак предстательной железы, рак яичника, ЗНО толстого кишечника (риск возникновения снижался на 25-28%), рак молочной железы (в п/операционном периоде снижался риск метастазирования)

Ацетилсалициловая кислота, кеторолак, диклофенак, целекоксиб



# НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛИ

Препарат	Разовая доза (мг)	Суточная доза (мг)	Интервал приема, часы	Селективность в отношении ингибиции ЦОГ-2
Ибупрофен	100, 200, 400	1200 (до 2400)	4 - 6	не селективный
Диклофенак	25, 75, 100	150	8	не селективный
Кетопрофен	50, 100, 150	300	6 - 8	не селективный
Лорноксикам	4, 8, 16	16	8 - 12	не селективный
<del>Целекоксиб</del>	<del>100, 200</del>	<del>400</del>	<del>12 - 24</del>	<del>высокоселективный</del>
<del>Эторикоксиб</del>	<del>60, 90, 120</del>	<del>60 - 120</del>	<del>24</del>	<del>высокоселективный</del>
<del>Нимесулид</del>	<del>50, 100</del>	<del>200</del>	<del>12</del>	<del>умеренно селективный</del>
<del>Мелоксикам</del>	<del>7, 5, 15</del>	<del>15</del>	<del>24</del>	<del>умеренно селективный</del>

## ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВП

НПВП хорошо всасываются в ЖКТ.

Максимальной концентрации в крови при приеме внутрь – 2 ч.

НПВП связываются с альбуминами плазмы более чем на 98%, вытесняя при этом другие лекарственные средства, а у новорожденных - билирубин, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии.

Клиническое значение этого свойства НПВП заключается в том, что развитие гипоальбуминемии, печёночной или почечной недостаточности диктует необходимость назначения меньших доз препаратов.

Препараты хорошо проникают в разные ткани и жидкости организма, причем особенно интенсивно это происходит при ацидозе, наблюдаемом в условиях гипертермии, обезвоживания

НПВП в несколько раз медленнее накапливаются в полости сустава

и в концентрациях меньших, чем в крови. В то же время

элиминация лекарств из суставов происходит гораздо медленнее.

Экскреция большинства препаратов осуществляется на 90% почками главным образом за счет канальцевой секреции, поэтому при длительном использовании этих препаратов (кроме сулиндака) возможно повреждение эпителия, возникновение тубулоинтерстициального нефрита.

## КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП (по продолжительности действия)

<b>Короткого действия (<math>T_{1/2} = 2-8</math> часов)</b>	<b>Средней продолжительности действия (<math>T_{1/2} = 10-20</math> часов)</b>	<b>Длительного действия (<math>T_{1/2} = 24</math> и более)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- ибупрофен;</li><li>- кетопрофен;</li><li>- индометацин;</li><li>- фенпрофен;</li><li>- диклофенак;</li><li>- фенаматы.</li><li>- толметин;</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- напроксен;</li><li>- сулиндак;</li><li>- дифлюнизал.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- оксикамы;</li><li>- фенилбутазон.</li> <li>- коксибы.</li></ul>

**Безопасность**

Частота развития побочных эффектов при применении НПВП (Каратеев А. Е. с соавт., 2009)

Побочный эффект	Частота развития, %	Комментарии
Желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии, гастралгии	10–40	Наиболее частая причина прерывания лечения в первые месяцы терапии. Примерно у 50% больных с желудочными кровотечениями субъективные жалобы отсутствуют
Поражение слизистой оболочки ЖКТ: геморрагии, эрозии, язвы	15–30	
Осложнения: прободение, перфорация, кровотечение	0,5–3	
Поражение тонкой и толстой кишки	1–5	Возможная причина анемии
Поражение печени: бессимптомное повышение печеночных ферментов	1–5	Описано для всех НПВП, однако чаще возникает на фоне сулиндака, диклофенака, ибупрофена
клинически выраженная патология	0,01	
Поражение пищевода	1–3	
Почечные: бессимптомное снижение клубочковой фильтрации	1–5	Характерно для всех НПВП, включая селективные
сосочковый некроз	< 1	
интерстициальный нефрит	< 1	
Сердечно-сосудистые: риск тромбозов, декомпенсация сердечной недостаточности, повышение АД	1–5	Характерно для всех НПВП
Неврологические: головные боли	1–5	Наиболее часто возникают при приеме индометацина
асептический менингит	< 1	Характерно для ибупрофена, кетопрофена, напроксена
Кожные: зуд, кожная сыпь	< 1	
Гематологические: агранулоцитоз	< 1	Наиболее часто возникает при приеме метамизола и фенилбутазона, очень редко — индометацина
Гиперчувствительность	< 1	Бронхиальная астма, крапивница, пневмонит (наиболее часто развиваются при использовании ацетилсалициловой кислоты)
Другие: ототоксичность	< 1	Наиболее часто при приеме ацетилсалициловой кислоты
бесплодие у женщин	< 1	Наиболее часто при приеме фенилбутазона
стоматит	< 1	
сиалоденит	< 1	
кардит	< 1	
васкулит	< 1	
панкреатит	< 1	
сульфонамидная аллергия	< 1	При приеме целекоксиба и, возможно, нимесулида
бронхоспазм	< 1	При приеме селективных — реже
острая задержка мочи	?	2-кратное увеличение риска у мужчин

# Побочные эффекты НПВС

## Нарушения со стороны ЖКТ:

- **Симптоматические (диспепсия):** тошнота, рвота, диарея, запоры, боли в эпигастральной области
- **НПВП-гастропатия:** субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы желудка, реже - ДПК, выявляемые при эндоскопическом исследовании, и желудочно-кишечные кровотечения
- **Энтеропатия и воспаление кишечника**

## НПВП-гастропатии

- ★ язвенная болезнь продолжительно леченных НПВС - от 16 до 30%,
- ★ эрозии в слизистой оболочке верхнего отдела пищеварительного тракта или подслизистых петехий - у около 70% больных,
- ★ наиболее характерным с клинической точки зрения симптомом гастропатии, после применения НПВС, является специфическая локализация изменений в области антрума, а также безболезненное ее течение.

# Побочное действие НПВС

**Ульцерогенное действие обусловлено 2-мя механизмами**

- 1. Местным повреждением клеток слизистой желудка в результате накопления в нейтральной среде цитоплазмы НПВС**
- 2. Системным истощением цитопротекторных ПГ**





**Местное повреждение клеток слизистой желудка в результате накопления в цитоплазме НПВС**

- Нарушают состав фосфолипидов, гликопротеинов, гликолипидов эпителиальных клеток (дезорганизация желудочного сурфактанта)**
- Разобщают окислительное фосфорилирование**
- Стимулируют карбоангидразный механизм секреции HCL (индометацин)**

## **Системное истощение цитопротекторных ПГ**

- **Ингибирование ЦОГ-1 с последующим снижением синтеза ПГ и простаглицина**
- **Снижение содержания ПГ в слизистой желудка сопровождается:**
  - а) повышением кислотности и переваривающей способности желудочного сока**
  - б) снижением энергопродукции и дефицитом цАМФ в эпителиальных клетках**

## **Системное истощение цитопротекторных ПГ (продолжение)**

- снижение кровотока и регенераторного потенциала тканей**
- снижение секреции бикарбонатов и гликозаминогликанов слизи**
- Повышение содержания лейкотриена В<sub>4</sub> , вызывающего лейкоцитарную инфильтрацию**

# Частота НПВП-гастропатий

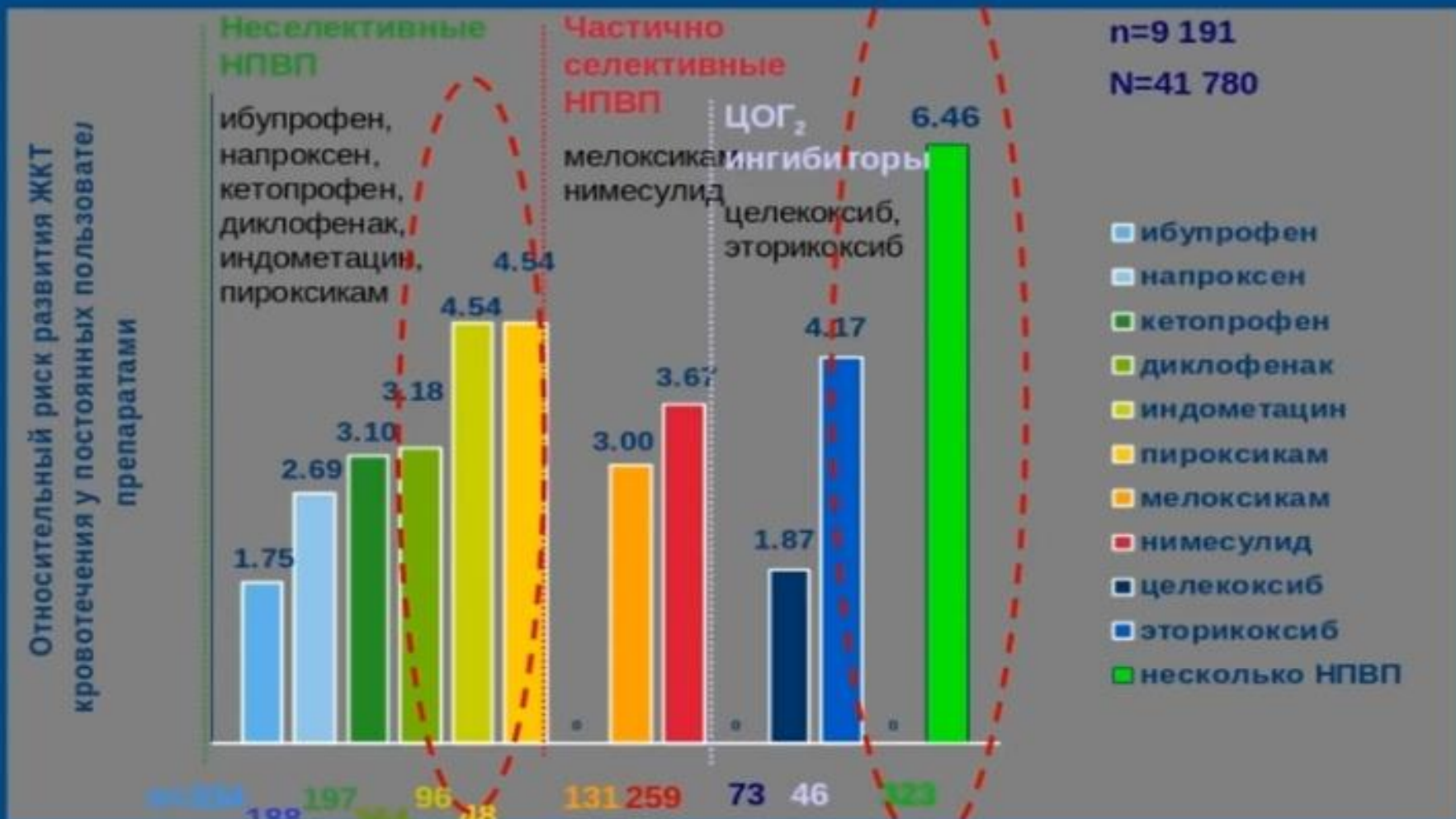


к 5-му дню приема НПВП у каждого пятого пациента развиваются эрозии и язвы...



... частота возникновения которых возрастает при использовании НПВП более 5 месяцев

# Относительный риск развития желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, использующих НПВП



## Относительный риск серьезных ЖК-осложнений на фоне приема НПВП.

Препарат	Относительный риск
Без НПВС	1
Ибупрофен	2,1
Диклофенак	2,7
Кетопрофен	3,2
Нимесулид	4,4
Индометацин	5,5
Кеторалак	24,7 !!!

*L.A. Garcia Rodriguez, 1998*

# Профилактика НПВП-гастропатий

**Всем пациентам с факторами риска:**

- Возраст старше 65 лет
- Наличие язвенных осложнений в анамнезе
- Прием лекарственных препаратов, увеличивающих риск осложнений (ГКС, антикоагулянты)
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний

**Проводить профилактику ингибиторами протонной помпы**

**1 раз в сутки до завтрака**

**(уровень доказательства А):**

- Лансопразол 30 мг
- Омепразол 20 мг
- Пантопразол 40 мг
- Рабипразол 20 мг
- Эзомепразол 40 мг

# Гепатотоксичность НПВС

- **иммуноаллергические гепатиты** - характерно развитие в начале приёма (производные пиразолона) и отсутствие связи между дозой и тяжестью клинической симптоматики;
- **токсические гепатиты** - на фоне длительного приема (несколько месяцев) и, как правило с желтухой (фенилбутазона, сулиндака и диклофенака натрия)