

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ С КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЕЙ

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Учебное пособие

Владикавказ 2015

Нестероидные противовоспалительные препараты. Учебное пособие. – УМО 47/05.05-21 от 28.09.2015 г.

Авторы: д.м.н., профессор Болиева Л.З., зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией, к.м.н. Гонобоблева Т.Н., доцент кафедры фармакологии с клинической фармакологией, Арчегова Э.Г., аспирант кафедры фармакологии с клинической фармакологией, к.м.н. Филиппова Ю.А., ассистент кафедры фармакологии с клинической фармакологией.

Рецензенты:

Воронков А.В. – д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

Уметов М.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии КБГУ

В учебном пособии представлены современные данные о клинической фармакологии нестероидных противовоспалительных препаратов. Приводятся формы выпуска и торговые наименования препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, рецептурные прописи на разные лекарственные формы. Учебное пособие содержит тестовые задания и ситуационные задачи с эталонами ответов по разделу «Нестероидные противовоспалительные препараты». Настоящее пособие предназначено для студентов, обучающихся по образовательным программам высшего профессионального образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия».

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ФАРМАКОДИНАМИКА	8
ФАРМАКОКИНЕТИКА	15
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	18
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ	21
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	24
ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ	28
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	62

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АСК – ацетилсалициловая кислота

ГКС - глюкокортикостероиды

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЛТ – лейкотриены

НПВП – нестероидное противовоспалительное средство.

ПГ – простагландины

ПГЕ₂– простагландин E₂

ПГ_I₂ – простациклин

ТХА₂ – тромбоксан A₂

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦОГ – циклооксигеназа

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее важных лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике. Основными показаниями для их назначения являются воспалительные процессы и боль различной этиологии, лихорадка, профилактика тромбозов (ацетилсалициловая кислота). Поэтому НПВП чрезвычайно широко используются в ревматологии, кардиологии, неврологии, онкологии, гинекологии, хирургии и других областях медицины.

За последние 30 лет количество НПВП значительно возросло. В настоящее время данная группа насчитывает более 80 препаратов и более 500 созданных на их основе многокомпонентных лекарственных форм, имеющих определенные особенности действия и применения. Ежегодно в мире НПВП принимают около 300 млн человек, из них 200 млн приобретают препараты без рецепта. В России доля НПВП занимает примерно 30% фармацевтического рынка. При этом следует особо подчеркнуть тот факт, что даже кратковременный прием относительно небольших доз НПВП может приводить к развитию серьезных побочных эффектов, прежде всего поражению желудочно-кишечного тракта.

Большой прогресс достигнут в последние годы ввиду идентификации двух изоформ фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и разработки нового класса НПВП, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2). **Полагают**, что внедрение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клиническую практику позволит повысить безопасность лечения и расширить показания для их применения в медицине.

История применения противовоспалительных средств насчитывает не одно тысячелетие. Великий врач Древней Греции Гиппократ (460-377 до н.э.) рекомендовал применять кору ивы, содержащую салицилаты, для лечения лихорадки и уменьшения боли при родах. Римский врач Цельс описал четыре

классических признака воспаления (повышение температуры, боль, отек, гиперемия) и использовал экстракт коры ивы для уменьшения этих симптомов.

В 1827 г. из коры ивы был выделен гликозид салицин, в 1838 г. была выделена салициловая кислота, в 1860 г. осуществлен ее синтез. В 1869 г. компанией Байер синтезирована ацетилсалициловая кислота, которая с 1874 г. стала широко использоваться в клинической практике для лечения ревматической лихорадки, подагры и др. ревматических заболеваний, а в 1898 г. начато ее коммерческое производство под названием аспирин. В дальнейшем были синтезированы и внедрены в клиническую практику метамизол, амидопирин, парацетамол, бутадиион, индометацин и др. Поскольку эти средства, обладая противовоспалительной активностью, в то же время отличаются от глюкокортикостероидов как по химическим свойствам, так и по механизму действия, они получили общее название нестероидные противовоспалительные препараты.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Большинство применяемых в настоящее время НПВП являются неселективными ингибиторами обеих изоформ ЦОГ. Относительно недавно, в конце 90-х годов, появились селективные ингибиторы ЦОГ-2. Таким образом, новая классификация НПВП, предложенная Е.Л. Носоновым в 2001 году, базируется на их разделении по селективности в отношении изоформ ЦОГ.

I. Неизбирательные ингибиторы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2)

Производные салициловой кислоты

Кислота ацетилсалициловая

Производные антраниловой кислоты

Кислота мефенамовая

Кислота флуфенамовая

Производные тиразолон

Фенилбутазон

Производные индолуксусной кислоты

Индометацин

Производные фенилуксусной кислоты

Диклофенак-натрий

Производные фенилпропионовой кислоты

Ибупрофен

Производные нафтилпропионовой кислоты

Напроксен

Оксикамы

Пироксикам

II. Избирательные ингибиторы ЦОГ-1

Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

III. Избирательные ингибиторы ЦОГ-2

Мелоксикам

Нимесулид

IV. Высокоизбирательные ингибиторы ЦОГ-2

Целекоксиб

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противовоспалительное действие

Уменьшение биосинтеза простагландинов

Важнейшую роль в развитии воспалительного процесса любой этиологии играют простагландины (ПГ) (тканевые гормоны, аутокоиды), обнаруженные во всех тканях животных и человека. Они принадлежат к классу ненасыщенных жирных кислот. В основе базовой структуры всех ПГ лежит циклическая структура - пентановое кольцо с двумя цепями, содержащими в совокупности 20 атомов углерода. Общим предшественником всех ПГ является арахидоновая кислота, образующаяся из мембранных фосфолипидов при участии фосфолипазы A_2 . Метаболизм арахидоновой кислоты происходит двумя путями: циклооксигеназный (при участии ЦОГ) регулирует образование ПГ, липооксигеназный – лейкотриенов (ЛТ) (рис. 1).

Функции ПГ в организме человека многообразны и реализуются посредством их взаимодействия с различными рецепторами (табл. 1).

Таблица 1. Основные эффекты эйкозаноидов

Эйкозаноиды	Рецептор	Эффект
ПГЕ ₂	EP ₁	Сокращение мышц бронхов и ЖКТ
	EP ₂	Расслабление мышц сосудов, бронхов и ЖКТ
	EP ₃	Сокращение мышц бронхов, матки, угнетение секреции желудочного сока, повышение секреции нейтральной слизи, торможение липолиза, снижение выделения медиаторов в ЦНС
ПГF ₂	FP	Сокращение матки
ПГD ₂	DP	Расширение сосудов, антиагрегантный эффект, расслабление матки и мышц ЖКТ
ПГI ₂ (простациклин)	IP	Антиагрегантное действие, вазодилатация
ТХА ₂ (тромбоксан A ₂)	TP	Стимуляция агрегации тромбоцитов, вазоконстрикция

Фосфолипиды клеточной мембраны

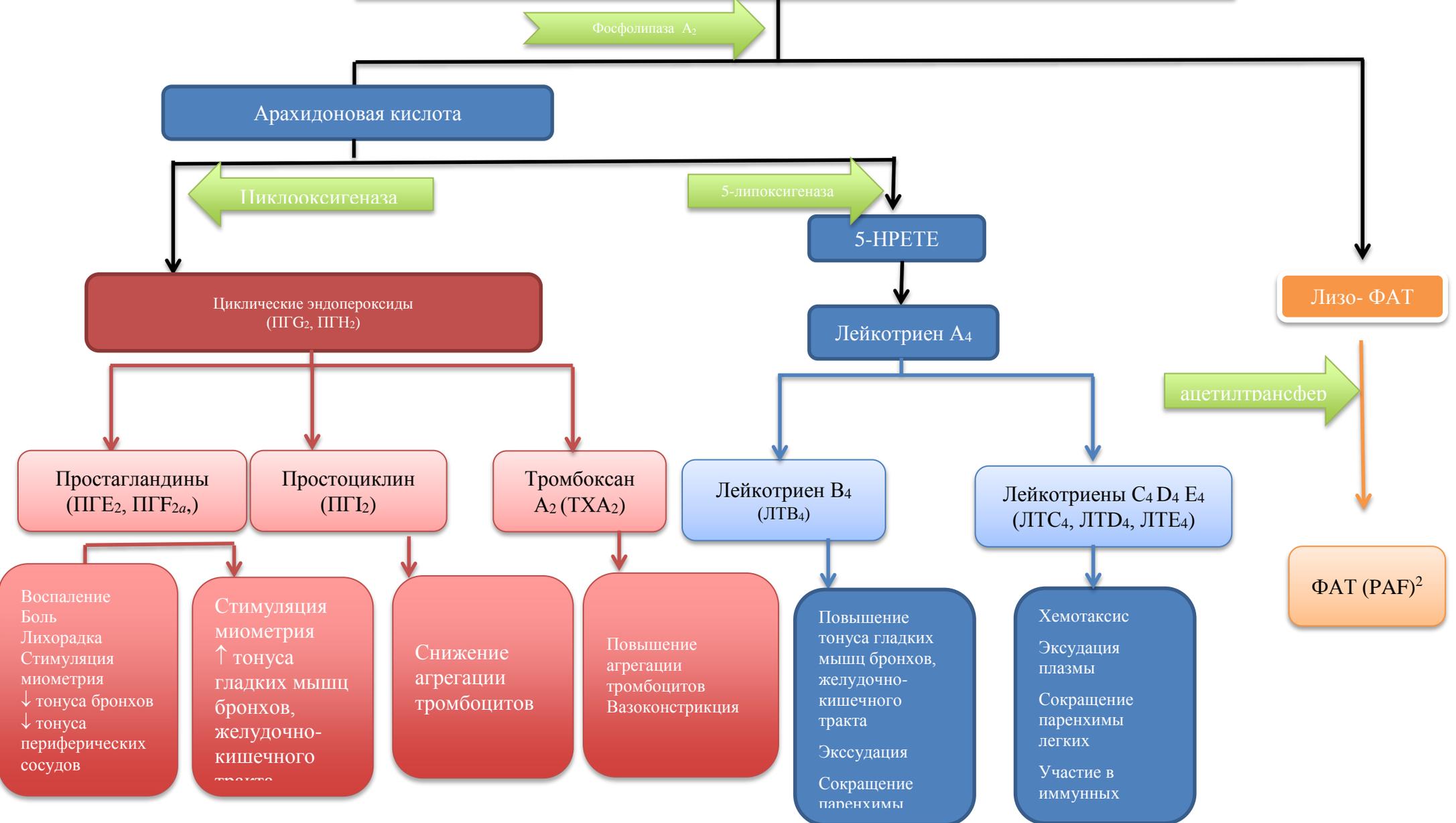


Рис. 1. Метаболиты арахидоновой кислоты и их основные эффекты

Кроме того, ПГ являются *медиаторами воспалительной реакции*: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГЕ₂ и ПGI₂); *сенсibiliзируют рецепторы* к медиаторам боли (гистамину, серотонину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности; *повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции* к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом – ПГЕ₂); увеличивают выход ферментов лизосом, активируют ферменты резорбции костной ткани - коллагеназу и металлопротеиназы.

Несмотря на различия в химической структуре, все НПВП имеют общие терапевтические и побочные эффекты, что объясняется единым механизмом действия. В 1971 году было показано, что ацетилсалициловая кислота подавляет активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и блокирует ПГ из арахидоновой кислоты. Позднее было обнаружено, что существует по меньшей мере две изоформы ЦОГ. *ЦОГ-1* является «конституциональной» формой фермента, постоянно присутствует в эндоплазматическом ретикулуме клеток (за исключением эритроцитов и обеспечивает синтез ПГ, участвующих в регуляции физиологических функций организма (гастропротекции, агрегации тромбоцитов, состоянии почечного кровотока, клубочковой фильтрации, выведении ионов и воды, тонуса матки, сперматогенеза и др.). *ЦОГ-2* – «индуцируемая» форма фермента, активность которого возрастает в 10-80 раз при воспалении. Индукторами ЦОГ-2 являются цитокины – ИЛ-1, ФНО- α , а также бактериальные липополисахариды, ингибиторами – глюкокортикостероиды, ИЛ-4. Образуемые под влиянием ЦОГ-2 ПГ принимают участие в развитии и прогрессировании острого и хронического воспаления. В связи с этим, J.R. Vane (1994) сформулировал гипотезу, согласно которой противовоспалительное действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные

эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) – с подавлением активности ЦОГ-1 (рис. 2).

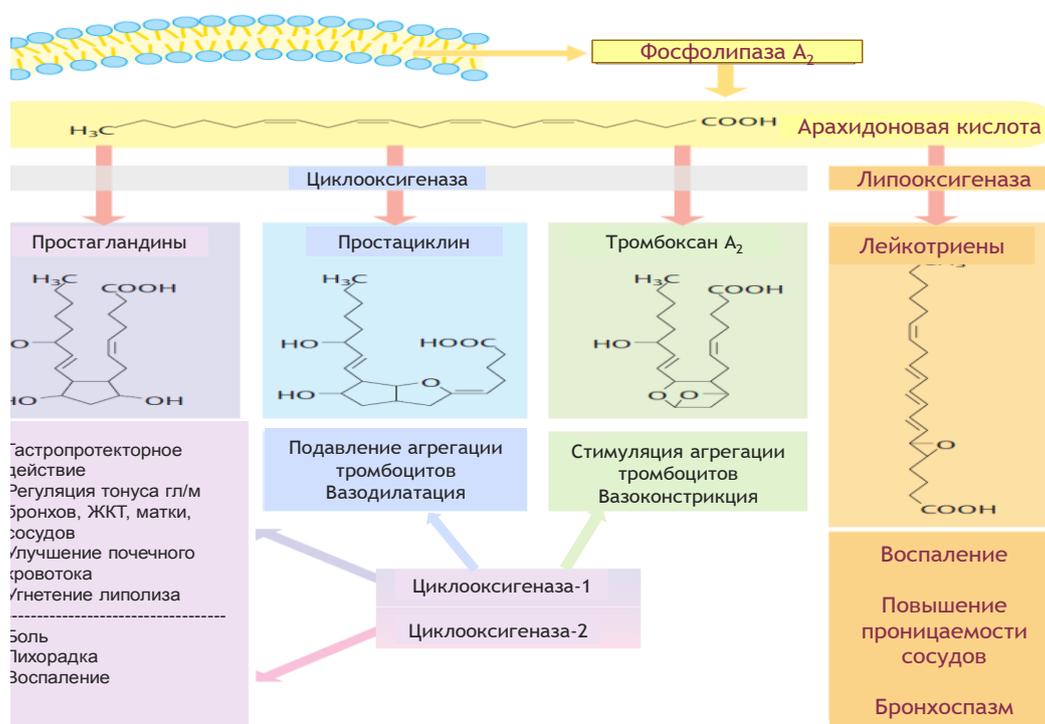


Рис. 2. Метаболизм арахидоновой кислоты

ЦОГ-независимые механизмы противовоспалительного действия НПВП

Наряду с влиянием на экспрессию ЦОГ, широко изучаются альтернативные механизмы, которые могут определять противовоспалительное действие НПВП. НПВП *подавляют синтез и экспрессию молекул адгезии* в эндотелии сосудов и клетках крови (в эндотелии локализованы селектины и внутриклеточная молекула адгезии-1, на поверхности лейкоцитов и тромбоцитов находятся интегрины). Ингибирование молекул адгезии нарушает миграцию клеток в очаг воспаления. НПВП *стабилизируют лизосомы* и препятствуют освобождению гидролитических ферментов – протеаз, липаз, фосфатаз, вызывающих тканевой некроз. *Антиоксидантный эффект* НПВП обусловлен уменьшением образования эндопероксидов в циклооксигеназной реакции, торможением фагоцитоза и освобождения перекисных продуктов из нейтрофилов и макрофагов. Салицилаты прямо нейтрализуют свободные

радикалы, а также в комплексе с ионами меди катализируют реакцию дисмутации. НПВП проявляют *антагонизм в отношении медиаторов воспаления*: уменьшают активность ферментов, участвующих в биосинтезе гистамина, серотонина, брадикинина, ингибируют фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов и вызывают накопление цАМФ; салицилаты, бутадиион, производные фенилалкановых кислот и нимесулид уменьшают дегрануляцию тучных клеток и выброс биологически активных веществ; бутадиион и индометацин вступают в конкурентные отношения с гистамином и серотонином за связь с рецепторами. НПВП нарушают продукцию АТФ (подавляют гликолиз и аэробное дыхание, снижают содержание коферментов дегидрогеназ, разобщают окисление и фосфорилирование) и, тем самым, *ограничивают биоэнергетику воспаления*.

Предположительно, важную роль в действии НПВП играет *подавление синтеза окиси азота (NO)*. Окись азота – газообразный свободный радикал, который рассматривается как важный паракринный/аутокринный медиатор воспаления и ряда других физиологических и патологических процессов. Большой интерес представляют данные об участии NO в регуляции синтеза ПГЕ₂. Показано, что NO усиливает экспрессию ЦОГ-2 и синтез ПГЕ₂ различными клетками, включая хондроциты. Эти данные свидетельствуют, что подавление синтеза NO может быть важным ЦОГ-независимым механизмом действия некоторых НПВП.

Одним из возможных механизмов действия НПВП является прерывание активации нейтрофилов на уровне гуанозинтрифосфатсвязывающего белка (G-белка).

Таким образом, механизмы, лежащие в основе противовоспалительного действия современных НПВП до конца неясны. Следует отметить, что многие из них установлены в опытах *in vitro* с использованием концентраций НПВП, существенно превышающих терапевтические. Очевидно, что наиболее универсальным и клинически значимым механизмом действия всех препаратов данной группы является ингибирование ЦОГ-зависимого синтеза НПВП.

НПВП подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты – индометацин, диклофенак, фенилбутазон – действуют также на фазу пролиферации, уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей. По противовоспалительной активности все НПВП уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу А₂, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов, также являющихся важнейшими медиаторами воспаления.

Обезболивающее действие

Обезболивающий эффект НПВП рассматривают как следствие угнетения гипералгезии в очаге воспаления. Они подавляют синтез ПГ и простагландина – факторов, потенцирующих раздражающее действие ИЛ-1, ФНО_α, гистамина, серотонина, брадикинина и др. Кроме того, НПВП ограничивают экссудацию, что прекращает механическое давление на болевые окончания. В последние годы появились данные о том, что НПВП оказывают не только периферическое, но и центральное анальгезирующее действие, так как уменьшают активность ЦОГ-2 и образование ПГ в структурах головного мозга, участвующих в проведении и восприятии боли, потенцируют тормозящее влияние центрального серого вещества на болевые центры, стимулируя высвобождение эндорфинов, усиливают блокаду NDMA-рецепторов.

В большей степени действие НПВП проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВП менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия наркотическим анальгетикам. В то же время, в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола при коликах и послеоперационных болях. Эффективность НПВП при почечной колике, возникающей у больных мочекаменной болезнью, во многом связана с торможением продукции ПГЕ₂ в почках, снижением

почечного кровотока и образования мочи. Это ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект. Преимуществом НПВП перед наркотическими анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, а при коликах имеет значение еще и то, что они не обладают спазмогенным действием.

Жаропонижающее действие

НПВП нормализуют температуру тела при лихорадке, но не вызывают понижения нормальной температуры тела. Лихорадка возникает вследствие повышенного образования ПГЕ₂ в гипоталамусе при участии ЦОГ-2. Индукторами этого фермента являются цитокины и другие пирогены, поступающие из воспаленной ткани. В тепловом центре ПГЕ₂ вызывает накопление цАМФ, что нарушает нормальное соотношение ионов натрия и кальция и сопровождается преобладанием функции теплопродукции над теплоотдачей. НПВП уменьшают синтез ПГЕ₂ и восстанавливают нарушенное равновесие, расширяют сосуды кожи и повышают потоотделение.

Антиагрегационный эффект

В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает аспирин, который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Иммunosuppressивное действие

НПВП уменьшают общую иммунологическую реактивность организма и угнетают специфические реакции на антигены. Иммуотропное действие основано на способности НПВП блокировать связывание арахидоновой кислоты с G-белками лейкоцитов, что нарушает их активацию и хемотаксис в зону воспаления. НПВП подавляют активацию фактора транскрипции в T-

лимфоцитах, что препятствует транскрипции генов, кодирующих синтез цитокинов, ревматоидного фактора, комплемента и молекул клеточной адгезии. Данное действие выражено умеренно и проявляется при длительном применении.

Таким образом, в действии НПВП выделяют ряд основных звеньев.

1. Уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативные проявления воспалительного процесса.

2. Стабилизация лизосом, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомных гидролаз, способных оказывать повреждающее воздействие на любые тканевые компоненты.

3. Торможение выработки АТФ в процессах окислительного и гликолитического фосфорилирования, что приводит к снижению энергетического обеспечения воспалительного процесса и снижению интенсивности воспаления.

4. Торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления.

5. Модификация субстрата воспаления, т.е. некоторое изменение молекулярной конфигурации компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами.

6. Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и к уменьшению противовоспалительного склеротического процесса.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Все НПВП обладают достаточно высокой степенью абсорбции и биодоступности при приеме внутрь. За исключением ацетилсалициловой кислоты, препараты в значительной степени (90-99%) связываются с белками плазмы крови, что определяет возможность их взаимодействия с другими лекарственными средствами и может привести к повышению концентрации свободных фракций в плазме крови. НПВП метаболизируются в печени,

выводятся почками, продукты биотрансформации не обладают фармакологической активностью.

Терапевтический эффект НПВП при заболеваниях суставов в определенной степени связывают со скоростью и степенью их накопления в синовиальной жидкости. Содержание НПВП в суставной жидкости возрастает постепенно; после прекращения приема препарата элиминация из суставов происходит медленнее и в суставе он сохраняется значительно дольше, чем в крови. Прямой корреляции между концентрациями препарата в крови и синовиальной жидкости нет, при этом имеет значение и способ введения препарата (внутрь, внутривенно, местно).

Скорость выведения зависит от дозы препарата и рН мочи. В связи с тем, что многие препараты этой группы – слабые органические кислоты, они быстрее выводятся при щелочной реакции мочи, чем при кислой.

Основные сведения по фармакокинетике нестероидных противовоспалительных препаратов приведены в таблицах 2-3.

Таблица 2

Концентрация НПВП в синовиальной жидкости при ревматических заболеваниях

Препарат	Заболевание	Время достижения максимума СЖ/С, мин	Концентрация СЖ/С, мкг/мл	T _{1/2} СЖ/С, ч
Кислота ацетилсалициловая	РА	45/30	6,0/11	36/16
Ибупрофен	РА, ОА	210/90	8,2/26	180/130
Флубипрофен	РА	360/90	1,7/7,0	230/230
Кетопрофен	РА	180-360/60	0,5-2/3,2-6,5	-/100
Напроксен	РА	-	24/35	-
Индометацин	РА	120/60		540/60
Диклофенак	РА	240/60	0,7/30	-

Таблица 3

Показатели фармакокинетики НПВП.

МНН	Доза, мг/сутки	Абсорбция	Биодоступность	Метаболизм	T _{1/2} , ч	Элиминация
Кислота ацетилсалициловая	3000-4000	80%	70%	90% в течение первого часа	0,5	80% через почки, 20% через ЖКТ и легкие
Фенилбутазон	600	90%	85-90%	95% в печени	24	70% через почки, 30% через ЖКТ
Индометацин	100-150	100%	96-98% per os, 85% - ректально	80% в печени	4-9	70% через почки, 30% через ЖКТ
Ибупрофен	600-1200	95-100%	95-100%	90% в печени	2-3	80% через почки, 20% через ЖКТ
Напроксен	500-1000	95-100%, пища замедляет всасывание	95-100%	90% в печени	2-3	80% через почки, 20% через ЖКТ
Диклофенак	100-150	Около 100%	60-79%	99% в печени	1,5-3,5	75% через почки, 25% через ЖКТ
Пироксикам	20-30	Около 100%	Около 100%	95% в печени	Около 40	100% через почки
Нимесулид	200	Около 100%, пища замедляет скорость всасывания			1,5-5	65% через почки, 35% через ЖКТ
Мелоксикам	7,5-15	89%	100%	100%	20	50% через почки, 50% через ЖКТ
Целекоксиб	200-400	100%	99%	100%	8-12	Через ЖКТ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Ревматические заболевания: ревматизм, ревматоидный артрит, подагрический артрит, псориатический артрит, реактивные артриты различной этиологии, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера и др.
2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата: остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная).
3. Неврологические заболевания: невралгии, радикулит и др.
4. Болевой синдром различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли, дисменорея, почечная, печеночная колика.
5. Лихорадка.
7. Профилактика артериальных тромбозов.

Необходимо отметить, что в настоящее время широко обсуждаются возможности расширения показаний к применению НПВП. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 играют чрезвычайно важную роль в развитии не только воспаления, но и ряда других, чрезвычайно важных процессов в организме человека. Так, гиперэкспрессия изофермента ЦОГ-2 ассоциируется с развитием таких патологических состояний, как злокачественные новообразования, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, инсульт, атеротромбоз и ряд других.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что НПВП замедляют прогрессирование и сроки развития болезни Альцгеймера. Подтверждением является снижение частоты болезни Альцгеймера у больных ревматоидным артритом по сравнению с общей популяцией. Кроме того, показано, что у больных с болезнью Альцгеймера, принимающих НПВП, отмечаются менее выраженные нарушения неврологического статуса по сравнению с пациентами, не принимающими этих препаратов.

Основанием для изучения возможной антиканцерогенной активности НПВП послужили исследования, в которых была обнаружена взаимосвязь между ПГ и процессом канцерогенеза. В середине 70-х г.г. A. Bennet, M.

DeiTassa (1975) обнаружили, что злокачественные новообразования человека, в том числе опухоли толстой кишки, продуцируют большие количества ПГ, чем окружающие нормальные ткани. Они предположили, что такие опухоли сами являются промоторами своего роста. Многочисленные исследования последних лет подтверждают важную роль ПГ в развитии злокачественных новообразований разной локализации. Эти сведения и послужили толчком к проведению большого количества экспериментальных и эпидемиологических исследований химиопрофилактической активности НПВП при новообразованиях различной локализации и гистологического строения.

ЦОГ-2 гиперэкспрессируется при кишечном канцерогенезе и является важной, если не единственной молекулярной мишенью для НПВП. Результаты ряда экспериментальных исследований, проведенных на моделях колоректального рака, индуцированного химическими канцерогенами, свидетельствуют о дозозависимом подавлении кишечного канцерогенеза при помощи НПВП и снижении частоты возникновения новообразований на 40-50%. Примечательно, что снижение частоты новообразований данной локализации отмечается у больных ревматоидным артритом, которые, как правило, длительно лечатся высокими дозами НПВП.

Для рака пищевода также характерна гиперэкспрессия ЦОГ-2 и гиперпродукция ПГЕ₂ в аденокарциноме и плоскоклеточной карциноме. Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует о снижении частоты возникновения аденокарциномы пищевода на 52 %, плоскоклеточной карциномы на 48% под влиянием НПВП. При этом эффективность химиопрофилактики прямо зависела от длительности приема препарата.

Результаты небольшого количества эпидемиологических исследований в отношении злокачественных новообразований других локализаций противоречивы. В ряде исследований продемонстрировано увеличение уровня ПГ в клетках рака молочной железы и высказано предположение о потенциальной связи между увеличением синтеза ПГ, метастатическим потенциалом опухолевых клеток и уменьшением выживаемости больных. По

данным эпидемиологических исследований прием НПВП ассоциируется со снижением риска развития рака молочной железы. Сообщается о снижении на 32% рака легких, бронхов и трахеи у лиц, принимавших аспирин. Высокие уровни ЦОГ-2 мРНК были обнаружены в ткани высокодифференцированной аденокарциномы легких, низкие уровни в низкодифференцированной аденокарциноме, плоскоклеточном и мелкоклеточном раке легкого. Эти данные свидетельствуют, что ген ЦОГ-2 экспрессируется в карциномах и предраковых изменениях, но не в нормальной легочной ткани, давая, таким образом, некоторое объяснение возможной защитной роли НПВП в отношении легочного канцерогенеза.

Полагают, что противоопухолевое и антипролиферативное действие НПВП может быть опосредовано несколькими механизмами. Основное значение придают влиянию НПВП на ЦОГ-2 зависимую регуляцию апоптоза опухолевых клеток. Действительно, в клетках аденокарцином толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы, опухолей пищевода, легких и ряда других локализаций выявлено существенное увеличение экспрессии ЦОГ-2. Отмечена связь между гиперэкспрессией ЦОГ-2 и ростом трансформированных и раковых клеток, их способностью к метастазированию, а стабильная гиперэкспрессия ЦОГ-2 увеличивает резистентность опухолевых клеток к апоптозу. Предполагается, что НПВП, ингибируя ЦОГ, тем самым увеличивают клеточный пул арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота катализирует образование сфингомиелиназы, принимающей участие в гидролизе церамида, вторичного посредника, активирующего апоптоз. Таким образом, метаболиты ЦОГ-2 принимают участие в поддержании роста трансформированных опухолевых клеток, а противоопухолевые эффекты НПВП могут быть связаны с их способностью ингибировать экспрессию ЦОГ-2.

Подтверждением является тот факт, что применение высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба в течение 6 месяцев у больных семейным полипозом позволило снизить число полипов на 28 %. В настоящее время

целекоксиб разрешен FDA к применению в качестве средства профилактики колоректального рака у больных семейным аденоматозным полипозом.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что дальнейшее изучение роли ЦОГ в развитии заболеваний человека имеет большое значение для изучения механизмов патогенеза и разработки новых подходов к профилактике и лечению целого ряда заболеваний.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Поражение желудочно-кишечного тракта

Основным негативным свойством всех НПВП является высокий риск развития неблагоприятных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. У 30-40% больных, получающих НПВП, отмечаются диспепсические расстройства, у 10-20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% – кровотечения и перфорации.

В настоящее время выделен специфический синдром – *НПВП-индуцированная гастропатия*. Он обусловлен ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов и лишь отчасти связан с локальным повреждающим влиянием НПВП на слизистую. Поэтому гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВП. Поражение слизистой желудка связано с торможением синтеза простагландинов, уменьшением выработки защитной слизи и бикарбонатов и одновременным повышением продукции соляной кислоты.

Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП условно подразделяются на несколько основных категорий:

- 1) симптоматические (диспепсия): тошнота, рвота, диарея, запоры, изжога, боли в эпигастральной области;
- 2) субэндотелиальные геморрагии, эрозии и язвы в желудке, реже в двенадцатиперстной кишке и желудочно-кишечные кровотечения, которые условно объединяются термином «НПВП-индуцированная гастропатия», при этом характерным является отсутствие клинических симптомов;
- 3) энтеропатия и воспаление кишечника.

Несмотря на высокую ulcerогенную активность НПВП, очевидно, что тяжелые осложнения со стороны ЖКТ не являются закономерным следствием лечения данными препаратами. В настоящее время выделяют ряд ведущих факторов риска НПВП-индуцированной гастропатии, имеющих разное клиническое значение.

Факторы риска НПВП-индуцированной гастропатии

Определенные:

- Возраст старше 65 лет
- Патология желудочно-кишечного тракта в анамнезе
- Одновременное применение диуретиков, ингибиторов АПФ
- Прием высоких доз НПВП
- Одновременный прием нескольких НПВП
- Сочетанный прием НПВП и ГКС
- Сочетанный прием НПВП и антикоагулянтов
- Прием неселективных НПВП с длительным периодом полужизни

Вероятные:

- Женский пол
- Курение
- Прием алкоголя
- Инфекция *H. Pylori*

Поражение почек

Нефрологические побочные эффекты НПВП можно разделить на три категории:

- Обратимая почечная недостаточность и артериальная гипертензия.
- Сосочковый некроз.
- Интерстициальный нефрит.

Гематологические нарушения

Наиболее серьезные осложнения - апластическая анемия и агранулоцитоз, развиваются при применении пиразолонов. Актуальность этой проблемы для России обусловлена широким использованием метамизола натрия, применение которого запрещено более чем в 30 странах мира, так как по результатам Международного исследования риск развития агранулоцитоза при использовании метамизола возрастает в 16 раз.

НПВП тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают некоторое антикоагулянтное действие, в результате чего могут развиваться кровотечения.

Поражение печени

Практически все НПВП могут вызывать умеренное поражение печени. Наиболее часто это наблюдается при применении сулиндака, индометацина, реже при приеме диклофенака и пироксикама. Поражение печени при приеме НПВП может быть обусловлено как иммунными процессами, так и прямым токсическим действием. Степень тяжести варьирует от транзиторного изменения активности трансаминаз до развития токсического гепатита.

Аллергические реакции

Крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит и др. Поражения кожи и слизистых составляют 12-15% всех случаев осложнений при применении НПВП. Обычно развиваются на 1-3-й неделях лечения и проявляются кореподобной сыпью, фотосенсибилизацией, крапивницей. Могут возникать и более тяжелые кожные поражения, такие как многоформная эритема, фиксированная эритема, токсикодермии. Непереносимость НПВП в сочетании с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом формируют симптомокомплекс «аспириновой астмы» или «аспириновой триады».

Нарушение функций ЦНС

Отмечают у 1-6% пациентов. Наиболее частыми неврологическими побочными эффектами являются головные боли, головокружения, повышенная утомляемость, нарушения сна. Нарушения психики при приеме НПВП могут проявляться галлюцинациями, спутанностью сознания, депрессией (чаще при приеме индометацина).

Синдром Рея

Редкое, но прогностически неблагоприятное (летальность может достигать 50%) осложнение при применении ацетилсалициловой кислоты – остро развивающаяся тяжелая энцефалопатия в сочетании с жировой

дегенерацией печени и почек. Обычно развивается при использовании кислоты ацетилсалициловой при вирусных инфекциях у детей.

Методы улучшения переносимости НПВП

Методы лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии являются предметом интенсивных клинических исследований.

Профилактика НПВП-индуцированной гастропатии

- Ингибиторы протонного насоса (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, рабипразол 20 мг или пантопразол 40 мг 1 раз в день до завтрака)
- Мизопростол 200 мг 3 раза в день
- Изменение тактики применения НПВП:
 - снижение дозы;
 - переход на местное или ректальное введение;
 - прием кишечнорастворимых лекарственных форм;
 - применение селективных ингибиторов ЦОГ-2

Рекомендации по ведению больных с НПВП-индуцированной гастропатией

Клинические проявления	Рекомендации
Диспепсия	Ингибиторы протонного насоса (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, рабипразол 20 мг или пантопразол 40 мг 1 раз в день до завтрака) <i>или</i> Антагонисты H ₂ -рецепторов (ранитидин/низатидин 150 мг 2 раза в день; фамотидин 20 мг 2 раза в день)
Инфекция <i>H. pylori</i>	Эрадикация инфекции у больных с язвенным анамнезом
Активная язва при возможности отмены НПВП	Ингибиторы протонного насоса (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, рабипразол 20 мг или пантопразол 40 мг 1 раз в день до завтрака) <i>или</i> Антагонисты H ₂ -рецепторов (ранитидин/низатидин 150 мг 2 раза в день; фамотидин 20 мг 2 раза в день)
Активная язва при невозможности отмены НПВП	Ингибиторы протонного насоса (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, рабипразол 20 мг или пантопразол 40 мг 1 раз в день до завтрака), мизопростол 200 мг 3 раза в день, регулярный эндоскопический контроль

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Взаимодействие НПВП с другими лекарственными препаратами может быть фармакодинамическим и/или фармакокинетическим.

Выше сказано, что практически все НПВП имеют высокую степень сродства к белкам плазмы крови, в частности, к альбумину. Являясь органическими кислотами, они способны вытеснять из связи с белком другие лекарственные средства и занимать их место. Вытеснение лекарственного средства из связи с белком приводит к увеличению концентрации его фармакологически активной свободной фракции, что может приводить к нежелательным клиническим последствиям. В качестве примера можно привести вытеснение метотрексата из связи с альбумином при одновременном приеме НПВП, которое приводит к критическому повышению концентрации фармакологически активной формы метотрексата в крови. Учитывая высокую токсичность метотрексата, последствия подобного взаимодействия могут быть фатальными.

Большое клиническое значение имеет взаимодействие НПВП с антикоагулянтами. Среди механизмов подобного взаимодействия следует отметить однонаправленное действие в отношении системы гемостаза, а также фармакокинетическое взаимодействие, связанное с вытеснением антикоагулянтов из связи с белком. Вследствие подобного взаимодействия может развиваться желудочно-кишечное кровотечение.

НПВП могут *усиливать* действие не прямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических средств. В то же время, они *ослабляют* эффект антигипертензивных препаратов, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина и некоторых других лекарственных средств, что имеет существенное клиническое значение и влечет за собой ряд практических рекомендаций. Многие препараты, назначаемые одновременно с НПВП, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику.

Сведения о значимых лекарственных взаимодействиях НПВП приводятся в таблице 5.

Таблица 5

Влияние НПВП на эффекты других лекарственных средств

Препарат	НПВП	Действие	Рекомендации
<i>Фармакокинетическое взаимодействие</i>			
Непрямые антикоагулянты	Фенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать назначения этих НПВПили проводить строгий контроль
	Все, особенно кислота ацетилсалициловая	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать назначения НПВПили проводить строгий контроль
Пероральные гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины)	Фенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	Избегать назначения НПВПили строго контролировать уровень глюкозы в крови
	Все, особенно кислота ацетилсалициловая	Вытеснение из связи белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	
Дигоксин	Все	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	Избегать назначения НПВПили строго контролировать клиренс креатининаи концентрацию дигоксина в крови
Антибиотики – аминогликозиды	Все	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Метотрексат (высокие "ревматологические" дозы)	Все	Торможение почечной экскреции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсичности (взаимодействие с "ревматологической" дозой метотрексата не отмечается)	Одновременное назначение противопоказано. Допустимо использование НПВП в промежутках химиотерапии
Препараты лития	Все (в меньшей степени аспирин, сулиндак)	Торможение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать аспирин или сулиндак. Строгий контроль концентрации лития в крови.
Препарат	НПВП	Действие	Рекомендации

Фенитоин	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Торможение метаболизма, повышение концентрации в крови и токсичности	Избегать этих НПВП, если возможно, или строго контролировать концентрацию фенитоина в крови
<i>Фармакодинамическое взаимодействие</i>			
Антигипертензивные препараты Бета-блокаторы Диуретики Ингибиторы АПФ	В наибольшей степени – индометацин, фенилбутазон. В наименьшей – сулиндак	Ослабление гипотензивного действия за счёт торможения синтеза ПГ в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Использовать сулиндак. По возможности, избегать назначения других НПВП при гипертензии. Строгий контроль артериального давления. Может потребоваться усиление антигипертензивной терапии
Диуретики	В наибольшей степени – индометацин, фенилбутазон. В наименьшей – сулиндак	Ослабление диуретического и натрийуретического действия, ухудшение состояния при сердечной недостаточности	Избегать назначения НПВП (кроме сулиндака) при сердечной недостаточности, строго контролировать состояние пациента
Непрямые антикоагулянты	Все	Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой и торможения агрегации тромбоцитов	Избегать назначения НПВП, если возможно
<i>Комбинации повышенного риска</i>			
Диуретики все	Все кроме сулиндака	Повышенный риск развития почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Триамтерен	Индометацин	Высокий риск развития острой почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Все калийсберегающие	все	Высокий риск развития гиперкалиемии	Избегать таких комбинаций или строго контролировать уровень калия в плазме

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ (ACIDUM ACETYLSALICYLICUM)

МНН. Кислота ацетилсалициловая (Acidum acetylsalicylicum).

Торговое наименование. Аспирин (Aspirin), Bayer, Германия; Ацетилсалициловая кислота, Россия.

Формы выпуска. Таблетки по 0,1 г, 0,25 г и 0,5 г.

Фармакологические свойства. Действие кислоты ацетилсалициловой зависит от суточной дозы: в малых дозах – 50-325 мг – вызывает торможение агрегации тромбоцитов; в дозах 1,5-2,0 г оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие; в дозах 4,0-6,0 г обладает противовоспалительным действием. В дозе более 4,0 г/сутки аспирин усиливает экскрецию мочевой кислоты (урикозурическое действие).

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Всасывание аспирина усиливается при измельчении таблетки и приеме ее с теплой водой, а также при использовании "шипучих" таблеток. $T_{1/2}$ составляет 15 минут. Под действием эстераз слизистой желудка, печени и крови от аспирина отщепляется салицилат, который обладает основной фармакологической активностью. Максимальная концентрация салицилата в крови развивается через 2 часа после приема аспирина, $T_{1/2}$ его составляет 4-6 часов. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой, причем при повышении рН мочи выведение усиливается.

Показания. Ревматизм, ревматоидный артрит, инфекционно-аллергический миокардит; лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях; болевой синдром слабой и средней интенсивности различного генеза (невралгия, миалгия, головная, зубная боль); профилактика тромбозов и эмболий, профилактика инфаркта миокарда.

Режим дозирования. *Взрослые:* неревматические заболевания – 0,5 г 3-4 раза в день; ревматические заболевания – 5,0-8,0 г в сутки, кратность назначения 4-5 разв сутки; как антиагрегант – 100-325 мг/сутки в один прием.

Дети старше 12 лет: неревматические заболевания – разовая доза 10-15 мг/кг 4 раза в день; ревматические заболевания – при массе тела до 25 кг – 80-100 мг/кг/день, при массе более 25 кг – 60-80 мг/кг/день.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, анорексия, боли в эпигастрии, диарея. Редко – возникновение эрозивно-язвенных поражений, кровотечений

из ЖКТ; аллергические реакции; нарушение функции печени; тромбоцитопения.

Противопоказания. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; «аспириновая астма»; наличие в анамнезе аллергических реакций на НПВП; гемофилия; геморрагический диатез; гипопротромбинемия; авитаминоз К; выраженные нарушения функции почек; острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа у детей до 12 лет; беременность.

Передозировка или отравление. В легких случаях проявляется симптомами "салицилизма": шум в ушах, оглушенность, снижение слуха, головная боль, нарушения зрения, иногда тошнота и рвота. При тяжелой интоксикации развиваются нарушения со стороны центральной нервной системы и водно-электролитного обмена. Отмечается одышка, нарушения кислотно-основного состояния (сначала респираторный алкалоз из-за потерь углекислоты, затем метаболический ацидоз вследствие угнетения тканевого обмена), полиурия, гипертермия, обезвоживание. Возрастает потребление кислорода миокардом, может развиваться сердечная недостаточность, отек легких.

Взаимодействия. Ацетилсалициловая кислота усиливает токсичность метотрексата, эффекты наркотических анальгетиков, других НПВП, гипогликемических средств для приема внутрь, гепарина, непрямых антикоагулянтов, тромболитиков - ингибиторов агрегации тромбоцитов, сульфаниламидов (в т.ч. ко-тримоксазола), трийодтироксина; снижает - урикозурических препаратов (бензбромарон, пробенецид). гипотензивных средств и диуретиков (спиронолактон, фуросемид). Глюкокортикостероиды, алкоголь и этанолсодержащие препараты увеличивают повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ, повышают риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Ацетилсалициловая кислота повышает концентрацию дигоксина, барбитуратов и препаратов лития в плазме крови. Антациды, содержащие магния и/или алюминия гидроксид, замедляют и ухудшают всасывание ацетилсалициловой кислоты.

Rp.: Acidi acetylsalicylici 0,1

D.t.d. №10 in tabulettis

S. Внутрь по 1 табл. в сутки после ужина.

ФЕНИЛБУТАЗОН (PHENYLBUTAZONE)

МНН. Фенилбутазон (Phenylbutazone)

Торговое наименование. Бутадион (Butadion), Gedeon Richter, Венгрия.

Фармакологические свойства. Нестероидное противовоспалительное средство. Превосходит аспирин по силе противовоспалительного эффекта. Усиливает выведение из организма мочевой кислоты.

Формы выпуска. Таблетки по 0,03; 0,05 и 0,15 г; мазь 5%- 20 г.

Фармакокинетика. Быстро всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови развивается через 2 часа. $T_{1/2}$ составляет около 18-21 ч. Подвергается биотрансформации в печени; выводится почками.

Показания. *Внутрь.* Болезнь Бехтерева, подагра. При ревматических заболеваниях (ревматизм, ревматоидный артрит, псориатический артрит, узловатая эритема) в качестве резервного средства. *Мазь.* Воспаление кожных покровов после инъекций, укусы насекомых, воспаление геморроидальных узлов, травматические повреждения мягких тканей, воспалительные инфильтраты, растяжение мышц и сухожилий, фантомные боли, ревматоидный артрит, синовит, тендовагинит (в качестве вспомогательной терапии).

Режим дозирования. *Взрослые:* начальная доза – 450-600 мг/день в 3-4 приема. После достижения терапевтического эффекта используются поддерживающие дозы – 150-300 мг/день в 1-2 приема. *У детей* до 14 лет не применяется.

Побочные эффекты. Отеки, тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии, ulcerогенное действие; кожная сыпь, зуд, крапивница; лейкопения (агранулоцитоз), анемия; невриты, снижение слуха и зрения; аллергические реакции. Широкое использование фенилбутазона ограничивают его частые и серьезные нежелательные реакции, которые встречаются у 45% больных. Наиболее опасно депрессивное действие препарата на костный мозг, следствием которого являются *гематотоксические реакции* – апластическая анемия и агранулоцитоз, часто вызывающие летальный исход. Риск апластической анемии более высок у женщин, у людей старше 40 лет, при длительном применении. Однако и при кратковременном приеме лицами молодого возраста может развиваться фатальная апластическая анемия. Отмечаются также лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения и гемолитическая анемия.

Противопоказания. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; язвенный колит; бронхиальная астма; нарушения функции печени и почек; нарушения кроветворения; недостаточность кровообращения; нарушения сердечного ритма; беременность.

Предупреждения. Нельзя применять фенилбутазон и содержащие его комбинированные препараты (*реопирин, пирабутол*) как анальгетики или антипиретики в широкой клинической практике.

Взаимодействия. Фенилбутазон является одним из наиболее сильных "вытеснителей" других лекарственных средств из связи с альбуминами плазмы, что ведет к повышению концентрации свободной (активной) фракции этих лекарственных средств в крови. Кроме того, он может угнетать метаболизм некоторых препаратов в печени. Поэтому, при сочетании с фенилбутазоном возможно усиление действия непрямых антикоагулянтов, оральных противодиабетических препаратов, сульфаниламидов и других лекарственных средств. Ухудшая почечный кровоток, фенилбутазон ослабляет действие диуретиков и антигипертензивных препаратов.

Rp.: Phenylbutazoni 0,15

D.t.d. №10 in tabulettis

S. Внутрь по 1 табл. на прием, 3 раза в день.

#

Rp.: UnguentiPhenylbutazoni 5% - 20,0

D.S. Наносить на поверхность кожи тонким слоем 3 раза в сутки.

ИНДОМЕТАЦИН (INDOMETACINUM)

МНН. Индометацин (Indometacinum)

Торговое наименование. Индобене (Indobene),Merckle, (Германия); Метиндол (Metindol), ICN Polfa Rzeszow, (Польша).

Формы выпуска. Таблетки по 0,005; 0,01 и 0,025 г; драже по 0,025 г; капсулы по 0,025 и 0,05 г; суппозитории ректальные по 0,05 и 0,1 г; 3% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл; 1% и 10% гель в тубах по 50 и 100 г; 5% и 10% мазь в тубах по 30 и 40 г; 1% глазная суспензия.

Фармакологические свойства. Нестероидное противовоспалительное средство. Является одним из наиболее активных НПВП. Обладает выраженной анальгетической активностью.

Фармакокинетика. Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь обычных и через 2-4 часа после приема пролонгированных ("ретард") лекарственных форм. Прием пищи замедляет всасывание. При ректальном введении всасывается несколько хуже и максимальная концентрация в крови развивается медленнее. $T_{1/2}$ составляет 4-9 часов. В полость суставов проникает медленно; подвергается биотрансформации в печени; выделяется почками.

Показания. Анкилозирующий спондилит, острый приступ подагры, ревматоидный артрит, активный ревматизм. При ювенильном ревматоидном артрите является препаратом резерва. Индометацин используется у недоношенных новорожденных для фармакологического закрытия открытого артериального протока. Эффект индометацина обусловлен ингибированием

синтеза ПГЕ₁, который поддерживает артериальный проток в открытом состоянии. Лучшие результаты отмечаются у детей с III-IV степенью недоношенности.

Режим дозирования. *Взрослые:* начальная доза – 25 мг 2-3 раза в день, максимальная – 150 мг/день в 3-4 приема. Таблетки "ретард" принимают начиная с 0,075 г 1-2 раза в день в течение 5-10 дней; затем 1 раз в день вечером. Ректальные суппозитории по 0,05 г или 0,1 г 1-2 раза в день. Внутримышечно по 0,06 г 1-2 раза в день в течение 7-14 дней. Наружно применяют мазь по 15 см 1-2 раза в день. *Дети:* 2-3 мг/кг/день в 3 приема внутрь, мазь по 7,5 см 1-2 раза в день. *В неонатологии:* внутрь 0,2-0,3 мг/кг 2-3 раза каждые 12-24 часа; при отсутствии эффекта дальнейшее применение индометацина противопоказано.

Побочные эффекты. Развиваются у 35-50% больных, в 20% случаев приводят к отмене препарата. Нейротоксические реакции: головная, головокружение, оглушенность, торможение рефлекторной деятельности; гастротоксичность; нефротоксичность (не следует использовать при почечной и сердечной недостаточности); реакции гиперчувствительности (возможна перекрестная аллергия с аспирином); угнетение кроветворения.

Взаимодействия. Повышает концентрацию в плазме дигоксина, метотрексата и препаратов Li⁺, что может привести к усилению их токсичности. Совместное использование с парацетамолом, циклоспорином и препаратами золота повышает риск развития нефротоксических эффектов. Усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических ЛС; усиливает действие непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, тромболитиков (алтеплазы, стрептокиназы и урокиназы) - возникает риск развития кровотечений. Снижает эффект диуретиков; снижает эффективность урикозурических и гипотензивных ЛС (в т.ч. бета-адреноблокаторов). Цефамандол, цефаперазон, цефотетан, вальпроевая кислота, пликамицин повышают частоту развития гипопротромбинемий и опасность кровотечений. Антациды и колестирамин снижают абсорбцию индометацина. Усиливает токсичность зидовудина; у новорожденных повышает риск развития токсических эффектов аминогликозидов (т.к. снижает почечный клиренс и повышает концентрацию в крови). Миелотоксичные ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Rp.: Indometacini 0,025

D.t.d. №10 in tabulettis

S. Внутрь по 1 табл. на прием 2 раза в день.

#

Rp.: Dragee Indometacini 0,025

D.t.d. №10

S. Внутрь по 1 драже на прием 2 раза в день.

#

Rp.: Indometacini 0,1

Olei Cacao 3,0

M. f. suppositorium rectale

D.t. d. №10

S. По 1 свече на ночь в прямую кишку.

#

Rp.: Unguenti Indometacini 5% - 30,0

D.S. Наносить на поверхность кожи тонким слоем 3 раза в сутки.

#

Rp.: Suspensionis Indometacini 1% - 5 ml

D.S. По 1 капле в полость конъюнктивы 3 раза в сутки.

ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЙ (DICLOFENAC SODIUM)

МНН. Диклофенак натрий (Diclofenacsodium)

Торговое наименование. Вольтарен (Voltaren), Ортофен (Ortophen), Артротек (Artrotec), Наклофен (Naclophen).

Формы выпуска. Таблетки покрытые оболочкой 0,025 и 0,05; мазь 1% и 2% в тубах по 30,0; раствор для в/м введения 25мг/мл (2,5%) в ампулах по 3 мл; суппозитории ректальные 0,05 и 0,1; капли глазные 0,1% раствор 5мл.

Фармакологические свойства. Является наиболее широко используемым НПВП в мире. Сочетает высокую, на уровне индометацина, противовоспалительную активность с хорошей переносимостью при длительном приеме.

Фармакокинетика. Диклофенак хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет 50-60%, что обусловлено эффектом "первого прохождения". Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 часа после приема внутрь и через 10-30 минут после введения внутримышечно. $T_{1/2}$ 1,5-2 часа.

Показания. Обладает сильным и быстрым анальгезирующим действием. При выраженном болевом синдроме (почечная или печеночная колика, послеоперационные боли, боли при травме) вводится внутримышечно.

Режим дозирования. Внутрь по 50 мг 2 раза в сутки; 75 – 100мг/сутки в 2-3 приема; 50-100мг ректально 2 раза в сутки; наружно в виде мази.

Побочные эффекты. Диклофенак в целом хорошо переносится. Нежелательные реакции, как правило, развиваются реже, чем при использовании многих других НПВП. Но при длительном применении препарат может оказать отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт

и, особенно, на печень, поэтому необходим клинический и лабораторный контроль.

Взаимодействие. Повышает концентрацию в плазме дигоксина, препаратов лития. Снижает эффект диуретиков, на фоне калийсберегающих диуретиков усиливается риск развития гиперкалиемии; на фоне антикоагулянтов, антиагрегантных и тромболитических ЛС (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа) повышается риск развития кровотечений (чаще ЖКТ). Уменьшает эффект гипотензивных и снотворных ЛС. Увеличивает вероятность возникновения побочных эффектов др. НПВП и ГКС (кровотечения в ЖКТ), токсичность метотрексата и нефротоксичность циклоспорина (за счет повышения их концентрации в плазме). Уменьшает эффект гипогликемических ЛС. Парацетамол повышает риск развития нефротоксичных эффектов диклофенака. Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота и пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии. Циклоспорин и препараты золота повышают влияние диклофенака на синтез Рg в почках, что проявляется повышением нефротоксичности. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина повышают риск развития кровотечений из ЖКТ. Одновременное назначение с этанолом, колхицином, кортикотропином и препаратами зверобоя продырявленного повышает риск развития кровотечений в ЖКТ. ЛС, вызывающие фотосенсибилизацию, повышают сенсибилизирующее действие диклофенака к УФ-облучению. ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию в плазме диклофенака, тем самым повышая его эффективность и токсичность. Антибактериальные ЛС из группы хинолона – повышение риска развития судорог.

Rp.: Diclofenac sodii 0,025
D.t.d. №10 in tabulettis
S. Внутрь по 1 табл. на прием 2 раза в день.

#

Rp.: Diclofenac sodii 0,1
Olei Cacao 3,0
M. f. suppositorium rectale
D.t.d. №10
S. По 1 свечена ночь в прямую кишку.

#

Rp.: Solutionis Diclofenac sodii 2.5% - 3 ml
D.t.d. №10 in ampullis
S. По 3мл в/м 2раза в сутки.

#

Rp.: Unguenti Diclofenac sodii 1% - 30,0

D.S. Наносить на поверхность кожи тонким слоем 3 раза в сутки.

#

Rp.: Solutionis Diclofenac sodii 0,1% - 5 ml

D.S. По 1 капле в полость конъюнктивы 4 раза в сутки.

ДИКЛОФЕНАК-КАЛИЙ (Вольтарен рапид)

По сравнению с диклофенак-натрием быстрее всасывается, причем, преимущественно, в желудке; оказывает более быстрый анальгезирующий эффект – через 20-30 минут после приема внутрь

Показания. Такие же, как у диклофенак-натрия. Показан для быстрого купирования болей.

Режим дозирования. *Взрослые*, внутрь 100-150 мг/день в 2-3 приема. При дисменорее суточная доза может быть увеличена до 200 мг. *Дети*: дозы не установлены.

Форма выпуска. Таблетки по 25 и 50 мг.

ИБУПРОФЕН (IBUPROFEN)

МНН. Ибупрофен (Ibuprofen).

Торговое наименование. Ибупрофен (Ibuprofen), Polfa, Польша; Ибупрофен Ланнахер, Lannacher, Австрия; Ибупрофен (Ibuprofen), ICNPharmaceuticals, США.

Формы выпуска. Таблетки, покрытые оболочкой по 400 мг; драже по 200 мг.

Фармакологические свойства. НПВП из группы производных пропионовой кислоты. Рацемическая смесь R- и S-энантиомеров. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Неселективно ингибирует два изофермента циклооксигеназы и уменьшает синтез ПГ.

Фармакокинетика. Абсорбируется около 80% принятой дозы. C_{max} создается через 0,5-1 ч. Связывание с белками плазмы – 90%. Медленно проникает в полость сустава, но задерживается в синовиальной ткани, создавая в ней большие концентрации, чем в плазме. Подвергается биотрансформации. Имеет двухфазную кинетику элиминации с $T_{1/2}$ 2-2,5 ч (для ретард-форм – до 12 ч).

Показания. Ревматоидный артрит, реактивный синовит при деформирующем остеоартрозе, псориатический артрит, острая суставная атака при подагре, болезнь Бехтерева, люмбагия, ишиалгия, миалгия, затылочная и межреберная невралгия, болевой синдром слабой и средней интенсивности, лихорадочные состояния при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Режим дозирования. Внутрь после еды взрослым по 400-600 мг 3-4 раза в сутки. При ревматоидном артрите по 800 мг 3 раза в сутки. Детям старше 12 лет – 20-40 мг/кг в сутки; для снижения температуры тела – 5-10 мг/кг. При дисменорее – 400-600 мг с интервалом 4-6 ч. Наружно 3-4 раза в сутки в течение 2-3 недель.

Побочные эффекты. Диспептические расстройства (тошнота, изжога, анорексия, рвота, дискомфорт и боли в эпигастральной области, метеоризм, диарея, обстипация); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; головные боли, головокружение, шум в ушах, бессонница, возбуждение, нарушения зрения, задержка жидкости, отеки, повышение АД, тромбоцитопения, гранулоцитопения, гемолитическая анемия, аллергические реакции.

Противопоказания. Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, неспецифический язвенный колит, «аспириновая астма», лейкопения, тромбоцитопения, геморрагические диатезы, тяжелые нарушения функции печени и почек, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, заболевания зрительного нерва, последний триместр беременности.

Взаимодействие. Индукторы микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, повышая риск развития тяжелых гепатотоксических реакций. Ингибиторы микросомального окисления снижают риск гепатотоксического действия. Снижает действие гипотензивных ЛС (в т.ч. БМКК и ингибиторов АПФ), натрийуретическую и диуретическую активность фуросемида и гидрохлоротиазида. Снижает эффективность урикозурических ЛС, усиливает действие непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков (повышение риска появления геморрагических осложнений), ульцерогенное действие с кровотечениями МКС и ГКС, колхицина, эстрогенов, этанола; усиливает эффект пероральных гипогликемических ЛС и инсулина. Антациды и колестирамин снижают абсорбцию ибупрофена. Повышает концентрацию в крови дигоксина, препаратов Li⁺ и метотрексата. Кофеин усиливает анальгезирующий эффект. При одновременном применении ибупрофен снижает противовоспалительное и антиагрегантное действие АСК. При одновременном применении с антикоагулянтными и тромболитическими ЛС повышается риск развития кровотечений. Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота, пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии. Миелотоксичные ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата. Циклоспорин и препараты золота усиливают влияние ибупрофена на синтез P_g в почках, что проявляется повышением

нефротоксичности. Ибупрофен повышает плазменную концентрацию циклоспорина и вероятность развития его гепатотоксичных эффектов. ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, снижают выведение и повышают плазменную концентрацию ибупрофена.

Rp.: Tabulettas Ibuprofeni 0,4 obductas № 50
D.S. Внутрь по 1 табл. на прием 3 раза в сутки.

#

Rp.: Dragee Ibuprofeni 0,2
D.t.d. № 10
S. Внутрь по 1 драже на прием 3 раза в день.

МЕЛОКСИКАМ (MELOXICAM)

МНН. Мелоксикам (Meloxicam)

Торговое наименование. Мовалис (Movalis), BoehringerIngelheim, Австрия.

Формы выпуска. Таблетки по 7,5 и 15 мг; суппозитории ректальные по 15 мг; раствор для в/м введения 10мг/мл (1%) в ампулах по 1,5мл.

Фармакологические свойства. НПВП, производное энолиевой кислоты. Селективно ингибирует ЦОГ-2, регулирующую синтез ПГ в очаге воспаления. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Фармакокинетика. Хорошо абсорбируется. Выход концентрации на плато происходит через 3-5 суток. 99% циркулирует в крови в связанной с белками форме. Проникает в синовиальную жидкость. Подвергается биотрансформации с образованием неактивных метаболитов. Выводится с фекалиями и мочой в равной пропорции. $T_{1/2}$ составляет 20 ч.

Показания. Ревматоидный артрит, остеоартриты, артрозы, и др. воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болевым синдромом. Дисменорея.

Режим дозирования. Внутрь во время еды в дозе 7,5-15 мг 1 раз в сутки; ректально – одна свеча в сутки; в/м по 1,5 мл 1 раз в сутки

Побочные эффекты. Со стороны ЖКТ: диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе, эзофагит, гастродуоденальные язвы, запор или диарея, метеоризм. Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, звон в ушах, сонливость. Разные: отеки, повышение АД, повышение креатинина и/или мочевины в сыворотке крови, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, фотосенсибилизация, аллергические реакции.

Противопоказания. Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, тяжелая печеночная или терминальная почечная недостаточность, беременность, лактация, детский возраст до 15 лет.

Взаимодействие. При одновременном приеме с др. НПВП повышается риск развития язвенных поражений ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения; повышает концентрацию Li^+ в плазме при одновременном применении с препаратами Li^+ ; снижает эффективность ВМК, гипотензивных ЛС; непрямые антикоагулянты, тиклопидин, гепарин, тромболитики повышают риск кровотечений; метотрексат усиливает миелодепрессивное действие; диуретики повышают риск развития нарушений функции почек; циклоспорин усиливает нефротоксическое действие; колестирамин ускоряет выведение. Миелотоксичные ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Rp.: Meloxicami 0,0075
D.t.d. №10 in tabulettis
S. Внутрь по 1 табл. на прием 1 раза в день.
#

Rp.: Meloxicami 0,015
Olei Cacao 3,0
M. f. suppositorium rektale
D. t. d. №10
S. По 1 свечена ночь в прямую кишку.
#

Rp.: Solutionis Meloxicami 1% - 1,5 ml
D.t.d. №10 in ampullis
S. По 1,5 мл в/м 1 раза в сутки.

НИМЕСУЛИД (NIMESULID)

МНН. Нимесулид (Nimesulid).

Торговое наименование. Месулид (Mesulid), Sanofi-Aventis, Франция; Найз (Nise), Dr. Reddy's Laboratories, Индия.

Формы выпуска. Таблетки 50 и 100 мг, суспензия оральная 50 мг/5 мл,

Фармакологические свойства. НПВП. Селективно ингибирует ЦОГ-2, подавляет синтез ПГ в очаге воспаления. Угнетает перекисное окисление липидов, ингибирует высвобождение миелопероксидазы. Не влияет на гемостаз.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и полностью всасывается. C_{max} достигается через 1,5-2,5 ч. В крови циркулирует в связанном с белками виде (до 99%). Подвергается биотрансформации в печени. Основным

метаболизмом (фармакологически активным) является гидроксинимесулид. Экскретируется почками (65%) и кишечником (35%).

Показания. Ревматоидный артрит, реактивные артриты, остеоартроз, бурситы, тендениты; болевой синдром средней интенсивности.

Режим дозирования. Внутрь после еды по 100 мг 2 раза в день.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, изжога, тошнота, боли в эпигастрии, аллергические реакции.

Противопоказания. Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, выраженные нарушения функции печени и почек, беременность, лактация.

Взаимодействия. Гепатотоксичные ЛС - повышение риска развития гепатотоксического действия. Усиливает действие антикоагулянтов. Может снижать диуретическое действие фуросемида. Вытесняет фуросемид, фенофибрат, салициловую кислоту и толбутамид из связи с белками плазмы. Может повышать токсичность метотрексата. Повышает концентрацию лития в плазме. Может усиливать нефротоксическое действие циклоспорина. При одновременном применении с ГКС, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина увеличивается риск развития кровотечений из ЖКТ.

Rp.: Nimesulidi 0,1
D.t.d. №10 in tabulettis
S. Внутрь по 1 табл. на прием 2 раза в день после еды.
#

Rp.: Suspensionis Nimesulidi 1% - 100ml
D.S. По 5мл 2 раза в день после еды.

ЦЕЛЕКОКСИБ (CELEBREX)

МНН. Целекоксиб (Celecoxib).

Торговое наименование. Целебрекс (Celebrex).

Формы выпуска. Капсулы по 100 мг, 200 мг.

Фармакологические свойства. НПВП. Высокоселективно ингибирует ЦОГ-2 блокирует продукцию ПГ, индуцирующей воспалительную реакцию. Оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее действие.

Фармакокинетика. Быстро и достаточно полно всасывается в ЖКТ. Стахрегистрируется через 2-3 ч. Жирная пища повышает биодоступность на 20% и продлевает Стахна 4 ч. Около 97% связывается с белками плазмы. Легко проходит гистогематические барьеры, включая ГЭБ. $T_{1/2}$ 5-12 ч. Биотрансформируется в печени. Выводится главным образом кишечником.

Показания. Ревматоидный артрит, остеоартроз, дисменорея.

Режим дозирования. Внутрь по 100-200 мг 2 раза в день.

Побочные эффекты. Со стороны ЖКТ: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко – запор, отрыжка, стоматит, рвота, нарушение функции печени; крайне редко – язва желудка и двенадцатиперстной кишки, дисфагия, перфорация кишечника. Со стороны ЦНС: головокружение, слабость.

Взаимодействие. Варфарин и другие антикоагулянты: при одновременном приеме возможно увеличение протромбинового времени. Флуконазол, кетоконазол: пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор СУР2С9) цефекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе (см. «Дозировка и способ применения»). Кетоконазол (ингибитор СУР3А4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм цефекоксиба. Ингибиторы АПФ /антагонисты ангиотензина II: ингибирование синтеза простагландинов может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / антагонистов ангиотензина II. Это взаимодействие должно приниматься во внимание при назначении цефекоксиба совместно с ингибиторами АПФ / антагонистами ангиотензина II. Однако не отмечалось значительного фармакодинамического взаимодействия с лизиноприлом в отношении влияния на артериальное давление. Диуретики: известные ранее НПВП у некоторых пациентов могут снижать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов за счет снижения почечного синтеза простагландинов, это следует иметь в виду при назначении цефекоксиба. Пероральные контрацептивы: не отмечалось клинически значимого влияния на фармакокинетику контрацептивной комбинации (1 мг норэтистерон /35 мкг этинилэстрадиол). Литий: отмечалось повышение концентрации лития в плазме примерно на 17% при совместном приеме лития и цефекоксиба. Пациенты, получающие терапию литием, должны быть под тщательным наблюдением при назначении или отмене цефекоксиба. Другие НПВП: Следует избегать одновременного применения цефекоксиба и других НПВП (не содержащих ацетилсалициловую кислоту). Другие препараты: не отмечалось клинически значимых взаимодействий между цефекоксибом и антацидами (алюминий- и магний-содержащие препараты), омепразолом, метотрексатом, глибенкламидом, фенитоином или толбутамидом. Цефекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, назначаемой для профилактики сердечнососудистых заболеваний.

Rp.: Celecoxibi 0,1

D.t.d. №10 in capsulis

S. Внутрь по 1 капсуле на прием 2 раза в день.

ПИРОКСИКАМ (PIROXICAM)

МНН. Пироксикам (Piroxicam).

Торговое наименование. Пироксикам, Sopharma AD, (Болгария);
Финальгель, Boehringer Ingelheim International, (Германия).

Формы выпуска. Таблетки по 10 мг, 20 мг; капсулы по 10 мг, 20 мг.

Фармакологические свойства. НПВП. Блокирует ЦОГ, угнетает синтез ПГ, в том числе в ЦНС, подавляет экссудативную и пролиферативную фазу воспаления, увеличивает порог болевой чувствительности к биологическим аминам, обладает альгогенными свойствами. Уменьшает пирогенное влияние ПГ на центр терморегуляции, увеличивает теплоотдачу. Вызывает ослабление болевого синдрома средней интенсивности. При суставных поражениях ослабляет и купирует воспаление, а также боль в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению амплитуды движений. Анальгетический эффект проявляется через 30 минут и сохраняется в течение 1 суток, противовоспалительный достигает значимого уровня к концу первой недели лечения.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается после приема внутрь. Уже через 1 ч в крови определяется высокая концентрация, которая удерживается свыше 24 ч. Связывается с белками плазмы. T_{1/2} – 38-45 ч, что позволяет поддерживать относительно постоянный уровень в плазме при однократном назначении в сутки.

Показания. Ревматоидный артрит, ревматизм, реактивные артриты, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, болевой синдром средней интенсивности различного генеза.

Режим дозирования. Внутрь. Воспалительные и дегенеративно-дистрофические заболевания суставов: 20 мг 1 раз в сутки (10-30 мг в сутки) в 1-2 приема. Ревматоидный артрит – 40 мг в сутки. Болевой синдром – 20-40 мг в сутки в 1-2 приема.

Побочные эффекты. Диспептические явления, отеки голеней, повышение уровней трансаминаз и мочевины в крови.

Противопоказания. Абсолютные: гиперчувствительность, обострение язвенной болезни, бронхиальная астма, аллергические заболевания. Относительные: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, хронический гастрит, энтероколит, нарушение функции печени и почек.

Взаимодействия. Антиагреганты, антикоагулянты повышают риск кровотечения. Вытесняет из связи с белками крови др. ЛС (клинически значимо для производных кумарина, сульфонамидов и производных сульфанилмочевины, производных гидантоина). ГКС, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина повышают риск изъязвления слизистой оболочки ЖКТ. Одновременный прием с др. НПВП и АСК повышает токсичность пироксикама. АСК (более 3.9 г/сут) снижает концентрацию пироксикама в сыворотке крови на 20%. В комбинации с антикоагулянтами снижает свертываемость крови (риск кровотечения). Метотрексат повышает гематотоксичность пироксикама (возможны летальные исходы). Циметидин повышает AUC и C_{max} пироксикама на 13-15%. Снижает диуретический эффект фуросемида. Снижает почечный клиренс и повышает C_{ss} препаратов лития (требуется контроль его концентрации).

Rp.: Piroxicami 0,02
D.t.d. №10 in tabulettis
S. Внутрь по 1 табл. на прием 2 раза в сутки.
#

Rp.: Piroxicami 0,02
D.t.d. №10 incapsulis
S. Внутрь по 1 капсула на прием 2 раза в сутки.

ПАРАЦЕТАМОЛ (PARACETAMOL)

МНН. Парацетамол (Paracetamol).

Торговое наименование. Парацетамол, Органика, (Россия).

Формы выпуска. Таблетки 500 мг; суппозитории ректальные 250 мг; раствор оральный 200 мг/5 мл; сироп 2,4%.

Фармакологические свойства. Ненаркотический анальгетик. Оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие, не оказывает противовоспалительное действие. Блокирует синтез ПГ в ЦНС. Нарушает проведение болевых импульсов в афферентных путях, уменьшает пирогенное действие ПГ на центр терморегуляции в гипоталамусе, усиливает теплоотдачу.

Фармакокинетика. Быстро всасывается из ЖКТ, связывается с белками плазмы. T_{1/2} 1-4 ч. Метаболизируется в печени с образованием глюкуронида и сульфата парацетамола. Выводится почками в виде продуктов конъюгации.

Показания. Болевой синдром различного генеза (головная и зубная боль, мигрень, миалгия, артралгия); лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях; плохая переносимость производных салициловой кислоты.

Режим дозирования. Внутрь взрослым и подросткам по 0,5-1,0 г до 4 раз в день (не более 4).

Побочные эффекты. Аллергические реакции; при длительном применении – метгемоглобинемия, нарушение функций печени и почек, гипохромная анемия.

Взаимодействие. Снижает эффективность урикозурических ЛС. Сопутствующее применение парацетамола в высоких дозах повышает эффект антикоагулянтных ЛС (снижение синтеза прокоагулянтных факторов в печени). Индукторы микросомального окисления в печени (фенитоин, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты), этанол и гепатотоксические ЛС увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, что обуславливает возможность развития тяжелых интоксикаций даже при небольшой передозировке. Длительное использование барбитуратов снижает эффективность парацетамола. Этанол способствует развитию острого панкреатита. Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. циметидин) снижают риск гепатотоксического действия. Длительное совместное использование парацетамола и др. НПВП повышает риск развития "анальгетической" нефропатии и почечного папиллярного некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности. Одновременное длительное назначение парацетамола в высоких дозах и салицилатов повышает риск развития рака почки или мочевого пузыря. Дифлунисал повышает плазменную концентрацию парацетамола на 50% - риск развития гепатотоксичности. Миелотоксичные ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Rp.: Paracetamoli 0,5
D.t.d. №10 in tabulettis
S. Внутрь по 1 табл. на прием.

#

Rp.: Paracetamoli 0,25
Olei Cacao 3,0
M. f. suppositorium rectale
D. t. d. №10
S. По 1 свече в прямую кишку.

#

Rp.: Solutionis Paracetamoli 4% - 100 ml
D.S. По 5 мл внутрь.

КЕТОПРОФЕН(KETOPROFEN)

МНН. Кетопрофен (Ketoprofen).

Торговое наименование. Кетонал, Лек, Словения; Фламакс, Реплекфарм, Республика Македония.

Формы выпуска. Таблетки по 50, 100 и 150 ("ретард") мг; капсулы по 50 мг; свечи по 100 мг; ампулы по 2 мл (50 мг/мл); гель, 5%.

Фармакологические свойства. Обладает выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием. Контролируемые клинические исследования у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом показали, что он не уступает по эффективности индометацину, диклофенаку и напроксену, превосходя ибупрофен и пироксикам. В дозе 50-100мг кетопрофен оказывает более сильный анальгезирующий эффект, чем комбинации парацетамол/кодеин и аспирин/кодеин.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при различных путях введения. Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь, через 2,4-4 часа после ректального и через 15-20 минут после внутримышечного введения. Период полувыведения составляет 1,6-1,9 часов.

Показания. Ревматоидный артрит, подагрический артрит, остеоартроз, болевой синдром (дисменорея, почечная колика, послеоперационные и посттравматические боли, боли при онкологических заболеваниях). При острой закрытой травме мягких тканей кетопрофен может использоваться наружно в виде геля. Как показали контролируемые исследования, он превосходит по эффективности аналогичные лекарственные формы диклофенака и пироксикама. При сильных болях кетопрофен может использоваться в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Режим дозирования. *Взрослые:* внутрь и ректально 100-300 мг/сутки в 2-3 приема, причем прием таблеток или капсул можно сочетать с использованием свечей, например, 1 капсула (50 мг) утром и днем и 1 свеча (100 мг) вечером, внутримышечно – по 100мг 1-2 раза в сутки; внутривенно – кратковременная инфузия – 100-200мг в 100мл физиологического раствора натрия хлорида в течение 0,5-1 часа каждые 8 часов; длительная инфузия – 100-200мг в 500мл физиологического раствора натрия хлорида (или раствора глюкозы) в течение 8 часов с 8-часовыми интервалами, при длительной инфузии кетопрофен можно смешивать с 10-20 мл морфина, но нельзя смешивать с трамадолом, так как выпадает осадок. *Дети:* дозы не установлены.

Побочные эффекты. В основном, со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диспептических и диспепсических расстройств. В редких случаях отмечаются нарушения функции почек и печени, головная боль, шум в ушах, зрительные расстройства. Возможны аллергические реакции.

Взаимодействия. Фармацевтически несовместим с раствором трамадола. Снижает эффективность урикозурических ЛС, усиливает действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, этанола, побочные эффекты ГКС и МКС, эстрогенов; снижает эффективность гипотензивных ЛС и диуретиков. Совместный прием с др. НПВП, ГКС, этанолом, кортикотропином

может привести к образованию язв и развитию желудочно-кишечных кровотечений, к увеличению риска развития нарушений функций почек. Одновременное назначение с пероральными антикоагулянтами, гепарином, тромболитиками, антиагрегантами, цефеперазоном, цефамандолом и цефотетаном повышает риск развития кровотечений. Повышает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических ЛС (необходим перерасчет дозы). Индукторы микросомальных ферментов печени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов. Совместное назначение с вальпроевой кислотой вызывает нарушение агрегации тромбоцитов. Повышает концентрацию в плазме верапамила и нифедипина, препаратов Li⁺, метотрексата. Антациды и колестирамин снижают абсорбцию. Миелотоксичные ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Rp.: Ketoprofeni 0,1
D.t.d. №10 in tabulettis
S. Внутрь по 1 табл. на прием.
#

Rp.: Ketoprofeni 0,1
D.t.d. №10 incapsulis
S. Внутрь по 1 капсуле на прием.
#

Rp.: Ketoprofeni 0,1
Olei Cacao 3,0
M. f. suppositorium rectale
D. t. d. №10
S. По 1 свечев прямою кишку.
#

Rp.: Solutionis Ketoprofeni 5% - 2ml
D.S. По 2 мл в/м 2 раза в сутки.

МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ (METAMISOLSODIUM)

МНН. Метамизол натрия (Metamizol sodium).

Торговое наименование. Анальгин (Analgin).

Формы выпуска: Таблетки 500 мг; раствор для инъекций 25% и 50% в ампулах по 1 - 2 мл.

Фармакологические свойства. Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее действие. Угнетает активность циклооксигеназы, снижает образование эндоперекисей, кининов, ПГ, ингибирует перекисное окисление липидов. Препятствует проведению

болевых экстра- и проприоцептивных импульсов, повышает порог возбудимости таламических центров болевой чувствительности, увеличивает теплоотдачу. Обладает спазмолитической активностью.

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро и полно абсорбируется. В стенке кишечника гидролизуется с образованием активного метаболита - неизмененный метамизол в крови отсутствует. Уровень связывания метаболита с белками плазмы 50-60%. Разрушается в печени. Действие развивается через 20-40 минут и достигает максимума через 2 ч. Экскреция происходит через почки.

Показания. Артралгии, миалгии, ишиалгия, невралгия, дисменорея, болевой синдром при инфаркте миокарда, инфаркте легкого, расслаивающей аневризме аорты, тромбозе магистральных сосудов, воспалительных процессах, травмах, ожогах, опоясывающем лишае, опухолях, орхите, панкреатите; лихорадочный синдром при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Режим дозирования. В/м или в/в (при сильных болях) – по 1-2 мл 50% или 25% раствора 2-3 раза в день, максимальная суточная доза 2 г. Внутрь после еды по 250-500 мг 2-3 раза в день, максимальная разовая доза – 1г, суточная – 3 г. Детям 2-3 лет – 50-100 мг, 4-5 лет – 100-200 мг, 6-7 лет – 200 мг, 8-14 лет – 250-300 мг 2-3 раза в день.

Побочные эффекты. Гранулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, геморрагии, гипотония, интерстициальный нефрит, аллергические реакции.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение кроветворения, тяжелые нарушения функции печени и почек, простагландиновая бронхиальная астма, наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность, кормление грудью.

Взаимодействие. Из-за высокой вероятности развития фармацевтической несовместимости нельзя смешивать с другими ЛС в одном шприце. Рентгеноконтрастные ЛС, коллоидные кровезаменители и пенициллин не должны применяться во время лечения метамизолом натрия. При одновременном применении циклоспорина снижается концентрация последнего в крови. Метамизол натрия, вытесняя из связи с белками плазмы пероральные гипогликемические ЛС, непрямые антикоагулянты, ГКС и индометацин, увеличивает их активность. Фенилбутазон, барбитураты и др. индукторы микросомальных ферментов печени при одновременном назначении снижают эффективность метамизола натрия. Одновременное применение с другими ненаркотическими анальгетиками, трициклическими антидепрессантами, контрацептивными гормональными ЛС и аллопуринолом

может привести к усилению токсичности. Седативные и анксиолитические ЛС (транквилизаторы) усиливают анальгезирующее действие метамизола натрия.

Тиамазол и цитостатики повышают риск развития лейкопении. Эффект усиливают кодеин, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и пропранолол (замедляет инактивацию). Миелотоксичные ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Rp.: Metamizoli sodii 0,5
D.t.d. № 10 in tabulettis
S. Внутрь по 1 табл. на прием.

#

Rp.: Solutionis Metamizoli sodii 50% - 2ml
D.S. По 2 мл в/м при болях.

КЕТОРОЛАК (KETOROLAC)

МНН. Кеторолак (Ketorolac)

Торговое наименование. Кеторол (Ketorol)

Формы выпуска. Таблетки 10мг; раствор 30мг/мл в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. Ненаркотический анальгетик, обладающий анальгезирующим, противовоспалительным и антиагрегационным эффектами. Ингибирует циклооксигеназу и угнетает синтез ПГ. Основная клиническая ценность препарата – его мощный анальгезирующий эффект, по степени которого он превосходит многие другие НПВС. Установлено, что 30 мг кеторолака, введенного внутримышечно, примерно эквивалентны 12 мг морфина.

Фармакокинетика. После в/м введения быстро и полностью абсорбируется. С_{max} достигается через 50 минут после однократной в/м инъекции 30 мг и составляет 2,2-3 мкг/мл. Прив/в инфузии 10 мг наибольшее содержание в плазме определяется через 5,4 мин. Равновесные концентрации достигаются в течение суток после введения каждые 6 ч. После приема внутрь быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. С_{max} достигается через 44 минуты после приема 10 мг. Более, чем на 99% связывается с белками крови. Степень связывания зависит от концентрации в сосудистом русле. Элиминация осуществляется за счет биотрансформации и почечного выведения. 92% введенной дозы выводится с мочой.

Показания. Болевой синдром умеренной и сильной выраженности: послеоперационные боли, боли в суставах при травмах с разрывом связок, вывихи, растяжения; боли в спине и мышцах. Применяется также для обезболивания в оперативной стоматологии и при ортопедических лечебных процедурах.

Режим дозирования. Внутрь, в/м и в/в. Дозу подбирают индивидуально, с учетом выраженности болевого синдрома. Разовая доза составляет 10-30 мг, кратность введения – до 4 раз в день (каждые 6-8 ч). Максимальная суточная доза для пожилых пациентов составляет 60 мг. Раствор в ампулах назначают в/м или в/в для лечения острых и сильных болей в течение не более 5 дней, у детей – 2 дней. Таблетки назначают не более 7 дней.

Побочные эффекты. Сухость во рту, диспепсия, боли в ЖКТ, тошнота, рвота, диарея, ощущение переполнения желудка, пептические язвы, гастрит, нарушение функции печени,

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в период обострения, беременность (III триместр), лактация

Взаимодействие. Совместное назначение с парацетамолом повышает нефротоксичность кеторолака. Прием с другими НПВП, ГКС, этанолом, кортикотропином, препаратами кальция увеличивает риск изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и развития желудочно-кишечных кровотечений. Одновременное назначение с антикоагулянтными ЛС - производными кумарина и индандиола, гепарином, тромболитиками (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа), антиагрегантными ЛС, цефалоспорины, вальпроевой кислотой и АСК повышает риск развития кровотечений. Снижает эффект гипотензивных и диуретических ЛС (снижает синтез ПГ в почках). Назначение совместно с метотрексатом повышает гепато- и нефротоксичность (совместное их назначение возможно только при использовании низких доз последнего и контроле его концентрации в плазме). При назначении с др. нефротоксичными ЛС (в т.ч. с препаратами золота) повышается риск развития нефротоксичности. ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, снижают клиренс кеторолака и повышают его концентрацию в плазме. Повышает эффект наркотических анальгетиков. Усиливает гематотоксичность миелотоксичных ЛС.

Предупреждения. Нельзя применять кеторолак перед длительными операциями с высоким риском кровотечений, а также для поддерживающей анестезии во время операций, для обезболивания родов, купирования болевого синдрома при инфаркте миокарда. Курс применения кеторолака не должен превышать 7 дней, а у лиц старше 65 лет препарат должен назначаться с осторожностью.

Rp.: Ketorolaci 0,5
D.t.d. №10 in tabulettis
S. Внутрь по 1 табл. на прием при болях.

Rp.: SolutionisKetorolaci 3% - 1ml

D.S. По 1 мл в/м при болях.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

БАРАЛГИН (BARALGIN)

МНН. Метамизол натрия + Питофенона гидрохлорид + Фенпивериния бромид.

Торговое наименование. Баралгин М.

Формы выпуска. 1 таблетка содержит метамизола натрия 500 мг, питофенона гидрохлорида 5 мг и фенпивериния бромида 100 мкг. 1 ампула с 5 мл раствора для инъекций содержит метамизола натрия 2,5 г, питофенона гидрохлорида 10 мг и фенпивериния бромида 100 мкг.

Фармакологические свойства. Анальгезирующее, спазмолитическое и жаропонижающее действие. Блокирует циклооксигеназу и снижает синтез ПГ. Вызывает расслабление гладкой мускулатуры за счет прямого миотропного и холинолитического действия.

Фармакокинетика. При приеме внутрь входящий в состав препарата метамизола натрия быстро и полностью всасывается. $T_{1/2}$ достигается через 1,4 ч. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ основного метаболита 4-N-метиламинофеназона составляет 1,8-4,6 ч. Проникает через плаценту в грудное молоко. Выводится из организма через почки.

Показания. Спастические боли и колики, особенно в области ЖКТ, желчных и мочевыводящих путей, внутренних половых органов у женщин.

Режим дозирования. Взрослым и подросткам старше 15 лет разовая доза – 1 табл. или 2 мл раствора в/в или в/м; максимальная суточная доза – 8 табл. (по 2 табл. 4 раза в сутки) или 10 мл (по 5 мл 2 раза в сутки).

Побочные эффекты. Резкое падение АД, олигурия, анурия, протеинурия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, анафилактические или анафилактоидные реакции, крапивница, поражение конъюнктивы, слизистой оболочки носоглотки, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, болезненность в месте введения.

Противопоказания. Гиперчувствительность, потери сознания, тахиаритмии, закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы с тенденцией к накоплению остаточной мочи, механический стеноз ЖКТ, мегаколон; для инъекционного раствора – ранний детский возраст (до 3 мес.) или масса тела менее 5 кг; для таблеток – детский возраст.

Взаимодействие. Одновременный прием алкоголя и метамизола реципрокно отражается на их эффектах, при применении совместно с циклоспорином может иметь место снижение концентрации циклоспорина в

крови. Одновременное применение метамизола с другими ненаркотическими анальгетиками может привести к взаимному усилению токсических эффектов. Трициклические антидепрессанты, оральные контрацептивы, аллопуринол нарушают метаболизм метамизола в печени и повышают его токсичность. Барбитураты, фенилбутазон и другие индукторы микросомальных ферментов печени ослабляют действие метамизола. Седативные средства и транквилизаторы усиливают обезболивающее действие препарата Баралгин М. Одновременное применение с хлорпромазином или другими производными фенотиазина может привести к развитию выраженной гипертермии. Рентгеноконтрастные вещества, коллоидные кровезаменители и пенициллин не должны применяться во время лечения метамизолом. Метамизол, вытесняя из связи с белком пероральные гипогликемические препараты, непрямые антикоагулянты, глюкокортикостероидные средства и индометацин, увеличивает их активность. Тиамазол и сарколизин повышают риск развития лейкопении. Эффект усиливают кодеин, гистаминовые H₂-блокаторы и пропранолол.

Rp.: Tabulettas «Baralginum» № 10
D.S. Внутрь по 1 таблетке на прием при болях.

ЦИТРАМОН П

МНН. Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол

Торговое наименование. Цитрамон П; Цитрамон Ультра.

Формы выпуска. 1 таблетка содержит 240 мг кислоты ацетилсалициловой, 180 мг парацетамола и 30 мг кофеина.

Фармакологические свойства. Активные компоненты препарата – кислота ацетилсалициловая, парацетамол и кофеин – взаимно усиливают действие друг друга.

Показания. Основное показание к применению - головная боль.

Режим дозирования. Взрослым и подросткам старше 15 лет по 1-2 таблетки 1-3 раза в день.

Побочные эффекты. Гастралгия, тошнота, рвота, гепатотоксичность, нефротоксичность, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, аллергические реакции (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, Лайелла), тахикардия, повышение АД, бронхоспазм. При длительном применении — головокружение, головная боль, нарушения зрения, шум в ушах, снижение агрегации тромбоцитов, гипокоагуляция, геморрагический синдром (носовое кровотечение, кровоточивость десен, пурпура и др.), поражение почек с папиллярным некрозом; глухота; синдром Рея у детей (гиперпирексия, метаболический

ацидоз, нарушения со стороны нервной системы и психики, рвота, нарушения функции печени).

Взаимодействие. Ацетилсалициловая кислота усиливает действие гепарина, пероральных антикоагулянтов, резерпина, стероидных гормонов, гипогликемических средств. Одновременное применение с метотрексатом и нестероидными противовоспалительными препаратами увеличивает риск развития побочных эффектов. Одновременное применение уменьшает эффективность спиронолактона, фуросемида, гипотензивных лекарственных средств, противоподагрических средств, способствующих выведению мочевой кислоты. Парацетамол: Одновременное применение с барбитуратами, рифампицином, салициламидом, противоэпилептическими лекарственными средствами, другими стимуляторами микросомального окисления способствуют образованию токсичных метаболитов парацетамола, влияющих на функцию печени. Одновременный прием с этанолом повышает риск развития гепатотоксических эффектов. При совместном применении с метоклопрамидом, последний ускоряет всасывание парацетамола. Под воздействием парацетамола период полувыведения хлорамфеникола увеличивается в 5 раз. При повторном приеме парацетамол может усилить действие антикоагулянтов (производных кумарина).

Особые указания. При продолжительном применении препарата Цитрамон П необходим контроль периферической крови и функционального состояния печени. Поскольку АСК замедляет свертывание крови, то пациент, если ему предстоит хирургическое вмешательство, должен заранее предупредить врача о приеме препарата. АСК в низких дозах уменьшает выведение мочевой кислоты. У пациентов с соответствующей предрасположенностью это может в ряде случаев спровоцировать приступ подагры. Во время лечения следует отказаться от употребления этанола (повышение риска желудочно-кишечного кровотечения).

Рр.: Tabulettas «Citramonum» №10

D.S. Внутрь по 1 таблетке на прием 2 раза в день.

АЛКА-ЗЕЛЬТЦЕР

МНН. Ацетилсалициловая кислота + Лимонная кислота + Натрия гидрокарбонат

Торговое наименование. Алка – Зельтцер.

Формы выпуска. "Шипучие" таблетки, содержащие по 324 мг ацетилсалициловой кислоты, 965 мг лимонной кислоты и 1625 мг натрия бикарбоната.

Фармакологические свойства. Представляет собой хорошо усваиваемую растворимую лекарственную форму кислоты ацетилсалициловой с улучшенными органолептическими свойствами. Натрия бикарбонат нейтрализует в желудке свободную соляную кислоту, уменьшая ульцерогенное действие аспирина. Кроме того, он может усиливать всасывание аспирина.

Показания. Головная боль, особенно у лиц с повышенной кислотностью в желудке.

Режим дозирования. По 1-2 таблетки 3-4 раза в день.

Побочные эффекты. Со стороны ЖКТ: боли в животе, изжога, тошнота, рвота, явные (рвота с кровью, дегтеобразный стул) или скрытые признаки желудочно-кишечного кровотечения, которые могут приводить к железодефицитной анемии, эрозивно-язвенные поражения (в т.ч. с перфорацией) ЖКТ, единичные случаи — нарушения функции печени (повышение печеночных трансаминаз). Со стороны системы кроветворения: повышение риска кровотечения, что является следствием влияния ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов. Аллергические реакции: кожная сыпь, анафилактические реакции, бронхоспазм, отек Квинке.

РЕОПИРИН (Пирабутол)

МНН. Фенилбутазон + Аминофеназон

Торговое наименование. Реопирин.

Формы выпуска. Таблетки, содержащие по 125 мг фенилбутаона и аминофеназона; ампулы по 5 мл, содержащие по 750 мг фенилбутаона и аминофеназона.

Фармакологические свойства. В состав входят аминофеназон (амидопирин) и фенилбутазон (бутадион). В течение многих лет широко применялся в качестве анальгетика. Однако он не имеет преимуществ по эффективности перед современными НПВП и существенно превосходит их по тяжести неблагоприятных побочных реакций. Особенно высок риск развития гематологических осложнений, поэтому необходимо соблюдать все указанные выше меры предосторожности и стремиться использовать другие анальгетики. При внутримышечном введении фенилбутазон связывается тканями в месте инъекции и плохо рассасывается, что, во-первых, задерживает развитие эффекта и, во-вторых, является причиной частого развития инфильтратов, абсцессов, поражений седалищного нерва.

В настоящее время применение комбинированных препаратов, состоящих из фенилбутаона и аминофеназона, в большинстве стран запрещено.

Показания. Неинфекционные артриты (острый ревматический артрит, острый подагрический артрит и др.), болевой синдром, воспалительные заболевания позвоночника, внесуставных мягких тканей, аднексит, параметрит, перикардит, полисерозит, невралгии, полиневрит, ирит, ретинит.

Режим дозирования. *Взрослые:* внутрь по 1-2 таблетки 3-4 раза в день, внутримышечно 2-3 мл 1-2 раза в день. *У детей* не применяется.

Побочные эффекты. Задержка воды и натрия, лейкопения, глюкозурия, гематурия, сонливость, боли, асептический абсцесс (в месте инъекции).

АРТРОТЕК

МНН. Диклофенак + Мизопростол.

Торговое наименование. Артротек.

Формы выпуска. Таблетки, содержащие по 50 мг диклофенака и 200 мг мизопростола.

Фармакологические свойства. Состоит из диклофенака и мизопростола (синтетический аналог ПГЕ1), включение которого преследует цель уменьшить частоту и выраженность нежелательных реакций, характерных для диклофенака, в особенности, гастротоксичности. Артротек по эффективности при ревматоидном артрите и остеоартрозе соответствует диклофенаку, а развитие эрозий и язв желудка при его использовании отмечается значительно реже.

В настоящее время применение комбинированных препаратов, состоящих из фенилбутазона и аминофеназона, в большинстве стран запрещено.

Показания. Остеоартрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, болевой синдром различной этиологии, ревматические заболевания.

Режим дозирования. *Взрослые:* по 1 таблетке 2-3 раза в день.

Побочные эффекты. Расстройства ЖКТ (боли в животе, тошнота, диспепсия, метеоризм, диарея); снижение агрегации тромбоцитов, удлинение времени кровотечения, задержка жидкости и отеки (особенно у предрасположенных больных), меноррагии и метроррагии у женщин в пред- и постклимактерическом возрасте, головная боль, головокружение, кожная сыпь.

ЗАЛДИАР (ZALDIAR)

МНН. Парацетамол + Трамадол

Торговое наименование. Залдиар (Zaldiar).

Формы выпуска. Таблетки, покрытые оболочкой 325мг + 37,5мг.

Фармакологические свойства. Залдиар - комбинированный препарат с анальгезирующим действием. *Трамадол* - синтетический опиоидный

анальгетик, агонист опиоидных рецепторов. Активирует опиоидные рецепторы (μ -, δ -, κ -) на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы в головном мозге и ЖКТ. Обладает действием на головной и спинной мозг: способствует открытию K^+ - и Ca^{2+} -каналов, вызывает гиперполяризацию мембран и тормозит проведение болевых импульсов. Усиливает действие седативных средств. *Парацетамол* - анальгетик-антипиретик. Блокирует циклооксигеназу в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции. Не вызывает раздражение слизистой оболочки желудка и кишечника, не оказывает влияния на водно-солевой обмен, поскольку не воздействует на синтез простагландинов в периферических тканях. Парацетамол обеспечивает быстрое наступление анальгезирующего эффекта, в то время как трамадол - пролонгирование анальгезии. Синергизм анальгезирующего действия двух компонентов снижает риск возникновения побочных эффектов.

Показания. Болевой синдром средней и сильной интенсивности различной этиологии (в т.ч. воспалительного, травматического, сосудистого происхождения); обезболивание при проведении болезненных диагностических или терапевтических процедур.

Режим дозирования. Для взрослых и детей старше 14 лет начальная разовая доза Залдиара составляет 1-2 таблетки, интервал между приемами разовых доз - не менее 6 ч. Максимальная суточная доза - 8 таблетки (300 мг трамадола и 2,6 г парацетамола). Таблетки следует принимать вне зависимости от приема пищи, проглатывая целиком, не разламывая и не разжевывая, запивая жидкостью.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, зуд, отек Квинке. Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, метеоризм, боли в животе, запор, диарея, затруднение при глотании, повышение активности печеночных ферментов (как правило, без развития желтухи). Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ортостатическая гипотензия, обмороки, коллапс. Со стороны эндокринной системы: гипогликемия вплоть до гипогликемической комы.

Взаимодействие. При совместном применении Залдиара с опиоидными агонистами-антагонистами (бупренорфином, налбуфином, пентазоцином) анальгезирующий эффект снижается в результате конкурирующего действия на рецепторы и возникает риск синдрома отмены, поэтому использование данной комбинации не рекомендуется. При терапии Залдиаром совместно с другими препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС (например, снотворные средства или транквилизаторы), а также при одновременном приеме этанола побочные эффекты, характерные для трамадола, могут быть

более выражены. Налоксон, являясь антагонистом опиоидных рецепторов, активирует дыхание, устраняя вызываемую Залдиаром анальгезию. Индукторы микросомального окисления (в т.ч. карбамазепин, фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) уменьшают анальгезирующий эффект Залдиара и его длительность. Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. циметидин) при одновременном применении снижают риск гепатотоксического действия Залдиара. Длительное использование барбитуратов снижает эффективность парацетамола. Длительное совместное использование парацетамола и НПВС повышает риск развития нефропатии и почечного папиллярного некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности. Одновременное длительное назначение парацетамола в высоких дозах и салицилатов повышает риск развития рака почки или мочевого пузыря. Сопутствующее применение Залдиара с препаратами, понижающими порог судорожной готовности (например с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами, нейролептиками), может увеличить опасность возникновения судорог. Залдиар при одновременном применении в течение длительного времени усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (варфарин и другие кумарины), что увеличивает риск кровотечений. Препараты, ингибирующие изофермент CYP3A4, такие как кетоконазол и эритромицин, могут замедлять метаболизм трамадола (N-деметилирование) и активного O-деметилированного метаболита. Дифлунисал повышает концентрацию в плазме крови парацетамола на 50%, при этом усиливается риск развития гепатоксичности. Хинидин повышает концентрацию в плазме крови трамадола и снижает концентрацию M1 метаболита за счет конкурентного ингибирования изофермента CYP2D6. Скорость всасывания парацетамола может быть увеличена при одновременном приеме метоклопрамида или домперидона и снижена при одновременном приеме колестирамина.

Рр.: Таблетки «Zaldiar» №1 0

D.S. Внутрь по 1 таблетке на прием при боли.

Отпускается по рецепту!

ПЕНТАЛГИН – Н

МНН. Кодеин + Кофеин + Метамизол натрия + Напроксен + Фенобарбитал.

Торговое наименование. Пенталгин – Н, Фармстандарт, Россия.

Формы выпуска. Таблетки.

Фармакологические свойства. Пенталгин-Н - комбинированный препарат, оказывает анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Напроксен и метамизол натрия – обладают анальгезирующим и противовоспалительным эффектами. Кодеин стимулирует опиатные рецепторы в различных отделах ЦНС, что приводит к активации антиноцицептивной системы и изменению эмоционального восприятия боли.

Фенобарбитал и кодеин повышают анальгетическую эффективность метамизола натрия и напроксена. Кофеин вызывает расширение кровеносных сосудов скелетных мышц, головного мозга, сердца, почек; повышает умственную и физическую работоспособность, способствует устранению утомления и сонливости; увеличивает проницаемость гистогематических барьеров и повышает биодоступность ненаркотических анальгетиков, способствуя тем самым усилению терапевтического эффекта.

Показания. Принимают Пенталгин-Н при слабом и умеренно выраженном болевом синдроме различного генеза (в т.ч. при болях в суставах, мышцах, радикулите, менструальных болях, невралгиях, а также при головной боли, мигрени, зубной боли). Может применяться при лихорадочных состояниях, простудных и других заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом и явлениями воспаления.

Режим дозирования. По 1 таблетке 1-3 раза в день. Максимальная суточная доза – 4 таблетки. Препарат не следует принимать более 5 дней в качестве обезболивающего и более 3 дней в качестве жаропонижающего средства без назначения врача.

Побочные эффекты. Возможны диспептические расстройства (тошнота, рвота, запор), кожные аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница), боли в эпигастрии, головокружение, сонливость, сердцебиение. Редко – угнетение кроветворения (лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз). При длительном приеме в высоких дозах возможно нарушение функции печени и почек.

Взаимодействие. Одновременное применение препарата Пенталгин-Н с другими ненаркотическими анальгетиками может привести к усилению токсических эффектов. Трициклические антидепрессанты, противозачаточные средства для приема внутрь, аллопуринол повышают токсичность метамизола натрия (анальгина), входящего в состав препарата. Барбитураты, фенилбутазон и другие индукторы микросомальных ферментов печени ослабляют действие метамизола натрия (анальгина). Одновременное применение метамизола натрия (анальгина) с циклоспорином снижает уровень последнего в крови. Седативные средства и транквилизаторы усиливают обезболивающее действие препарата.

Rp.: Tabulettas «PentalginumN» №10
D.S. Внутрь по 1 таблетке на прием при боли.

Отпускается по рецепту!

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите один правильный ответ

1. ДЛЯ НПВП ПРАВИЛЬНЫ ВСЕ УТВЕРЖДЕНИЯ, КРОМЕ:

- 1) вызывают снижение повышенной температуры тела
- 2) анальгезирующий эффект слабее, чем у опиоидов
- 3) противовоспалительный эффект сильнее, чем у глюкокортикостероидов
- 4) не угнетают дыхательный центр
- 5) хорошо всасываются в ЖКТ

2. НАБОЛЕЕ ЧАСТЫМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ НПВП ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) иммуносупрессивный
- 2) ulcerогенный
- 3) ототоксический
- 4) нейротоксический
- 5) нефротоксический

3. НАИБОЛЬШЕЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ НПВП ОБЛАДАЕТ

- 1) кислота ацетилсалициловая
- 2) метамизол натрия
- 3) кетопрофен
- 4) мелоксикам
- 5) ибупрофен

4. МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

- 1) стабилизация мембран тучных клеток
- 2) снижение синтеза простагландинов путем ингибирования фосфолипазы A₂
- 3) снижение синтеза простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы

5. ОСНОВНЫМ ПРЕИМУЩЕСТВОМ КЕТОРОЛАКА ПО СРАВНЕНИЮ С КИСЛОТОЙ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ ЯВЛЯЕТСЯ ТО, ЧТО ОН

- 1) обладает более выраженным противовоспалительным действием
- 2) является безрецептурным средством
- 3) не увеличивает время кровотечения
- 4) доступен в лекарственной форме для инъекций
- 5) не вызывает острую почечную недостаточность у пациентов с заболеваниями почек в анамнезе

6. КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) угнетение кроветворения и апластическую анемию
- 2) острую печеночную недостаточность и энцефалопатию

- 3) гипертермию, метаболический ацидоз и кому
- 4) острую почечную недостаточность
- 5) интерстициальный нефрит

Укажите несколько правильных ответов

7. ДЛЯ НПВП ПРАВИЛЬНЫ СЛЕДУЮЩИЕ УТВЕРЖДЕНИЯ

- 1) седативные препараты усиливают действие НПВП
- 2) НПВП ослабляют эффект диуретиков
- 3) НПВП ослабляют действие антикоагулянтов
- 4) НПВП усиливают действие пероральных гипогликемических препаратов
- 5) антациды не влияют на концентрацию НПВП в крови

8. УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ САЛИЦИЛАТОВ ОБУСЛОВЛЕНО

- 1) стимуляцией холинорецепторов слизистой оболочки желудка
- 2) нарушением синтеза гастропротекторных простагландинов
- 3) усилением активности парасимпатической нервной системы
- 4) уменьшением выработки соляной кислоты
- 5) блокадой активности циклооксигеназы-2
- 6) прямым раздражающим действием на слизистую оболочку желудка

9. ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ САЛИЦИЛАТОВ МОГУТ НАБЛЮДАТЬСЯ

- 1) снижение АД
- 2) изъязвление слизистой оболочки желудка
- 3) звон в ушах, ослабление слуха
- 4) тошнота, рвота
- 5) угнетение дыхания
- 6) брадикардия
- 7) понижение свертываемости крови

10. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- 1) быстро всасываются при приеме внутрь
- 2) в значительной степени связываются с белками плазмы
- 3) избирательно ингибируют ЦОГ-1
- 4) разрушаются при первичном прохождении через печень
- 5) обладают ulcerогенным действием

11. КЕТОРОЛАК ДОЛЖЕН ПРИМЕНЯТЬСЯ С ОСОБОЙ ОСТОРОЖНОСТЬЮ И В УМЕНЬШЕННОЙ ДОЗЕ

- 1) в пожилом и старческом возрасте
- 2) при хроническом бронхите
- 3) при ишемической болезни сердца
- 4) при одновременном применении дигоксина
- 5) при одновременном назначении ГКС

12. ПРИ ДИСМЕНОРЕЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ

- 1) аллопуринол
- 2) напроксен
- 3) ибупрофен
- 4) колхицин
- 5) сульфасалазин

13. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ САЛИЦИЛАТОВ И ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛОНА ОБУСЛОВЛЕНО

- 1) ингибированием фосфолипазы А₂
- 2) неизбирательным ингибированием циклооксигеназы
- 3) угнетением синтеза простагландинов
- 4) стимуляцией фазы пролиферации воспалительного ответа
- 5) увеличением сосудистой проницаемости

14. В МЕХАНИЗМЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП ОСНОВНУЮ РОЛЬ ИГРАЮТ СЛЕДУЮЩИЕ МОМЕНТЫ

- 1) угнетение ассоциативных ядер таламуса
- 2) уменьшение чувствительности болевых рецепторов
- 3) нарушение проведения болевых импульсов в ЦНС
- 4) ослабление сдавления нервных окончаний за счет уменьшения отека
- 5) угнетение активности болевых центров коры

15. ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НПВП ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ

- 1) угнетением возбуждения ассоциативных ядер таламуса
- 2) угнетением чувствительности брадикининовых рецепторов
- 3) нарушением проведения болевых импульсов через зрительные бугры
- 4) уменьшением сдавления нервных проводников в результате подавления экссудации
- 5) угнетением активности болевых центров коры
- 6) ингибированием циклооксигеназы

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Больной И., 65 лет госпитализирован в отделение ревматологии с обострением ревматоидного артрита. В анамнезе – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, непереносимость пироксикама. Какой препарат из группы НПВП можно рекомендовать данному больному и почему? Как будет проводиться мониторинг безопасности при применении этого препарата.

2. Больной Н., 46 лет с обострением ревматоидного артрита назначен индометацин. По истечении месяца состояние пациентки улучшилось, но появились жалобы на приступы удушья в ночное время. Аллергологический анамнез не отягощен. Бронхообструктивных заболеваний в анамнезе нет. Составьте карту-извещение о неблагоприятной побочной реакции. Каков механизм развития приступов удушья при приеме НПВП? Предложите дальнейшую тактику лечения.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

- | | | | |
|----|---------|-----|------------|
| 1. | 3 | 9. | 2, 3, 5, 7 |
| 2. | 2 | 10. | 1, 2, 5 |
| 3. | 2 | 11. | 1, 5 |
| 4. | 3 | 12. | 2, 3 |
| 5. | 4 | 13. | 2, 3 |
| 6. | 2 | 14. | 2, 4 |
| 7. | 1, 2, 4 | 15. | 4, 6 |
| 8. | 2, 5, 6 | | |

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

1. Целекоксиб, т.к. он является селективным ингибитором ЦОГ-2 и не имеет структурного сходства с оксикамами. Необходимо проводить контроль системы гемостаза.

2. Неблагоприятная побочная реакция – приступ удушья. Связь с приемом индометацина возможная, реакция несерьезная, средней степени тяжести. Механизм развития приступов удушья связан с накоплением брадикинина. Необходимо: индометацин отменить, заменить на селективный ингибитор ЦОГ-2, рассмотреть вопрос о назначении базисных противоревматических препаратов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

1. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса.- 4-еизд., перераб. идоп.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009.- 1056 с.

Дополнительная литература

3. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия.- 3-е изд., испр. и доп.- М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.- 872 с.
4. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под ред. А.Г. Гилмана.-М.- "Практика", 2006.- 1850 с.
5. Райд Дж. Л. Клиническая фармакология и фармакотерапия: пер. с англ. / Дж.Л. Райд, П.К. Рубин, М.Р. Уолтерс.- М.: Мед. Лит., 2009.- 416 с.
6. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // Русский Медицинский Журнал. – 2003. – Том 11. – № 7. – с. 375–378.
7. Государственный реестр лекарственных средств // [электронный ресурс] /<http://grls.rosminzdrav.ru/>.
8. Фармакологический справочник «Регистр лекарственных средств России® РЛС®» // [электронный ресурс] <http://www.rlsnet.ru/>.
9. Клиническая фармакология: избранные лекции / С.В. Оковитый, В.В. Гайворонская, А.Н. Куликов, С.Н. Шуленин.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 608 с.