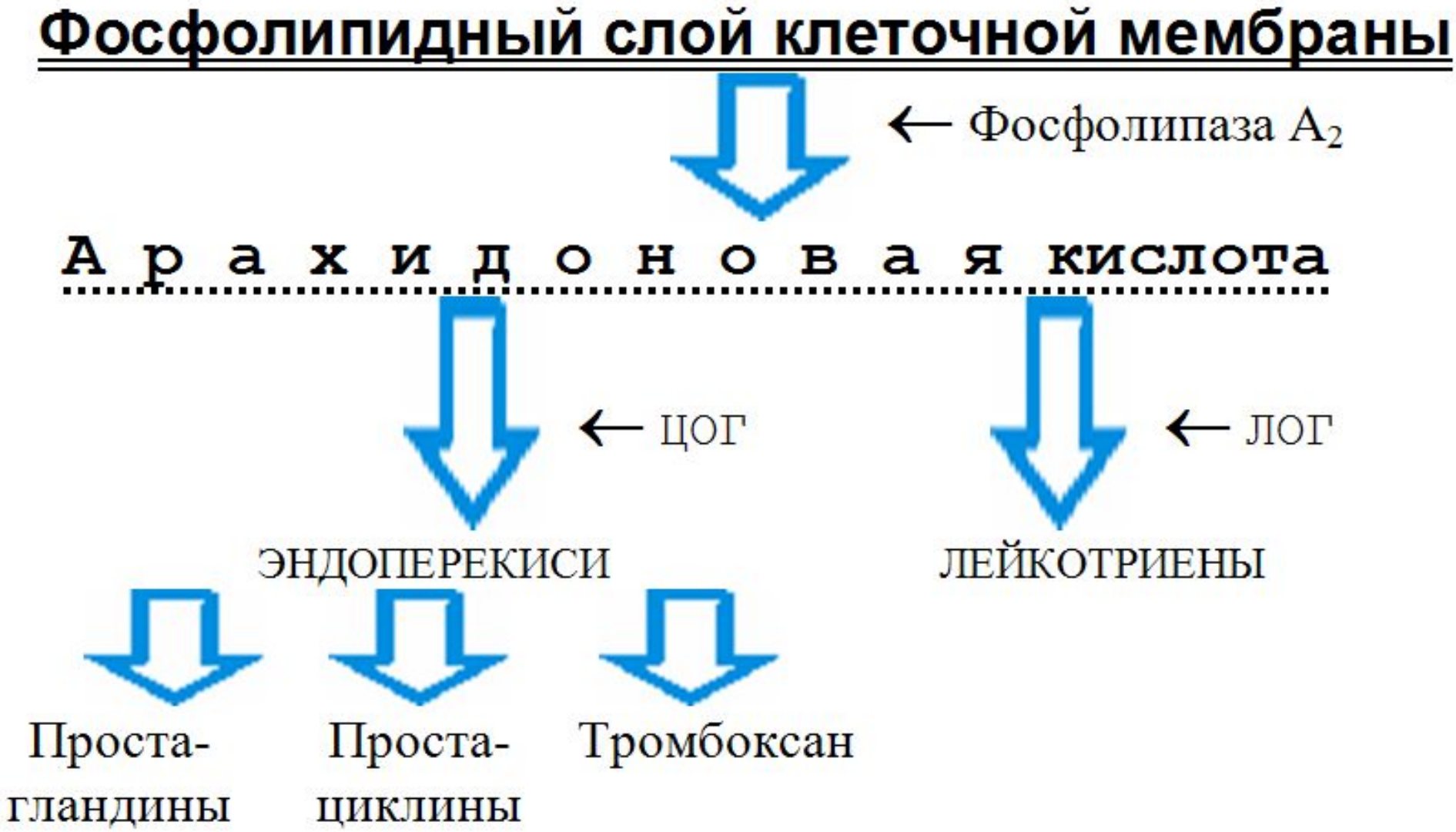
Рис.1. Метаболизм арахидоновой кислоты



Физиологические стимулы
ЦОГ-1
НПВП
ТХА, тромбоцитов
PgI, эндотелия, слизистой ЖКТ
PgE, почки и т.д.
Физиологические функции
Побочные эффекты НПВП

Воспалительные стимулы
Макрофаги и другие клетки
ЦОГ-2
НПВП
протеазы
простагландины
другие медиаторы воспаления
Воспаление
Противовоспалительные эффекты НПВП

Лихорадочные реакции: за и против?

Лихорадка – филогенетически отработанный механизм противоинфекционной защиты человека !

В группу риска по развитию осложнений при лихорадочных реакциях должны быть включены дети:

- В возрасте до 2 месяцев жизни при наличии температуры выше 38°С
- С фебрильными судорогами в анамнезе
- С заболеваниями ЦНС
- С хронической патологией органов кровообращения
- С наследственными метаболическими заболеваниями

Критерии назначения жаропонижающих лекарственных средств при лихорадке у детей

Группы детей	"розовая лихорадка"	"бледная лихорадка"
Здоровые дети в возрасте старше 2 месяцев	>38,5-39,0°С	>38 °С
Дети из группы риска	>38,0 °С	>37,5 °С

Метамизол: опыт США

- На местном радио и ТВ прошли информационные передачи на испанском языке.
- В клинике было проведено дополнительное обучение медперсонала о проблемах, связанных с применением метамизола
- Во всех смотровых кабинетах на двух языках висят плакаты, препятствующие самостоятельному использованию метамизола и содержащие просьбу поговорить с врачом о безопасных способах снижения температуры и рисках метамизола.

Медицинские работники должны знать об опасностях метамизола!

ЛИТИЧЕСКАЯ СМЕСЬ

- **50% раствор анальгина**
  - до 1 года - 0,01 мл/кг
  - старше 1 года - 0,1 мл/год жизни.
- **2,5% раствор дипразина** (пипольфена)
  - до 1 года - 0,01 мл/кг
  - старше 1 года - 0,1 -0,15 мл/год жизни
- **2% раствор папаверина гидрохлорида**
  - до 1 года - 0,1 -0,2 мл
  - старше 1 года - 0,2 мл/год жизни

РЕВАЛГИН (REVALGIN)

metamizole sodium + pitofenone + fenpiverinium bromide

	1 мл	1 амп.
метамизол натрий	500 мг	2.5 г
питофенона гидрохлорид	2 мг	10 мг
фенпивериния бромид	20 мкг	100 мкг

Возраст	Масса тела	В/в введение	В/м введение
3-11 мес	5-8 кг	не показано	0.1-0.2 мл
1-2 года	9-15 кг	0.1-0.2 мл	0.2-0.3 мл
3-4 года	16-23 кг	0.2-0.3 мл	0.3-0.4 мл
5-7 лет	24-30 кг	0.3-0.4 мл	0.4-0.5 мл
8-12 лет	31-45 кг	0.5-0.6 мл	0.6-0.7 мл
12-15 лет	>45 кг	0.8-1 мл	0.8-1 мл

Поликомпонентные препараты - проблема полипрагмазии?

- *Полипрагмазия (от поли… и греч. pragma – предмет, вещь), одновременное назначение (нередко неоправданное) больному многих лекарственных веществ или лечебных процедур.*

«Когда я вижу рецепт, содержащий пропись трех и более лекарств, я думаю: какая темная сила заключена в нем!»

И.П.Павлов

Поликомпонентные препараты - проблема полипрагмазии?

АНТИГРИППИН-АНВИ	
аскорбиновая кислота	300 мг
ацетилсалициловая кислота	250 мг
рутозид	20 мг
метамизол натрий	250 мг
дифенгидрамина гидрохлорид	20 мг
кальция глюконата моногидрат	100 мг

Поликомпонентные препараты - проблема полипрагмазии?

«Поменьше лекарств,
только совершенно необходимые»

Б.Е. Вотчал

Проблема «парентерального введения НПВС»

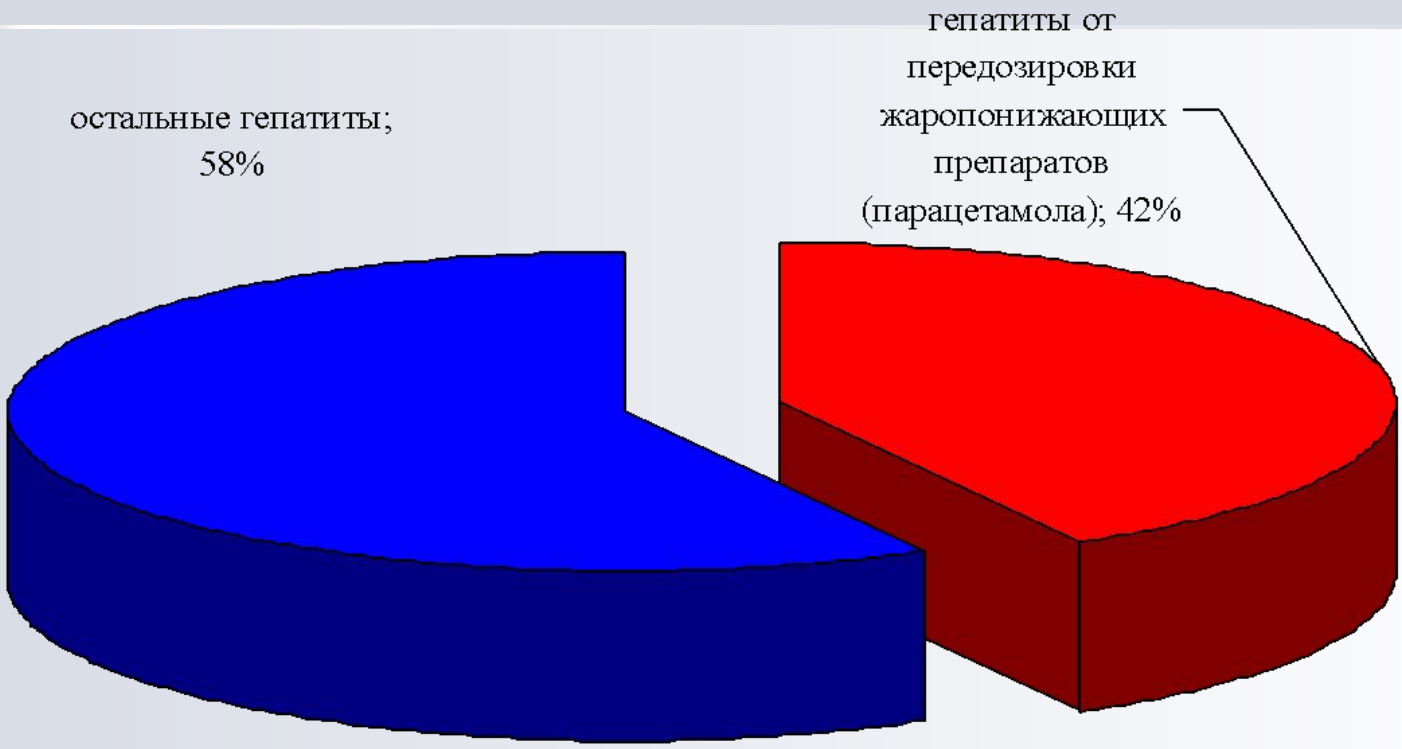
Значительная часть отрицательных явлений вследствие применения лекарственных средств связана с неоправданно широким использованием парентеральных путей их введения, при которых невозможно полностью избавиться от поступающих в организм механических примесей, гаптенов и даже антигенов.

Особенно неблагоприятными являются внутриартериальные и внутривенные введения, при которых отсутствует биологическая фильтрация препарата.

Суппозитории парацетамола (Цефекон Д, Дафалган и т.д.)

Парентеральные препараты для лечения лихорадки и болевого синдрома ПЕРФАЛГАН (раствор парацетамола)

Структура госпитализации по диагнозу острый гепатит в США



Journal Clinical Infection Diseases, 2005.

Американские учёные выявили ген, связанный с повышенным риском тяжёлого поражения печени, возникающего на фоне приёма парацетамола.

Приём парацетамола в максимальной терапевтической дозе даже в течение короткого времени повышает активность печеночного фермента аланинаминотрасферазы у трети здоровых людей, что указывает на возможное поражение печени. Высока вероятность, что при приёме препарата в больших дозах у многих из этих людей может развиться острая печеночная недостаточность.

Genome Research

Советы по рациональному применению парацетамола для родителей:

- снижать температуру только по показаниям;
- не вводить жаропонижающее повторно с целью предотвращения нового подъема температуры, его следует дать лишь после того, как температура тела ребенка вновь подошла к прежнему уровню;
- использовать рекомендованную разовую дозировку парацетамола (10-15 мг/кг), ни в коей мере не превышать суточную дозу (60 мг/кг);
- не давать парацетамол без консультации с врачом более 3-х дней из-за опасности просмотреть бактериальную инфекцию и опоздать с назначением антибактериального средства;
- при развитии гипертермии со спазмом кожных сосудов (холодные, бледные кисти и стопы, мраморность кожи) после введения жаропонижающего следует энергично растереть кожу ребенка до ее покраснения и срочно вызвать врача.

Ибурофен
(Нурофен, Ибуфен, Бруфен и т.д.)

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА и синдром Рея

Синдром Рея характеризуется неукротимой затяжной рвотой, развитием токсической энцефалопатии и жировой дегенерации внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга.

Летальность при синдроме Рея может превышать 50%. Ограничения, введенные в США на применение АСК у детей, привели к значительному снижению случаев возникновения синдрома Рея с 555 (1980 г) до 36 (1987 г) и 2 (в 1997 г).

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

«Шипучие» формы АСК снижают гастротоксичность и влияние на гемостаз?

Быстрорастворимые формы АСК не устраняют системного действия препарата на синтез защитных простагландинов в слизистой желудка и не снижают риска развития ЖКК,

хотя и не вызывают локального раздражения слизистой оболочки желудка.

Простагландины оказывают естественное гипотензивное действие.

НПВС уменьшают этот эффект и ослабляют гипотензивное действие бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ.

- *Не рекомендуется одновременный прием НПВП с антигипертензивными препаратами и диуретиками без консультации врача.*

Простагландины оказывают тормозящее влияние на освобождение инсулина из бета-клеток островков Лангерганса.

НПВС подавляют синтез простагландинов Е и у отдельных больных могут вызвать гипогликемические состояния.

- *Не рекомендуется одновременный прием препарата с противодиабетическими средствами (производными сульфонилмочевины и др.) без консультации врача.*

НПВС (АСК и другие) «запускают» каскад метаболизма арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути (с образованием медиаторов, обладающих бронхоконстрикторным эффектом). Это может спровоцировать у детей приступ бронхиальной обструкции (особенно у детей раннего возраста с нераспознанной бронхиальной астмой, маскирующейся в виде рецидивов БОС на фоне ОРВИ).

- *Не рекомендуется стартовое назначение НПВС при бронхиальной обструкции, если подозревается «аспириновая триада» (с-м Фернана-Видаля). Препарат выбора – парацетамол.*

Наряду с антиагрегантным эффектом НПВС (в большей степени – АСК) вызывают антагонизм по отношению к витамину К, это приводит к снижению синтеза протромбина, проконвертина, IX и X факторов свертывания крови.

- *Не рекомендуется одновременный прием препарата с антикоагулянтами без консультации врача (усугубление геморрагического синдрома или потеря контроля над «целевой гипокоагуляцией»).*

Drug Category: *Antipyretic agents* -- Treatment of fever in pediatric patients is somewhat controversial. Antipyretic agents inhibit central synthesis and release of prostaglandins that mediate the effect of endogenous pyrogens in the hypothalamus and, thus, promote the return of the set-point temperature to normal.

Drug Name	Acetaminophen (Tylenol, Tempra) -- Reduces fever by acting directly on hypothalamic heat-regulating centers, which increases dissipation of body heat via vasodilation and sweating.
Pediatric Dose	10-15 mg/kg/dose PO q4-6h prn; not to exceed 2.6 g/d
Contraindications	Documented hypersensitivity; known G-6-PD deficiency
Interactions	Rifampin can reduce analgesic effects of acetaminophen; coadministration with barbiturates, carbamazepine, hydantoins, or isoniazid may increase hepatotoxicity
Pregnancy	B - Usually safe but benefits must outweigh the risks.
Precautions	Hepatotoxicity possible following various dose levels in persons with chronic alcoholism; severe or recurrent pain or high or continued fever may indicate serious illness; acetaminophen is contained in many OTC products, and combined use with these products may result in cumulative doses exceeding recommended maximum dosage
Drug Name	Ibuprofen (Motrin, Advil) -- One of few NSAIDs indicated for reduction of fever. Produces anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic effects by inhibition of prostaglandin synthesis.
Pediatric Dose	<6 months: Not established 6 months to 12 years: 4-10 mg/kg/dose PO tid/qid; not to exceed 40 mg/kg/d or 2.4 g/d
Contraindications	Documented hypersensitivity; peptic ulcer disease, recent GI bleeding or perforation, renal insufficiency, or high risk of bleeding
Interactions	Coadministration with aspirin increases risk of inducing serious NSAID-related adverse effects; probenecid may increase concentrations and, possibly, toxicity of NSAIDs; may decrease effects of hydralazine, captopril, and beta-blockers; may decrease diuretic effects of furosemide and thiazides; may increase PT when taking anticoagulants (instruct patients to watch for signs of bleeding); may increase risk of methotrexate toxicity; phenytoin levels may be increased when administered concurrently
Pregnancy	B - Usually safe but benefits must outweigh the risks.
Precautions	Category D in third trimester of pregnancy; caution in congestive heart failure, hypertension, and decreased renal and hepatic function; caution

Table 1: Summary of clinical management of the new influenza A (H1N1) virus infection

Modalities	Strategies
Antibiotics	In case of pneumonia, empiric treatment for community acquired pneumonia (CAP) per published guidelines pending microbiologic results (e.g. 2-3 days); tailored therapy thereafter if pathogen(s) identified.
Antiviral therapy	If treatment needed, oseltamivir or zanamivir. The new influenza A (H1N1) virus is currently resistant to amantadine and rimantadine.
Corticosteroids	Moderate to high dose steroids are NOT recommended. They are of unproven benefit and potentially harmful.
Infection control	Standard plus Droplet Precautions. For aerosol-generating procedures use particular respirator (N95, FFP2 or equivalent), eye protection, gowns, gloves, and an airborne precaution room, that can be naturally or mechanically ventilated, per WHO guidance[10].
NSAIDS, antipyretics	Paracetamol or acetaminophen given orally or by suppository. Avoid administration of salicylates (aspirin and aspirin containing products) in children and young adults (< 18 years old) due to risk of Reye's syndrome.
Oxygen therapy	Monitor oxygen saturation and maintain SaO2 over 90% (95% for pregnant women) with nasal cannulae or face mask.

Проблемы «новых препаратов»

Крупный скандал в сентябре 2004 г. разразился с препаратом для лечения артрита Vioxx (Рофекоксиб) из группы ингибиторов ЦОГ-2 с годовым оборотом 2,5 млрд. долл.

Согласно заключению FDA, при длительном применении этот препарат повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Компания MSD (США) была вынуждена изъять Vioxx с рынка.

Есть подозрение, что такое действие оказывают все ингибиторы ЦОГ-2.

Этот и другие случаи получили широкую общественную огласку, поскольку они связаны с сокрытием компаниями-производителями негативных результатов клинических наблюдений.

"Ремедиум", N 11, 2005 г.

Singapore Med J 2007; 48(6) : 582

Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure

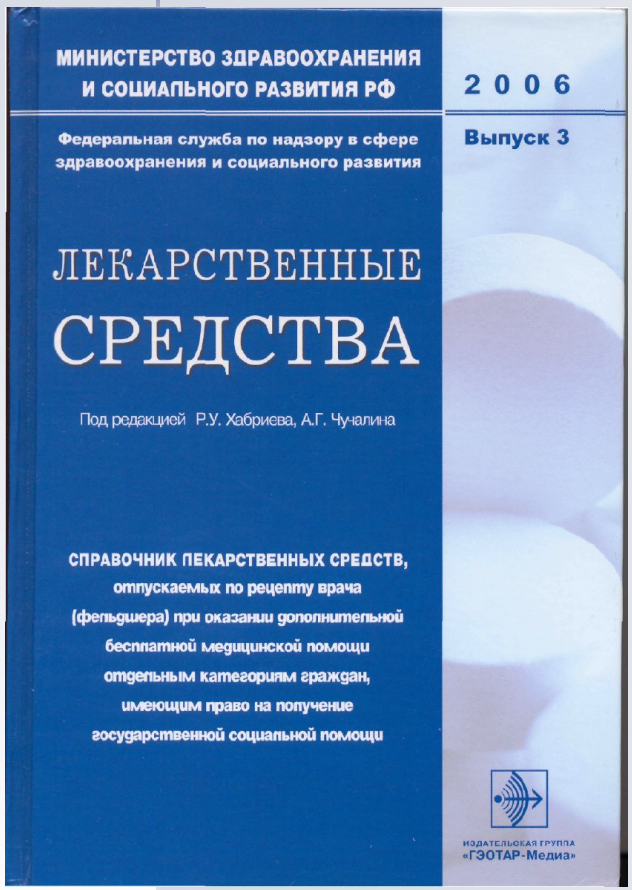
Tan H H, Ong W M C, Lai S H, Chow W C

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cyclo-oxygenase-2 (cox-2) inhibitors are structurally heterogeneous drugs that share similar therapeutic actions and adverse effects. Hepatotoxicity, although a relatively rare adverse effect of this class of drugs, can be severe. This has led to the withdrawal of some NSAIDs from the market. Nimesulide is an NSAID, with cox-2 preference, which has been reported to cause death from hepatic failure. However, most reports have been from European countries. Asian reports include that from Israel and India. We report three patients who presented with acute hepatitis after being

of traditional Chinese medication for three years prior to admission, but had stopped this at least six weeks prior to onset of symptoms. Patient 3 ingested nimesulide over a six-week period, where it was consumed daily for two weeks, interrupted for two weeks, then consumed again daily for two weeks. All patients were negative for acute viral hepatitis A, B, C, E, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus and liver autoantibodies. Ultrasonography was normal and liver biochemistries were consistent with hepatocellular injury in all three patients. None of the patients had evidence of hypersensitivity, such as fever, rash nor significant hypereosinophilia. Patients 1 and 2 responded well to drug dechallenge, with a decline in liver enzymes and bilirubin levels. None of the patients were treated with steroids nor ursodeoxycholic

НИМЕСУЛИД



- Не разрешён к применению в США, Великобритании, Канаде, Австралии, Дании и др.
- Европейское агентство по оценке лекарственных средств запрещает применение у детей до 12 лет, у взрослых зарегистрирован только по 3 показаниям: острая боль, остеоартрит, дисменорея.
- По сравнению с другими НПВС чаще вызывает гепатотоксические эффекты.

Диклофенак
(вольтарен, ортофен, диклонат и т.д.)

ВОЛЬТАРЕН (Диклофенак-натрий)

Показания:

— воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартроз, спондилоартриты, остеоартрит, ЮРА

— заболевания позвоночника, сопровождающиеся болевым синдромом;

— ревматические заболевания внесуставных мягких тканей;

— острый приступ подагры

— посттравматические и послеоперационные болевые синдромы, сопровождающиеся воспалением и отеком;

— гинекологические заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением (первичная альгодисменорея, аднексит);

— в качестве дополнительного средства при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях уха, горла и носа, протекающих с выраженным болевым синдромом, например, при фарингите, тонзиллите, отите (за исключением таблеток пролонгированного действия). Основное лечение заболевания проводят в соответствии с общепринятыми принципами, в т.ч. с применением этиотропной терапии. Изолированная лихорадка не является показанием к применению препарата;

— приступы мигрени (только для суппозиториев).

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ