



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



Клиническая фармакология стeroидных и нестероидных противовоспалительных препаратов

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

Основные гормоны надпочечников



Стероидные противовоспалительные средства - это препараты гормонов глюкокортикоидов.



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.

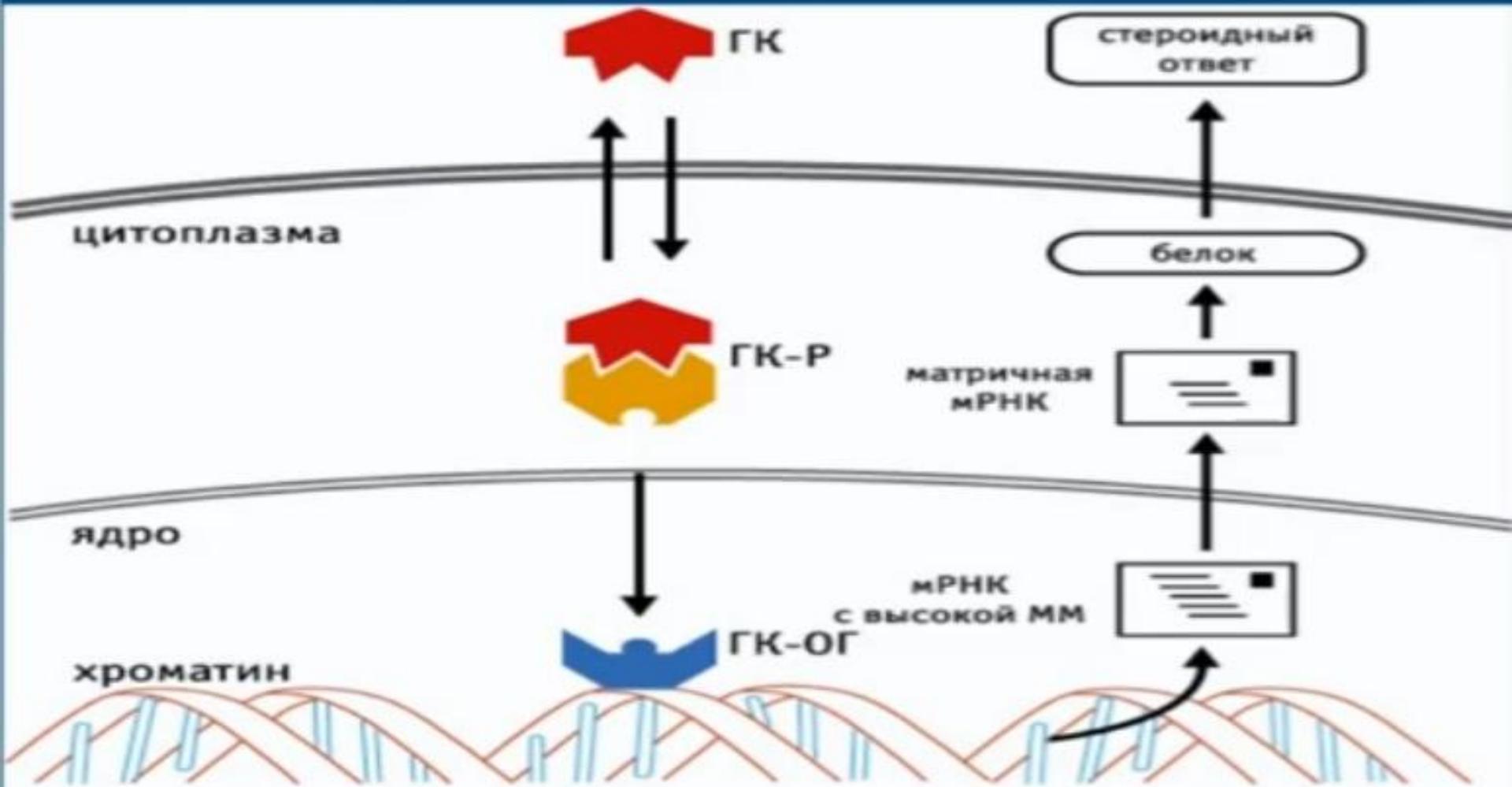
Физиология глюкокортикоидов



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/м² поверхности тела.



Молекулярный механизм действия кортикоидов:



ГК — глюкокортикоиды

ГК-Р — цитозольный рецептор глюкокортикоидов

ГК-ОГ — глюкокортикоид — отвечающий ген

ММ — молекулярная масса

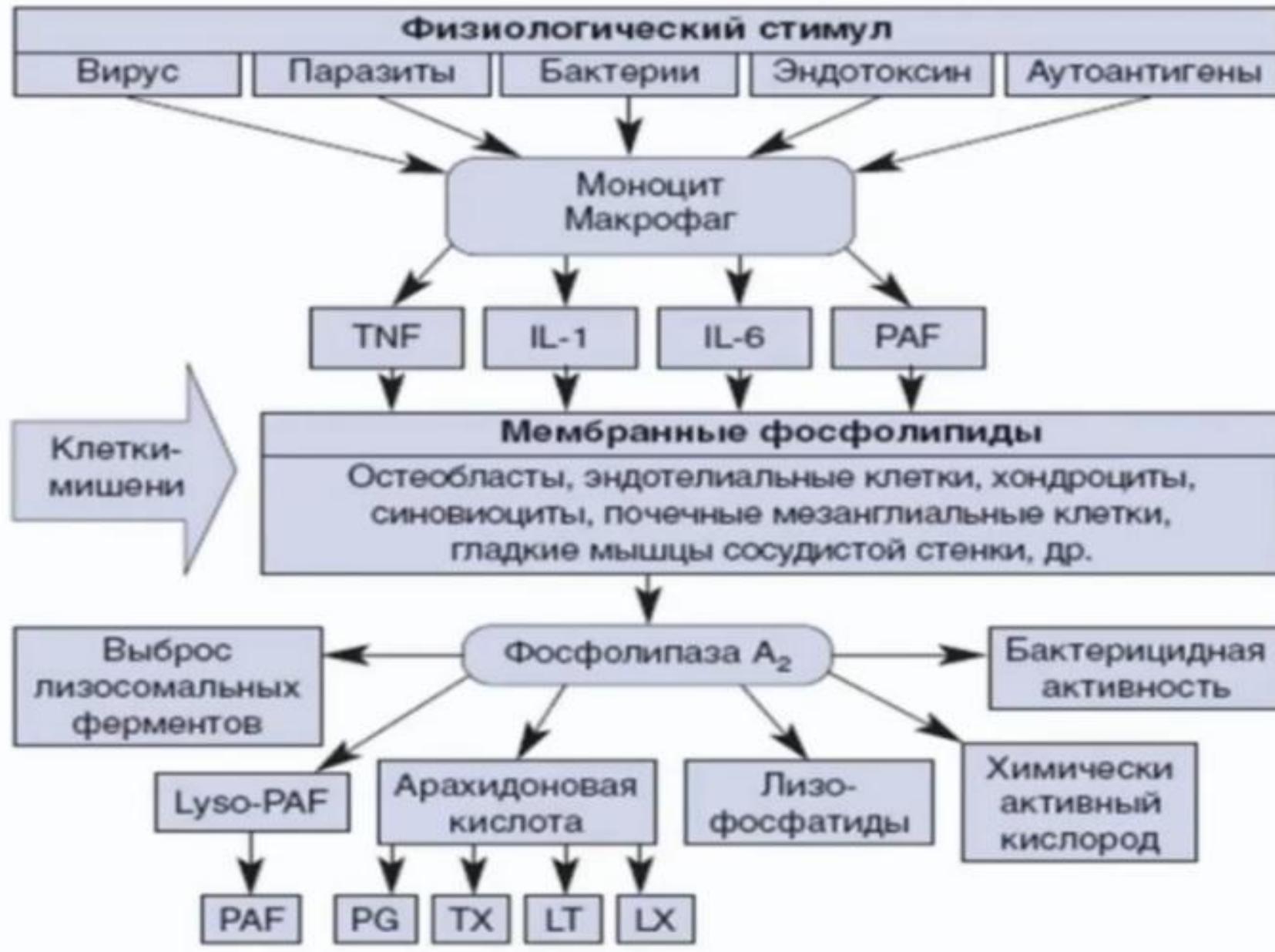
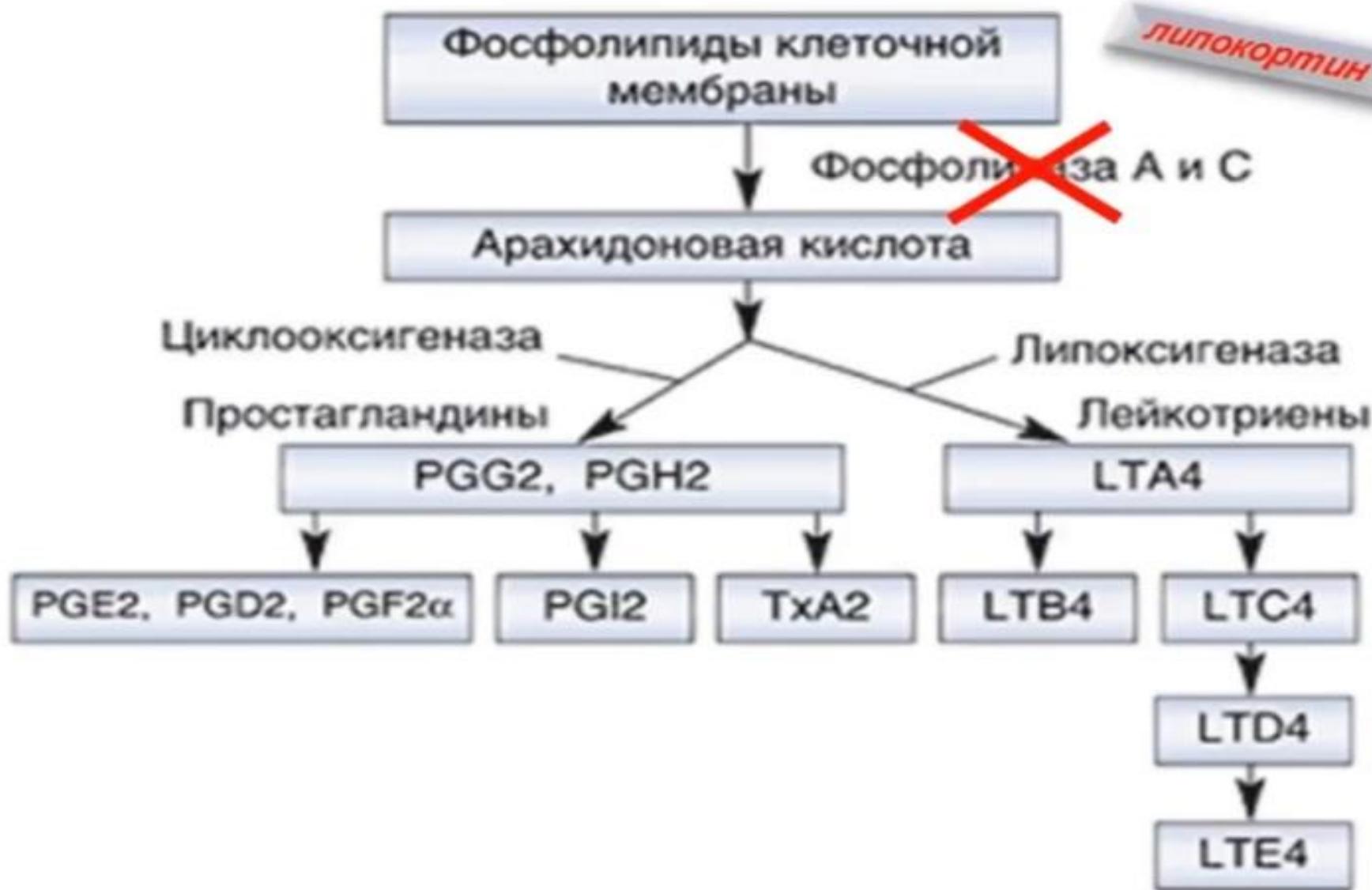


Рис. 1. Патогенез воспалительного процесса

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, глюкузурания 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, поддерживает 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 глюокортикоидов, 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 "привоспалительных" 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 - контринаулярные гормоны.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь глюкокортикоиды всасываются быстро и практически полностью в верхних отделах тонкой 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 ЯВЛНИЯ 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 субкаспуллярная 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

- кулингоидный 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 глюокортикоидов 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 (автоиммунные и аллергические)

Заболевания органов дыхания (БА: астматический статус, тяжелый бронхоспазм)

Гематологические заболлевания (ИТП, гемолитическая и гипопластическая анемии)

Гематобластозы в качестве паллиативной помощи

Заболевания ЖКТ (для выведения пациентов из критического состояния)

Заболевания нервной системы (обострение рассеянного склероза, отек головного мозга, обусловленного опухолью)

Трансплантація 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: язик 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

Опухоль, 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 предовращением развития или снижением интенсивности воспаления.

НПВП являются 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. Ибuproфен
6. Кетопрофен
7. Ацетилсалициловая кислота
8. Парацетамол

Продажи различных НПВП в аптечной сети (2011 год)*

Ибuproфен=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]
- **арияцетаты** [диклофенак натрия, фентиазак]
- **гетероарилацетаты** [кеторолак, толметин]
- **индол/инденациетаты** [индометацин, сулиндак]
- **арилпропионаты** [ибупрофен, напроксен]
- **пиразолидиндионы** [фенилбутазон, азапропазон]
- **оксикиамы** [пироксикам, мелоксикам]

2) Некислотные производные

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

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

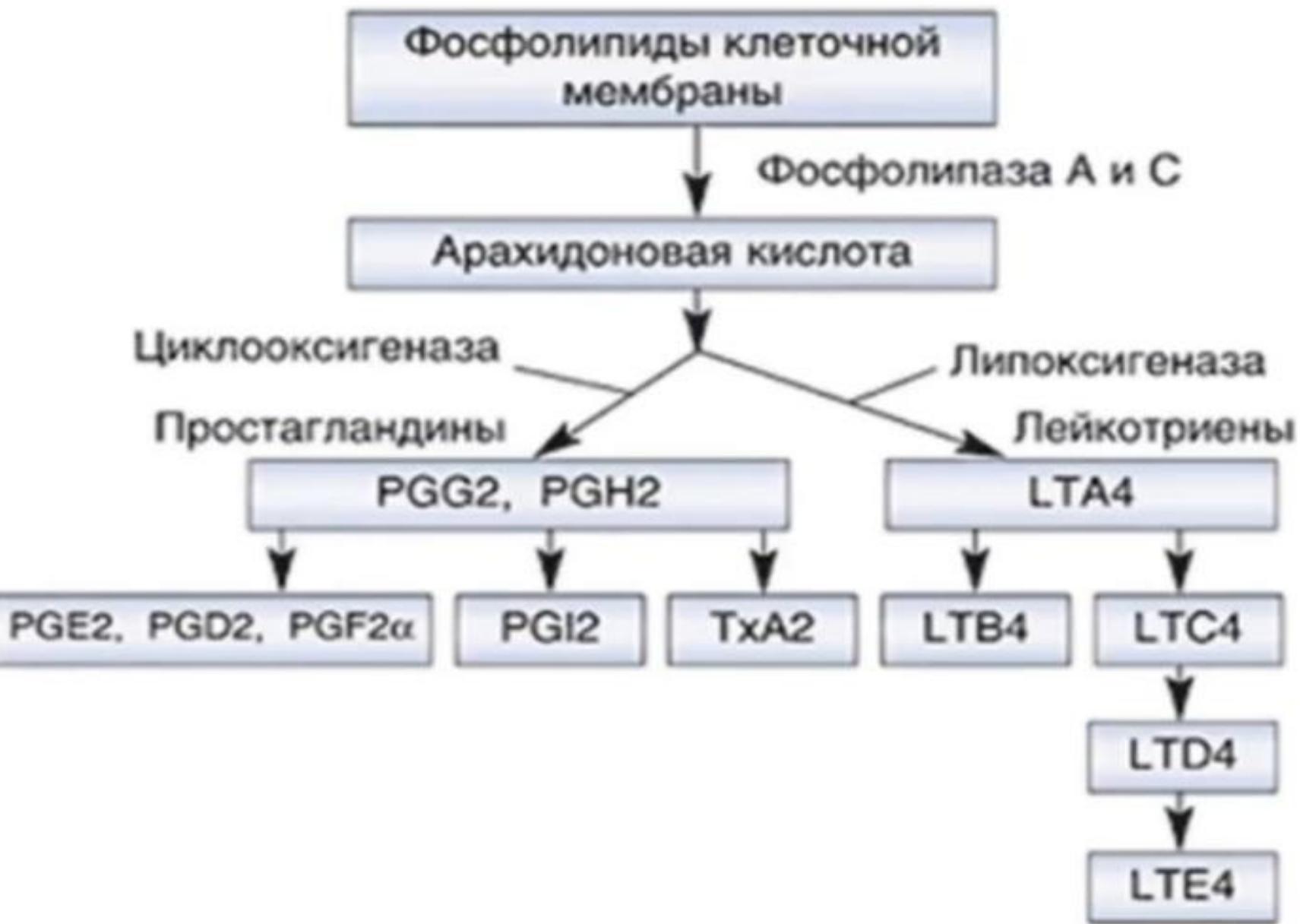
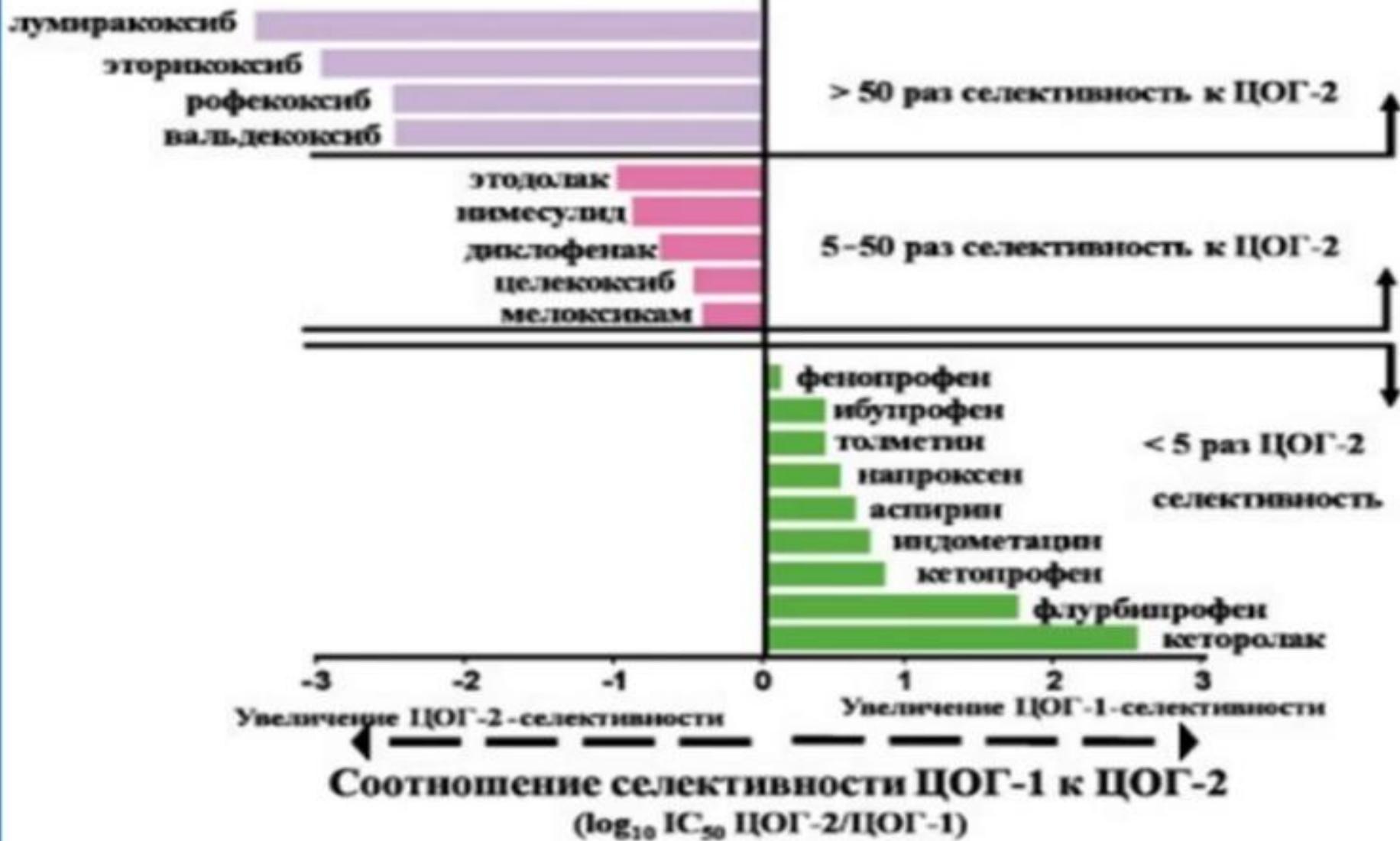




Рис.3. Различия фармакодинамики противовоспалительных препаратов



Warner *et al.* FASEB J. 2004;18:790-804

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 антитромиферативным эффектом обладают индометацин, диклофенак натрия, ацеклофенак, пироксикиам, лорноксикиам, мелоксикиам

Классификация НПВС

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- ✓ салицилаты:
 - ацетилсалициловая кислота
 - дифлунизал
- ✓ пиразолидины:
 - фенилбутазон
 - оксиленбутазон
- ✓ производные индолуксусной кислоты:
 - индометацин
 - сулиндак
 - этодолак
- ✓ производные фенилуксусной кислоты:
 - диклофенак
- ✓ оксикиамы:
 - пиroxикам
 - мелоксикиам
- ✓ производные пропионовой кислоты:
 - ибuproфен
 - 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 простациклина, которые потенцируют раздражающ. дей-е ИЛ-1, ФНО- α , 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- α , интерфероны α и γ и др. пирогены)
- Индукция ЦОГ-2 в преоптической области гипоталамуса сопровождается увеличением синтеза ПГЕ₂
- В тепловом центре гипоталамуса ПГЕ₂ увеличивает содержание ц АМФ, что сопровождается стимуляцией функции центра теплопродукции

Жаропонижающее действие НПВС

- В очаге воспаления блокируют ЦОГ-2
- Угнетают синтез ПГЕ₂ - 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-антипириетики")

- ✓ пиразолоны:
 - метамизол
 - аминофеназон

- ✓ производные парааминофенола:
 - фенацетин
 - парацетамол

- ✓ производные гетероарилуксусной кислоты:
 - кеторолак

Laurence D.R., Bennett P.N., 1992

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.Calmet и соавт. 1993	236	0,25% бупивокайн	60 мг в/в	Артроскопические менискэктомии

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

Страны (68), где метамизол запрещен:

Германия (1986)

Австралия (1965)

США (FDA)

Канада

Великобритания

Италия

Дания

ОАЭ

Судан

Египет

Израиль

Бельгия

Нидерланды

Швеция

Колумбия

Норвегия

Зимбабве

Армения

Молдова

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 ингибиования 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 ингибиование 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 простациклина - фермент сосудистой стенки. Синтез ТХА2 подавляется в большей степени, чем простациклина, 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 простациклина. Необходимо подчеркнуть, что лишь малые дозы АСК (50мг - 150 мг в сутки) "тонко", но отчётливо нарушают паритет эффектов ТХ А2 и простациклина. Высокие дозы АСК "грубо" и неселективно угнетают синтез как ТХА2, так и простациклина.

Ослабление сокращений гладкой мускулатуры беременной и небеременной матки

ПГЕ2 и ПГF2а 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., Vaidya 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, целеоксиб

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
Целекоксиб	100, 200	400	12 - 24	высокоселективный
Эторикоксиб	60, 90, 120	60 - 120	24	высокоселективный
Нимесулид	50, 100	200	12	умеренно селективный
Мелоксикам	7, 5, 15	15	24	умеренно селективный

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)

Короткого действия (T _{1/2} = 2-8 часов)	Средней продолжительности действия (T _{1/2} = 10-20 часов)	Длительного действия (T _{1/2} = 24 и более)
- ибuproфен; - кетопрофен; - индометацин; - фенопрофен; - диклофенак; - фенаматы. - толметин;	- напроксен; - сулиндак; - дифлюнизал.	- оксикиамы; - фенилбутазон. - коксибы.

Безопасность

Таблица 2

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 сульфадиакина, диклофенака, ибупрофена
клинически выраженная патология	0,01	
Поражение пищевода	1–3	
Почекные: 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	
асептический менингит	< 1	Наиболее часто возникают при приеме индометацина
	< 0,01	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 ацетилсалicyловой кислоты)
Другие: отоксичность	< 1	Наиболее часто при приеме ацетилсалicyловой 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 цефакоксиба 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 НПЛС, 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 простациклина
- 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 В₄ , вызывающего лейкоцитарную инфильтрацию**

Частота НПВП-гастропатий



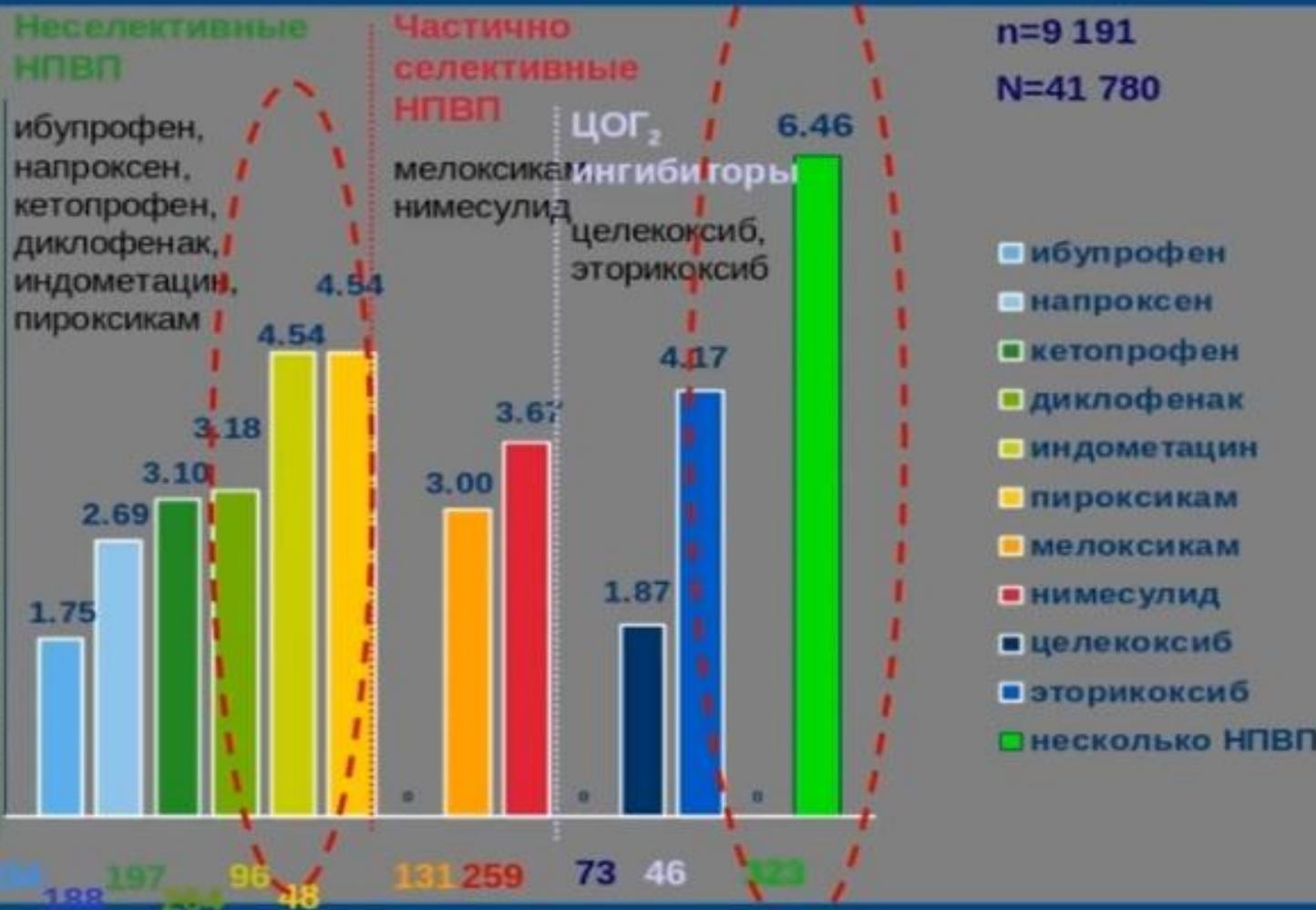
к 5-му дню приема НПВП у каждого пятого пациента развиваются эрозии и язвы...



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

Относительный риск развития желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, использующих НПВП1

Относительный риск развития ЖКТ кровотечения у постоянных пользователей препаратами



Относительный риск серьезных ЖК-осложнений на фоне приема НПВП.

Препарат	Относительный риск
Без НПВС	1
Ибuproфен	2,1
Диклофенак	2,7
Кетопрфен	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)