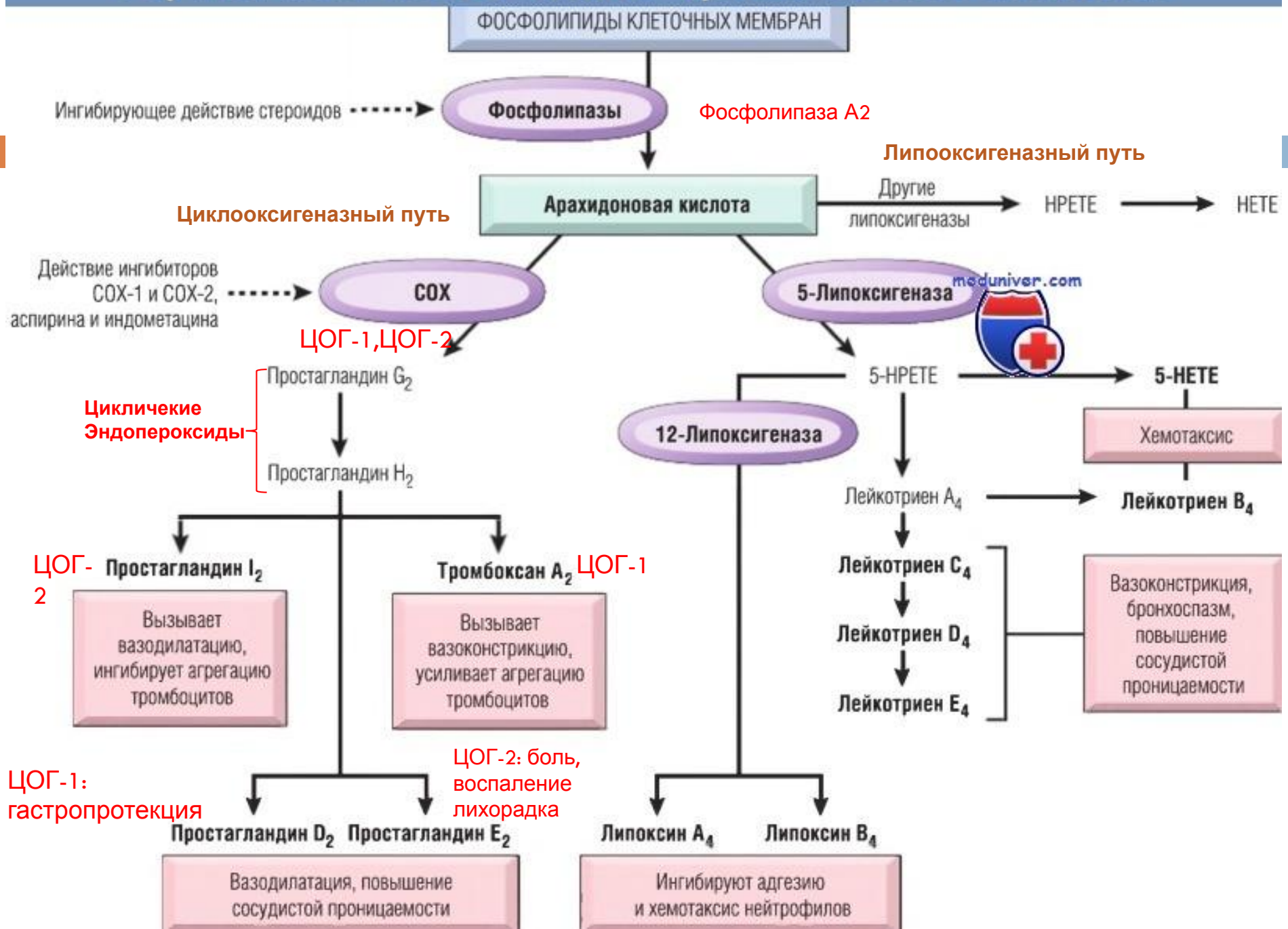
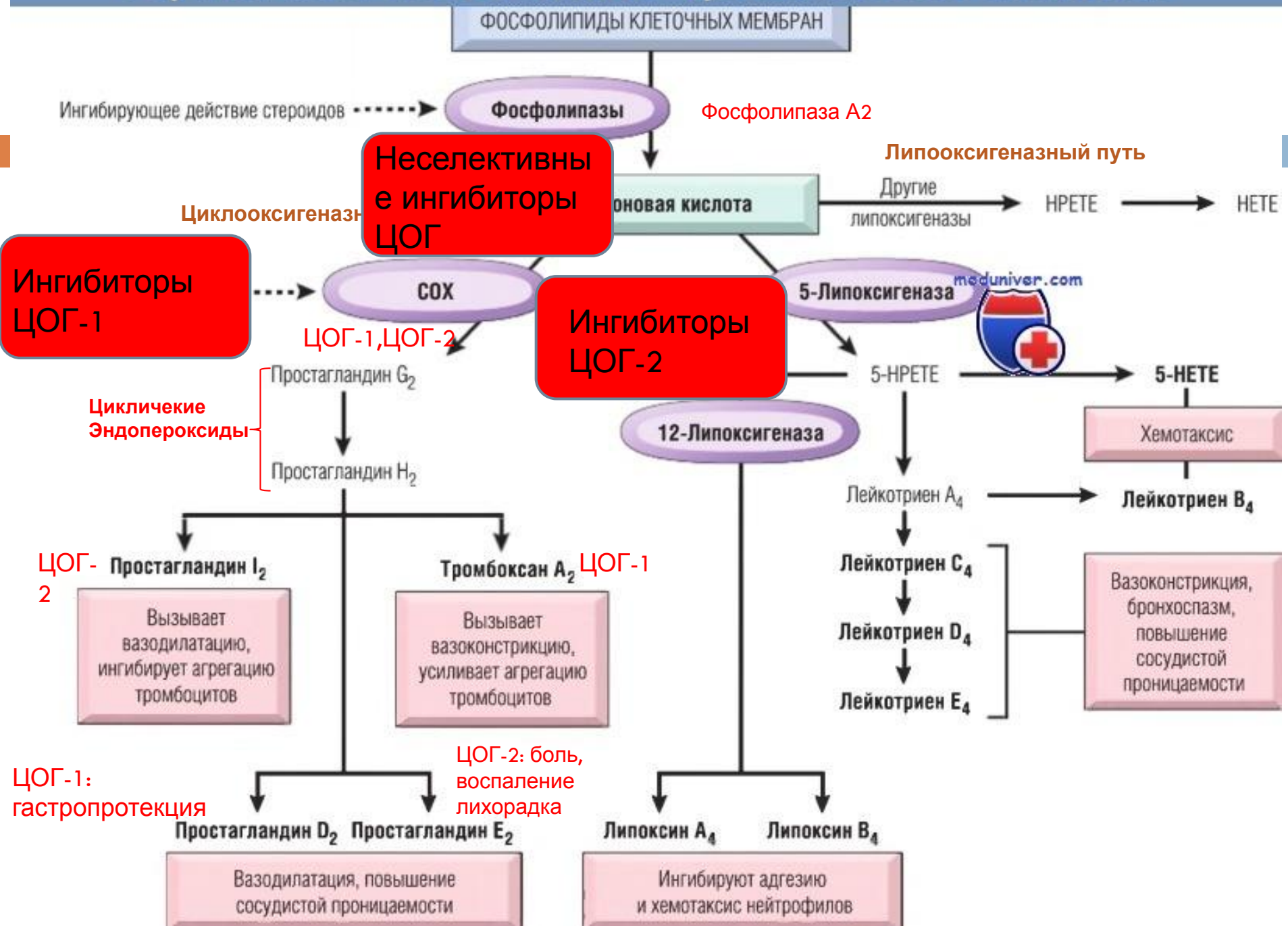
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ(НПВП)

Ирхина Марина Денисовна,
616 группа, лечебный факультет

Образование метаболитов арахидоновой кислоты



Образование метаболитов арахидоновой кислоты



Классификация НПВП

1. По механизму действия:

Группы НПВП	Основные представители
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (традиционные НПВП)	Большинство НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб
Ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол

Классификация НПВП

По селективности ингибирования ЦОГ (по Warner T. et al. 199):

Группы НПВП	Степень селективности действия в отношении ЦОГ - 2	Препараты
Группа 1	ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 полностью, с низкой селективностью	ибупрофен, диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам
Группа 2	ингибируют ЦОГ-2 активнее ЦОГ-1	мелоксикам, нимесулид
Группа 3	ингибируют ЦОГ-2 значительно активнее ЦОГ-1	целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб

Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии А. М. Овечкин, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова/ Регионарная анестезия и лечение острой боли,2009, Т.III, 2, с.05-14

Классификация НПВП

2. По химическому строению

Карбоновые кислоты					Энолиновые кислоты	
Производные салициловой кислоты	Производные уксусной кислоты	Производные пропионовой кислоты	Производные антраниловой кислоты	Производные никотиновой кислоты	Пиразолоны	Оксикамы
Ацетилсалициловая кислота Салициламид	Ацеклофенак® Ацеметацин® Диклофенак Индометацин Сулиндак® Этодолак® Кеторолак	Фенопрофен® Флубрипрофен® Ибупрофен Напроксен Кетопрофен Тиопрофеновая кислота®	Флуфенамовая кислота® Мефенамовая кислота®	Нифлумовая кислота	Метамизол Клофезон® Кебузон® Фенилбутазон Оксифенилбутазон®	Лорноксикам Пироксикам Теноксикам Мелоксикам

Коксибы	Производные других химических соединений
Целекоксиб® Рофекоксиб® Вальдококсиб® Эторикоксиб® Лумиракоксиб®	Набуметон Нимесулид

Харкевич Д.А.,Учебник по Фармакологии, ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.

Эффекты НПВП

НПВП обладают 3-мя основными эффектами:

-Противовоспалительным

-Анальгетическим

-Жаропонижающим

-Антиагрегантный*

Эффекты НПВП

1. **Противовоспалительный:**
   -снижение синтеза Простагландинов
   - уменьшение ядерных факторов активации провоспалительных цитокинов, уменьшение активации провоспалительных ферментов, адгезии.
   -Изменение функции активности ионных каналов (Na, K, Ca)

Эффекты НПВП

2. Анальгетический

- Снижение синтеза простагландинов
- Изменение активности ионных каналов (Дифклофенак изменяет активность Na-каналов*)

!Были данные за то, что все анальгетические эффекты у НПВП –одинаковы.

*pH-dependent inhibition of tetrodotoxin-resistant Na(+) channels by diclofenac in rat nociceptive neurons,Michiko Nakamura , Il-Sung Jang , Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016 Jan 4;64:35-43. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.003. Epub 2015 Jul 12.

Эффекты НПВП

3.Жаропонижающий.

Механизм Лихорадки:

-Первичные пирогены захватываются в тканях Фагоцитами

-В ответ выделяются Вторичные пирогены-

-Ил-1 действует в гипоталамусе(центр терморегуляции)

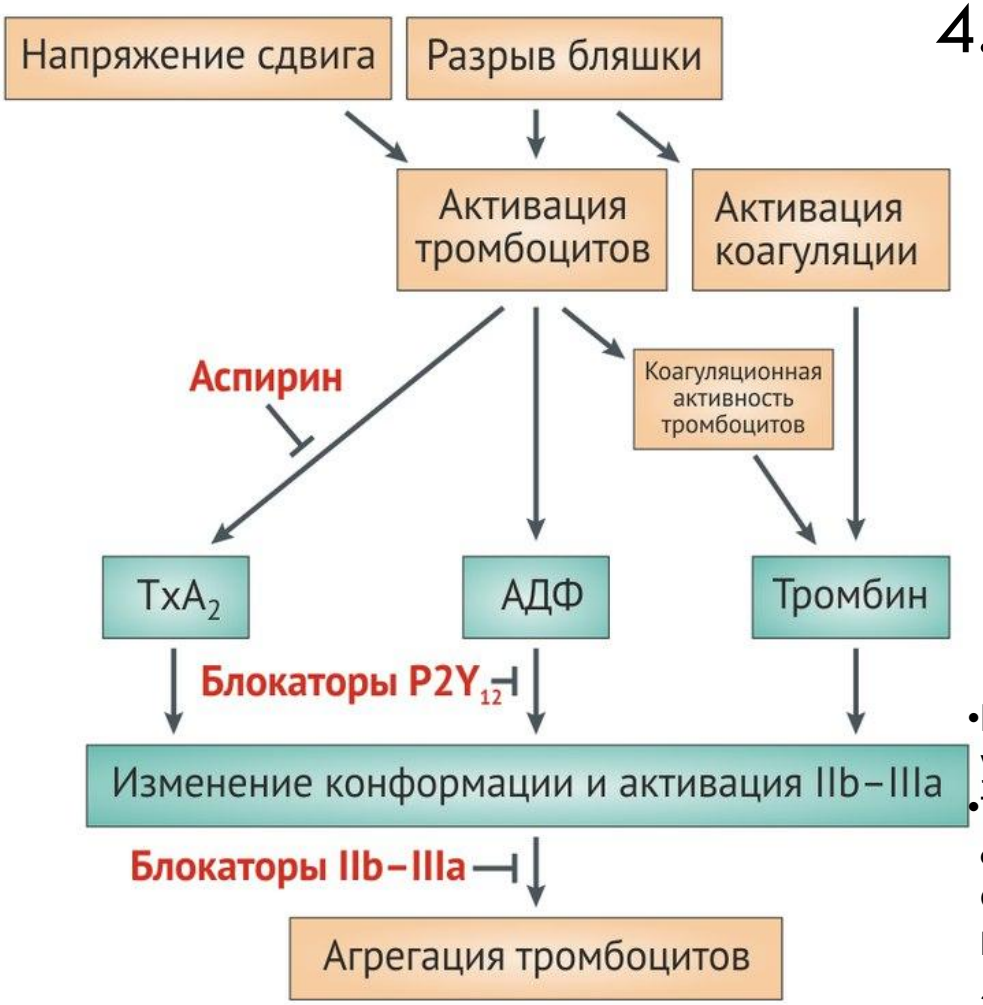
- под его действием запускается каскад АК
- под действием PgE2- повышается выработка цАМФ
- -цАМФ изменяет восприятие центра Терморегуляции (Повышение Теплопродукции, Понижение Теплоотдачи)= лихорадка.

НПВП

Холл,Дж.Э,Медицинская физиология по Гайтону и Холлу/ Дж.Э. Холл / Пер.с англ.; Под. Ред. В.И. Кобрина, М.М.Галагудзы, А.Е.Умрюхина, 2-е издание, испр. и доп. =М.: Логосфера, 2018- 1328 с: ил. 21,6 см.

Эффекты НПВП

4.Антиагрегантный* (АСК)



- Венгеровский А. И. Фармакология Курс лекций: учеб. пособие. - 4 изд М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015.
- The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease Authors: Raber, Inbar; McCarthy, Cian P; Vaduganathan, Muthiah; Bhatt, Deepak L; Wood, David A; Cleland, John G F; Blumenthal, Roger S; McEvoy, John W DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30541-0 Journal: Lancet (London, England) Year: 2019

Применение НПВП

1. Воспалительный заболевания опорно-двигательного аппарат
2. Болевой синдром (слаб\умеренный)
3. Лихорадка
4. Профилактика ИБС, тромбозы

Нежелательные Явления НПВП

1. Ульцерогенное действие (отрицательное действие на слизистую ЖКТ)

   -Pg E2,Y2 действуют на EP3-рецепторы в обкладочных и эпител.клетках

   -Увеличивают продукцию слизи и HCO3-

   -Улучшают МЦР в стенке желудка

   *Более безопасны ингибиторы ЦОГ-2.

По силе повреждающего действия на ЖКТ:

Кеторолак	АСК	Индометацин	Бутадион	Пироксикам

Хударова А., Осадчук М. НПВП-ГАСТРОПАТИИ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ . Врач, 2018; (5): 17-23
https://doi.org/10.29296/25877305-2018-05-04

Нежелательные Явления НПВП

2.Кровотечения

-Снижение Тромбоксана А2= уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов.

3. Нарушение функции почек:

-ЦОГ-1 (физиологичный): всегда есть, в капиллярах почек, в Петле Генле, в Собирательных трубочках. (Ф: поддержание гемодинамики почек. Поб.р.: Уменьшение СКФ (ПН)

-ЦОГ-2 (в норме в маленьких концентрациях: в кл. плотного пятна, эпитед.кл восходящей петли генле, кл. почечных сосочков)- Ф:поддержание водного баланса.Поб.р.Отеки, Артериальная Гипертензия (РААС)

Хударова А., Осадчук М. НПВП-ГАСТРОПАТИИ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ . Врач, 2018; (5): 17-23 https://doi.org/10.29296/25877305-2018-05-04

Пучиньян Н. Ф. и др. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – №. 1.

Нежелательные Явления НПВП (редко)

4. Кардиоваскулярные НЯ (коксибы)*
5. Бронхоспазм (Если заблокируем ЦОГ-путь АК, то останется ЛОГ-путь!)
6. Токолитический (расслабление миометрия) (напроксена и ибупрофена)**
7. Некроспермия (долгий прием)

*FitzGerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase–2. New Engl J Med 2001; 345: 433–442
4. Simon DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev 2004; 56: 387–437
**Абрамченко В.В. Нестероидные противовоспалительные средства в акушерстве и гинекологии / Абрамченко В.В., Прошян А.П. СПб.: Элби, 2005. - 316 с.

Кардиотоксичность **Рофекоксиба**

Противовоспалительное средство рофекоксиб (Vioxx) было снято с рынка в конце сентября 2004 года после того, как было показано, что его длительное применение (более 18 месяцев) может увеличить риск сердечного приступа и инсульта. (Исследование APPROVe)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial

Robert S. Bresalier, M.D., Robert S. Sandler, M.D., Hui Quan, Ph.D., James A. Bolognese, M.Stat., Bettina Oxenius, M.D., Kevin Horgan, M.D., Christopher Lines, Ph.D., Robert Riddell, M.D., Dion Morton, M.D., Angel Lanas, M.D., Marvin A. Konstam, M.D., and John A. Baron, M.D., for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators*

From the Department of Gastrointestinal Medicine and Nutrition, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston (R.S.B.); the Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill (R.S.S.); Merck Research Laboratories, West Point, Pa. (H.Q., J.A. Bolognese, B.O., K.H., C.L.); the Department of Pathology, Mount Sinai Hospital, Toronto (R.R.); the Department of Surgery, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (D.M.); the Department of Medicine, Clinic University Hospital, Zaragoza, Spain (A.L.); the Department of Medicine, Tufts–New England Medical Center, Boston (M.A.K.); and the Departments of Medicine and Community and Family Medicine, Dartmouth Medical School, Hanover, N.H. (J.A. Baron). Address reprint requests to Dr. Bresalier at the Department of Gastrointestinal Medicine and Nutrition, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030-4009, or at rbresali@mdanderson.org.

*The members of the APPROVe Trial are

ABSTRACT

BACKGROUND

Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) may be associated with an increased risk of thrombotic events, but only limited long-term data have been available for analysis. We report on the cardiovascular outcomes associated with the use of the selective COX-2 inhibitor rofecoxib in a long-term, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial designed to determine the effect of three years of treatment with rofecoxib on the risk of recurrent neoplastic polyps of the large bowel in patients with a history of colorectal adenomas.

METHODS

A total of 2586 patients with a history of colorectal adenomas underwent randomization: 1287 were assigned to receive 25 mg of rofecoxib daily, and 1299 to receive placebo. All investigator-reported serious adverse events that represented potential thrombotic cardiovascular events were adjudicated in a blinded fashion by an external committee.

RESULTS

A total of 46 patients in the rofecoxib group had a confirmed thrombotic event during 3059 patient-years of follow-up (1.50 events per 100 patient-years), as compared with 26 patients in the placebo group during 3327 patient-years of follow-up (0.78 event per 100 patient-years); the corresponding relative risk was 1.92 (95 percent confidence interval, 1.19 to 3.11; P=0.008). The increased relative risk became apparent after 18

Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial, Robert S. et al. for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators /March 17, 2005 N Engl J Med 2005; 352:1092-1102 DOI: 10.1056/NEJMoa050493

Прямая токсичность НПВС

1. Нефротоксичность
2. Гематотоксичность (тромбоцитопения), агранулоцитоз (пирозолы: амидопирин)
3. Гепатотоксичность
   (Парацетамол- окисляется системой CYP P450 под действием Глутатиона до меркаптопурина и цистеина *(метаболиты- не токсичны)*
   Однако! Если превысить дозу для взрослого **4г\сут (375 мг\кг),** то система глутатиона не справится.

*Помощь при отравлении Парацетамола: промывание желудка, адсорбенты, серосодержащие а-ты, введение АЦЦ в\в)
*(гемодиалез неэффективен, форсированный диурез опасен)**

!У детей парацетамол менее токсичен, так как метаболизируется сульфанированием.

A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. Disch J, Karabis. Inflammopharmacology, 2017 Feb;25(1):1-9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3. Epub 2017 Jan 6.

Другие НЯ НПВС

1. Аллергические
2. Синдром Рея (не рекомендуется применять АСК при лихорадке на фоне вирусной инфекции – печеночная энцефалопатия)*
3. Способность индометацина повышать тревогу и депрессию (производные индола)**

*REYE (RAY'S) SYNDROME: A PROBLEM EVERYONE SHOULD REMEMBER, I Chornomydz 1, O Boyarchuk 1, A Chornomydz, Georgian Med News , Nov;(272):110-118.
**Celecoxib, ibuprofen, and indomethacin alleviate depression-like behavior induced by interferon-alfa in mice Azadeh Mesripour, Shahrzad Shahnooshi, Valiollah Hajhashemi, J Complement Integr Med, 2019 Aug 15;17(1):/j/jcim.2019.17.issue-1/jcim-2019-0016/jcim-2019-0016.xml. doi: 10.1515/jcim-2019-0016.

Абузусная (лекарственная) Головная Боль

("medication overuse headache," "analgesics abuse headache," "rebound headache," "drug induced headache," and "headache AND drug misuse«)

-одна из вторичных форм головной боли, тесно связанная с мигренью и головной болью напряжения (ГБН). В последние годы проблема лекарственного абузуса приобретает в нашей стране всё большее значение.

СИМПТОМЫ

Головная боль при избыточном применении анальгетиков:

A. Головная боль, присутствующая более 15 дней в месяц, отвечающая критериям C и D и имеющая по меньшей мере одну из следующих характеристик:

1) двусторонняя;
2) давящий/сжимающий (непульсирующий) характер;
3) незначительная или умеренная интенсивность.

B. Приём простых анальгетиков не менее 15 дней в месяц на протяжении 3 месяцев и более.

C. Головная боль развилась или значительно ухудшилась во время избыточного приёма анальгетиков.

D. Головная боль прекращается или возвращается к прежнему паттерну в течение 2 месяцев после прекращения приёма анальгетиков.

Acta Neurol Scand, 2019 May;139(5):405-414.,doi: 10.1111/ane.13074. Epub 2019 Mar 8, **Treatment of medication overuse headache-A review,** Signe B Munksgaard [1 2], Samuel K Madsen [1 2], Troels Wienecke [1]

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ 1

Препарат А	Препарат Б	Механизмы. Проявления взаимодействия	Рекомендации
НПВП	НПВП другие	Усиливают нежелательные побочные эффекты НПВП	Избегать одновременного назначения
Все НПВП	Непрямые антикоа-гулянты	Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой и торможения агрегации тромбоцитов	Избегать НПВП, если возможно, или проводить строгий контроль
Все НПВП	Антибиотики группы аминогли-козидов	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Все НПВП	Антибиотики группы аминогли-козидов	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Все НПВП	Антидепрес-санты (моклобемид)	Повышает эффекты НПВП	

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ 2

Препарат А	Препарат Б	Механизмы. Проявления взаимодействия	Рекомендации
Все НПВП	Бета-адрено-блокаторы	Снижается гипотензивный эффект бета-блокаторов	
Все НПВП	Бифосфонаты (тилудроновая кислота)	Биодоступность повышается для тилудроновой кислоты	
Все НПВП	ГКС	Повышает риск ЖК-кровотечений и образования язв	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Все НПВП	Литий, препараты лития	Торможение почечной экскре-ции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать АСК или сулиндак, если необходимо назначение НПВП. Строгий контроль концентрации лития в крови
Все НПВП	Метотрексат (высокие «неревмато-логические» дозы)	Торможение почечной экскре-ции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсич-ности (взаимо-действие с "ревматологи-ческой" дозой метотрексата не отмечается)	Одновременное назначение противопоказано. Допустимо использование НПВП в промежут-ках химиотерапии
Все НПВП, особенно АСК	Мифепристон	Не рекомендуют принимать АСК и НПВП ранее 8-12 суток после отмены М	

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ 3

Препарат А	Препарат Б	Механизмы. Проявления взаимодействия	Рекомендации
Все НПВП	Пробенецид	Задерживает экскрецию индометацина, кетопрофена, кеторолака, напроксена, повышаются плазменные концентрации НПВП	
Все НПВП, особенно аспирин	Пероральные гипогликемические препараты производные сульфонилмочевины	Вытеснение из связи белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	Избегать НПВП, если возможно, или контролировать уровень глюкозы в крови
Все НПВП	Сердечные гликозиды	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности. При нормальной функции почек взаимодействие менее вероятно. Обострение сердечной недостаточности снижение клубочковой фильтрации, повышение плазменной концентрации СГ, увеличение его токсичности	Избегать НПВП, если возможно, или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Препарат А	Препарат Б	Механизмы. Проявления взаимодействия	Рекомендации
Все НПВП	Фенитоин	Торможение метаболизма, повышение концентрации в крови и токсичности	Избегать этих НПВП, если возможно, или контролировать концентрацию фенитоина в крови
Диклофенак и кеторолак (парентерально)	Антикоагулянты прямого действия (гепарин)	Повышается риск кровотечений	
Диклофенак натрия	Соли лития	Уменьшение клиренса лития на 25-60%, возможна интоксикация литием	
Диклофенак натрия	Циклоспорин	Повышается риск нефротоксичности. Плазменные концентрации Д. возрастают в 2 раза	
Ибупрофен	Миорелаксанты (баклофен)	Снижают выделение Б. почками	
Индометацин	Антипсихотичес-кие (галоперидол)	Выраженная сонливость	
В наибольшей степени – индометацин, фенилбутазон В наименьшей – сулиндак	Антигипертензивные препараты Бета-блокаторы Диуретики Ингибиторы АПФ	Ослабление гипотензивного действия за счёт торможения синтеза ПГ в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Использовать сулиндак и избегать, по-возможности, других НПВП при гипертензии. Строгий контроль АД. Может потребоваться усиление антигипертензивной терапии

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ 5

Препарат А	Препарат Б	Механизмы. Проявления взаимодействия	Рекомендации
В наибольшей степени – индометацин, фенилбутазон В наименьшей – сулиндак	Все диуретики	Ослабление диуретического и натрийуретического действия, ухудшение состояния при сердечной недостаточности	Избегать НПВП (кроме сулиндака) при сердечной недостаточности, строгий контроль за состоянием пациента
Индометацин	Десмопрессин	Потенциируется действие Д	
Индометацин	Пробенецид	Повышает уровень И. в крови	
Индометацин	Соли лития	Уменьшение клиренса лития на 25-60%, возможна интоксикация Л	
Кеторолак	Ингибиторы АПФ	Ослабление гипотензивного действия ингибиторов АПФ, повышается риск почечной недостаточности и гиперкалиемии	
Пироксикам	Противовирусные средства (Ритонавир)	Повышаются плазменные концентрации НПВП	
Салицилаты (натрия салицилат, салициламид)	Антикоагулянты	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	
Фенилбутазон	Антиконвульсанты (фенитоин)	Усиливаются эффекты фенитоина	

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ 6

Препарат А	Препарат Б	Механизмы. Проявления взаимодействия	Рекомендации
Фенилбутазон	Мизопростол	Повышается риск токсического действия Ф. На ЦНС	
Фенилбутазон	Противодиабетические препараты, производные сульфонилмочевины	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	
Фенилбутазон	Тироксин	Ложнонизкие концентрации Т	
Фенилбутазон	Холестирамин	Снижает абсорбцию фенилбутазона	
Фенилбутазон Оксифенбутазон	Непрямые антикоагулянты	Торможение метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать этих НПВП, если возможно, или проводить строгий контроль
Фенилбутазон Оксифенбутазон	Непрямые антикоагулянты	Торможение метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать этих НПВП, если возможно, или проводить строгий контроль

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ 7

КОМБИНАЦИИ ПОВЫШЕННОГО РИСКА

Препарат А	Препарат Б	Механизмы. Проявления взаимодействия	Рекомендации
Все НПВП (в меньшей степени- сулиндак)	Все диуретики	Высокий риск развития почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Все НПВП	Калийсбере-гающие диуретики (спиронолак-тон, амилорид, триамтерен)	Гиперкалиемия, парестезии, нарушение атриовентрикуляр-ной и вентри-кулярной проводимости с фибриляцией желудочков или асистолией	Избегать таких комбинаций или строгий контроль за уровнем калия в плазме
Индометацин	Триамтерен	Высокий риск развития острой почечной недостаточности	Комбинация противопоказана

http://visualrheumatology.ru/vzaimodeystvie-npvp-s-drugimi-lekars.html

Главные требования к НПВП для лечения острой боли

- Большая сила обезболивания (сопоставимая с наркотическими анальгетиками)
- Быстрое действие
- Выраженное противовоспалительное действие в той же дозе
- Простота дозирования
- Безопасность для пожилых (не повышать АД)
- Прямое показание – лечение острой боли
- Многообразие форм

Антипиретики

- 1.Производные анилина
- 2.Ацетоминофен, АСК (1-4г\сут)
- 3. Производные энолиевой кислоты (мелоксикам, лорноксикам, пироксикам)
- 4.Ибупрофен(до 1200мг\сут), анальгин, индометацин

  **пирозолы(амидопирин)*- вызывает фетальный агранулоцитоз, анафилактический шок(высоко токсичен).

  (Метамизол- не подтвержден более выраженный НЯ в виде агранулоцитоза относительно других НПВП)

  ***Индометацин*- назначают новорожденным при незаращении Баталова протока(между ЛА и аортой)

* Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017, 2020 Feb;126(2):116-125. doi: 10.1111/bcpt.13310. Epub 2019 Oct 7.

** Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, Abd El-Rahman El-Mashad , Heba El-Mahdy, Doaa El Amrousy, Marwa Elgendy , Eur J Pediatr., 2017 Feb;176(2):233-240.,doi: 10.1007/s00431-016-2830-7. Epub 2016 Dec 21.

Противовоспалительный эффект:

Пиразолы (кроме анальгина, амидопирина)	**Салицилаты (АСК) (более 4 г\сут)**	**Производные индолуксусной к-ты (индометацин)**	**Производные фенилуксусной к-ты (диклофенак, кеторолак)**	**Производные фенил-пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен)**

Парацетамол

- Селективный ингибитор ЦОГ- 3(?) (антипиретик)
  !НЕ Действует на тканевые провоспалительные агенты, действует на уровне ГМ, ЦНС.
- **Фармакокинетика:–** слабое (или отсутствие) противовоспалительное действие.При передозировки может привести к полной дисфункции печени. Абсорбция: После приема внутрь парацетамол абсорбируется быстро и полностью. C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) достигается через 10–60 мин после приема.Период полувыведения составляет около 2 часов. Метаболизируется в печени, выводится почками
- **Фармакодинамика:** низкая противовоспалительная активность, анальгетическая и антипиретическая активность= АСК.
- *Применяется как анальгетик при широком спектре:* Головная боль, Менструальная боль, Скелетно-мышечная боль (слабая)
- Входит в состава различных комбинаций с кодеином или кофеином
- Показан для применения у детей, не вызывает синдрома Рея

Ибупрофен

-Неселективный ингибитор ЦОГ-1,-2, Производное фенилпропионовой кислоты

- **Фармакокинетика:**Хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (связь с белками плазмы крови — 90%). *Всасывание незначительно уменьшается при приеме препарата после еды.*
  -Период полувыведения ($T_{1/2}$) — 2 часа. Выводится почками (в неизмененном виде не более 1%) и, в меньшей степени, с желчью.
  В дозах до 1200мг- антипиретик, анальгетик.

Метамизол Натрия(анальгин)

- -Ингибитор ЦОГ-3 (?), производное пиразола. **Фармакокинетика:** +снижает образование эндоперекисей, брадикининов, некоторых ПГ, свободных радикалов, ингибирует перекисное окисление липидов. При приеме внутрь быстро и полно абсорбируется. Уровень связывания активного метаболита с белками составляет 50–60%. Разрушается в печени. Экскреция проходит через почки.
- Действие развивается через 20–40 мин и достигает максимума через 2 ч.
- **Фармакодинамика:** анальгетическое действие, быстрый жаропонижающий эффект.

«Плюсы»- доступность и низкая стоимость. Часто используется в стационарах при острых болях или при обострении хронических болей («Баралгин»(метамизол+ дротаверин)

«Минусы»- ~~высокотоксичность (агранулоцитоз)~~ (пиразол, амидопирин),анафилактический шок при в\в.

Лорноксикам

-Неселективный ингибитор ЦОГ-1,-2, производное энолиевой кислоты(оксикам)

Фармакокинетика: Хорошо всасывается при приеме внутрь, Cmax= через 1-2ч. Прием вместе с пищей существенно снижает всасывание. Биодоступность 90-100%. Связывание с белками крови 99%. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 4 ч. Около 30% дозы выводится с мочой, преимущественно в виде метаболитов, остальная часть — с желчью.

Фармакодинамика: анальгетик, противовоспалит, жаропонижающий
Показания: при болях про почечной колике, при неврологических заболеваниях, травмах, Артритах различного генеза, б. Бехтерева.

Кетолорак

-Неселективный ингибитор ЦОГ-1,-2, производное гетероарил-уксусной кислоты.
Фармакокинетика: Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Биодоступность (внутрь)- 80-100%. Cmax=через 30-50 мин. При приеме с жирной пищей всасывание замедляется. Связывание с белками плазмы крови 99%.

Кеторолак представляет собой рацемическую смесь S(−)- и R(+)-энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено S(−)-формой.

T_{max} — 15–73 и 30–60 мин (в\в,в\м). Более 50% введенной дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов(глюкурониды, которые выводятся почками, и р-гидроксикеторолак). Выводится на 91% почками, 6% — через кишечник. $T_{1/2}$ у пациентов с нормальной функцией почек в среднем 5,3 ч (3,5–9,2 ч после в/м введения 30 мг).

Фармакодинамика: Анальгетический эффект. Также имеет жаропонижающий и противовоспалительный эффекты. Снижает агрегацию тромбоцитов.

Кетопрофен

-Неселективный ингибитор ЦОГ-1,-2. Производное фенил(арил)-пропионовой кислоты. Обладает антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, способствующих разрушению тканей при хроническом воспалении. Снижает выделение цитокинов, тормозит активность нейтрофилов.

Кетопрофен представляет собой рацемическую смесь энантиомеров, в которой фармакологическая активность связана с S-энантиомером.

Фармакокинетика: При приеме внутрь всасывается быстро и достаточно полно, биодоступность — около 90%. Связывается с белками крови 99%. Подвергается метаболизму в печени с образованием глюкурониодов.Метаболиты выводятся почками.

Фармакодинамика: Одинаково выраженное противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее действие (выраженные)

Диклофенак

-Неселективный ингибитор ЦОГ-1,-2, производное гетероарил-уксусной кислоты.

Фармакокинетика: После введения внутрь полностью резорбируется, пища может замедлять скорость всасывания, не влияя на его полноту. C_{max} в плазме достигается через 1–2 ч. Биодоступность — 50%. Связывание с белками плазмы крови — свыше 99%. римерно 35% выводится в виде метаболитов с фекалиями; около 65% метаболизируется в печени и выводится через почки в виде неактивных производных. $T_{1/2}$ из плазмы — около 2 ч, синовиальной жидкости — 3–6 ч

Фармакодинамика: Ослабляет боль в состоянии покоя и при движении, утреннюю скованность, припухлость суставов, улучшает их функциональную способность. При воспалительных процессах, возникающих после операций и травм, быстро облегчает как спонтанную боль, так и боль при движении, уменьшает воспалительный отек на месте раны.
! По противовоспалительной активности превосходит ацетилсалициловую кислоту, бутадион, ибупрофен; имеются данные о большей выраженности клинического эффекта и лучшей переносимости по сравнению с индометацином; при ревматизме и болезни Бехтерева эквивалентен преднизолону и

Индометацин

- Неселективный ингибитор ЦОГ-1,-2, производное индолуксусной кислоты.

Фармакокинетика: После приема внутрь однократной дозы 25 или 50 мг быстро абсорбируется, T_{max} — около 2 ч; при ректальном использовании скорость абсорбции выше. При приеме внутрь биодоступность составляет 90–98%. Связывание с белками плазмы — 90–98%. $T_{1/2}$ — 4–9 ч. Экскретируется преимущественно почками — 70% (30% — в неизмененном виде) и ЖКТ — 30%. Проходит через ГЭБ, плаценту, проникает в грудное молоко. Не удаляется при гемодиализе.

Фармакодинамика: Оказывает антиагрегантное действие. Вызывает ослабление или исчезновение болевого синдрома ревматического и неревматического характера.

Показания: Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный, псориатический, ювенильный хронический артрит, артрит при болезни Педжета и Рейтера, невралгическая амиотрофия, Инфекционно-воспалительные заболевания лор-органов с выраженным болевым синдромом

Целекоксиб

-Высокоселективный ингибитор ЦОГ-2, сульфаниламид.

Фармакокинетика: При приеме внутрь быстро всасывается, C_{max} достигается примерно через 3 ч. Прием пищи, особенно богатой жирами, замедляет всасывание. Степень связывания с белками плазмы — 97%. Равновесная концентрация достигается к 5-му дню. Равномерно распределяется в тканях, проникает через ГЭБ. Биотрансформируется в печени преимущественно при участии изофермента **CYP2C9 цитохрома P450.** $T_{1/2}$ — 8–12 ч, общий клиренс — 500 мл/мин. Выводится в виде неактивных метаболитов, преимущественно через ЖКТ, незначительное количество (менее 1%) неизмененного целекоксиба обнаруживается в моче.

Фармакодинамика: не снижает агрегацию тромбоцитов и не увеличивает время кровотечения, *противовоспалительное, анальгезирующее действие*.

Показания: Ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит.

Фармакокинетика НПВП

TABLE 36–1 Properties of aspirin and some other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Drug	Half-Life (hours)	Urinary Excretion of Unchanged Drug	Recommended Anti-Inflammatory Dosage
Aspirin	0.25	<2%	1200–1500 mg tid
Salicylate[1]	2–19	2–30%	See footnote[2]
Celecoxib	11	27%[3]	100–200 mg bid
Diclofenac	1.1	<1%	50–75 mg qid
Diflunisal	13	3–9%	500 mg bid
Etodolac	6.5	<1%	200–300 mg qid
Fenoprofen	2.5	30%	600 mg qid
Flurbiprofen	3.8	<1%	300 mg tid
Ibuprofen	2	<1%	600 mg qid
Indomethacin	4–5	16%	50–70 mg tid
Ketoprofen	1.8	<1%	70 mg tid
Meloxicam	20	<1%	7.5–15 mg qd
Nabumetone[4]	26	1%	1000–2000 mg qd[5]
Naproxen	14	<1%	375 mg bid
Oxaprozin	58	1–4%	1200–1800 mg qd[5]
Piroxicam	57	4–10%	20 mg qd[5]
Sulindac	8	7%	200 mg bid
Tolmetin	1	7%	400 mg qid

[1]Major anti-inflammatory metabolite of aspirin.
[2]Salicylate is usually given in the form of aspirin.
[3]Total urinary excretion including metabolites.
[4]Nabumetone is a prodrug; the half-life and urinary excretion are for its active metabolite.
[5]A single daily dose is sufficient because of the long half-life.

Basic & clinical pharmacology / by Betram G. Katzung.Katzung, Betram G. New York : McGraw-Hill, 2018

Препарат	Дозировки (средние, максимальные)	Механизм действия	Положительные свойства	Сложности при применении, риски и побочные эффекты
Парацетамол (Ацетаминофен, Панадол)	500 мг 3–4 раза в сутки, максимальная доза 4 г (у злоупотребляющих алкоголем – 2 г)	Не до конца изучен, ингибитор ЦОГ	Низкий потенциал развития побочных эффектов у детей, а также у взрослых без сопутствующих заболеваний	Относительно слабый анальгетик (++), трудно использовать в качестве монотерапии. Малая терапевтическая широта. При превышении дозировки, а также у злоупотребляющих алкоголем возможно развитие фульминантной печеночной недостаточности. Нефротоксичность!
Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)	250–500 (1000) мг 2–6 раз в сутки, не более 4 г	Необратимый неселективный ингибитор ЦОГ, в малых дозах – ингибитор ЦОГ-1	Кардиопротекция (в малых дозах), низкая стоимость	Слабый анальгетический эффект (++), трудно использовать в качестве монотерапии. Может вызывать «аспириновую» астму и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а также повышает риск развития кровотечений. Противопоказано применение у детей до 15 лет ввиду риска развития синдрома Рейе
Ибупрофен (Нурофен)	200 мг 3 – 4 раза в сутки, не более 1200 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Приемлемое сочетание эффективности (+++)/ безопасности	Может вызывать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, дегенерацию хрящей суставных поверхностей. Применяется с осторожностью при нарушении функции печени и почек
Кетопрофен (Кетонал)	50–100 мг 1–2 раза в сутки, не более 200 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Очень высокая эффективность (+++++), имеет центральное действие	Исключительно высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани! Нефротоксичность, гепатотоксичность, миелотоксичность
Метамизол (Анальгин)	250–500 мг 2–3 раза в сутки, не более 3 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Достаточно высокая эффективность (++++), низкая стоимость	Ввиду выраженной миелотоксичности (высокий риск развития агранулоцитоза) запрещен к применению в большинстве стран мира. Гепатотоксичность
Напроксен	250–500 мг 2 раза в сутки, не более 1,75 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Может назначаться совместно с аспирином в низких дозах, отсутствие кардиотоксичности	Умеренная эффективность (+++). При применении отмечены кровотечения и перфорации ЖКТ
Мелоксикам (Мовалис)	7,5–15 мг 1 раз в сутки, не более 15 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-2	Высокая эффективность (++++) при очень хорошей переносимости, низкий риск развития повреждения органов ЖКТ	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности, но при клинически стабильном циррозе печени снижение дозы препарата не требуется
Диклофенак (Ортофен, Вольтарен)	25–50 мг 2–3 раза в сутки, не более 150 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Низкая токсичность	Умеренная эффективность (+++). Высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани при длительном применении! Часто вызывает аллергические реакции
Нимесулид (Найз, Нимесил)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Достаточно высокая эффективность (+++)	Курс применения не может превышать 15 дней в связи с высоким риском поражения печени, при применении желателен контроль АСТ и АЛТ, абсолютно противопоказан при язвенной болезни, потенциально может повышать риск инфаркта миокарда
Целекоксиб (Целебрекс)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Низкий потенциал побочных эффектов на ЖКТ и хрящевую ткань	Согласно инструкции по применению, ввиду повышения риска инфаркта миокарда, рекомендован прием максимально короткими курсами и в наименьших рекомендованных дозах; нежелательно совместное применение с аспирином
Пенталгин	1 таб. 2 раза в сутки, не более 4 таб.	Комбинированный препарат	Высокая эффективность (++++)	Содержит опиоидный анальгетик (кодеин)! Может вызывать зависимость и привыкание. Ожидаемы трудности при необходимости «переключить» на другой НПВС. Высокий потенциал лекарственных взаимодействий (ввиду наличия фенобарбитала), гепатотоксичность, миелотоксичноть (содержит метамизол)

Указаны дозировки у взрослых, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, относительная эффективность отражена полуколичественно (+ – +++++)

Источники:

1- Кукес В.Г., Клиническая фармакология : учебник / Кукес В.Г. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1024 с.

2-Харкевич Д.А.,Учебник по Фармакологии, ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.

3-Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии А. М. Овечкин, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова/ Регионарная анестезия и лечение острой боли,2009, Т.III, 2, с.05-14

4-pH-dependent inhibition of tetrodotoxin-resistant Na(+) channels by diclofenac in rat nociceptive neurons,Michiko Nakamura , Il-Sung Jang , Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016 Jan 4;64:35-43. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.003. Epub 2015 Jul 12.

5-Холл,Дж.Э, Медицинская физиология по Гайтону и Холлу/ Дж.Э. Холл / Пер.с.англ.; Под. Ред. В.И. Кобрина, М.М.Галагудзы, А.Е.Умрюхина, 2-е издание, испр. и доп. =М.: Логосфера, 2018- 1328 с: ил. 21,6 см.

6-Венгеровский А. И. Фармакология Курс лекций: учеб. пособие. - 4 изд М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015.

7-The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease Authors: Raber, Inbar; McCarthy, Cian P; Vaduganathan, Muthiah; Bhatt, Deepak L; Wood, David A; Cleland, John G F; Blumenthal, Roger S; McEvoy, John W DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30541-0 Journal: Lancet (London, England) Year: 2019

8- Хударова А., Осадчук М. НПВП-ГАСТРОПАТИИ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ . Врач, 2018; (5): 17-23 https://doi.org/10.29296/25877305-2018-05-04

9-Пучиньян Н. Ф. и др. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – №. 1.

10- FitzGerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase–2. New Engl J Med 2001; 345: 433–442
4. Simon DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev 2004; 56: 387–437
11- Абрамченко В.В. Нестероидные противовоспалительные средства в акушерстве и гинекологии / Абрамченко В.В., Прошян А.П. СПб.: Элби, 2005. - 316 с.

12- A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children, Dipak J Kanabar, Inflammopharmacology, 2017 Feb;25(1):1-9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3. Epub 2017 Jan 6.

13-REYE (RAY'S) SYNDROME: A PROBLEM EVERYONE SHOULD REMEMBER, I Chornomydz 1, O Boyarchuk 1, A Chornomydz, Georgian Med News , Nov;(272):110-118.
**Celecoxib, ibuprofen, and indomethacin alleviate depression-like behavior induced by interferon-alfa in mice

14-Azadeh Mesripour, Shahrzad Shahnooshi, Valiollah Hajhashemi, J Complement Integr Med, 2019 Aug 15;17(1):/j/jcim.2019.17.issue-1/jcim-2019-0016/jcim-2019-0016.xml. doi: 10.1515/jcim-2019-0016.

15-http://visualrheumatology.ru/vzaimodeystvie-npvp-s-drugimi-lekars.html

16- Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017, 2020 Feb;126(2):116-125.

doi: 10.1111/bcpt.13310. Epub 2019 Oct 7.

17- Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, Abd El-Rahman El-Mashad , Heba El-Mahdy, Doaa El Amrousy, Marwa Elgendy , Eur J Pediatr., 2017 Feb;176(2):233-240.,doi: 10.1007/s00431-016-2830-7. Epub 2016 Dec 21

18- Basic & clinical pharmacology / by Betram G. Katzung.Katzung, Betram G. New York : McGraw-Hill, 2018

19--Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–.2020 Mar 20.,PMID: 31643940, NBK548628,

20--J Clin Pharm Ther. 2017 Feb;42(1):27-38. doi: 10.1111/jcpt.12484. Epub 2016 Dec 26.,**Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis**, B R Gunter [1], K A Butler [1], R L Wallace [2], S M Smith [3], S Harirforoosh [4]

21- *Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial*, Robert S. Bresalier, M.D., Robert S. Sandler, M.D., Hui Quan, Ph.D., James A. Bolognese, M.Stat., Bettina Oxenius, M.D., Kevin Horgan, M.D., Christopher Lines, Ph.D., Robert Riddell, M.D., Dion Morton, M.D., Angel Lanas, M.D., Marvin A. Konstam, M.D., and John A. Baron, M.D. for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators /March 17, 2005 N Engl J Med 2005; 352:1092-1102 DOI: 10.1056/NEJMoa050493

22-Acta Neurol Scand, 2019 May;139(5):405-414.,doi: 10.1111/ane.13074. Epub 2019 Mar 8, **Treatment of medication overuse headache-A review,** Signe B Munksgaard [1,2], Samuel K

Ирхина Марина Денисовна, студентка 616 группы,
лечебного факультета ПСПбГМУ им.И.П.Павлова
irkhinamd17@gmail.com
Куратор Журнального Клуба ЛКФАС