

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА



- ▣ Около 30 миллионов пациентов во всем мире регулярно принимают препараты данной группы.

Механизмы действия нестероидных противовоспалительных препаратов

- ❖ Уменьшение проницаемости капилляров, как следствие – ограничение экссудативных проявлений воспалительного процесса.
- ❖ Стабилизация лизосом, что препятствует выходу в цитоплазму и межклеточное пространство лизосомальных гидролаз, которые способны оказывать повреждающее влияние на клетку.
- ❖ Угнетение продукции макроэргических фосфатов (в первую очередь АТФ), что приводит к замедлению воспалительного процесса.
- ❖ Угнетение синтеза медиаторов воспаления (простагландинов и др.).
- ❖ Модификация субстратов воспаления (вызывают изменения молекулярной конфигурации тканевых компонентов, что препятствует их взаимодействию с повреждающими факторами).
- ❖ Анальгезирующий и жаропонижающий эффекты, что обусловлено угнетением медиаторов воспаления (брадикинин, простагландины).
- ❖ Снижение способности тромбоцитов к агрегации

Противовоспалительное действие

MAX

↓ Индометацин

↓ Флубипрофен

↓ Диклофенак натрия

↓ Пироксикам

↓ Кетопрофен

↓ Напроксен

↓ Ибупрофен

↓ Амидопирин

↓ Аспирин

MIN

Противоболевое действие

MAX

↓ Диклофенак натрия

↓ Индометацин

↓ Флубипрофен

↓ Амидопирин

↓ Пироксикам

↓ Напроксен

↓ Ибупрофен

↓ Аспирин

↓ Кетопрофен

MIN

КЛАССИФИКАЦИЯ (в зависимости от химической структуры)

Кислоты

1. Салицилаты: ацетилсалициловая кислота (аспирин),

2. Пиразолидины: фенилбутазон.

3. Производные индолуксусной кислоты: индометацин,
сулиндак, этодолак.

4. Производные фенилуксусной кислоты: диклофенак.

5.

Оксикамы: пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам.

6. Производные пропионовой кислоты: ибупрофен, напроксен,

▣ флурбипрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота.

Некислотные производные

1. Алканоны: набуметон.

2. Производные сульфонамида: нимесулил, целекоксиб,
рофекоксиб.

Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы

Степень селективности к ЦОГ-1 или ЦОГ-2	Название препарата
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

Таблица 1. Основные ошибки, которые приводят к развитию серьезных нежелательных эффектов при проведении анальгетической терапии

Ошибки	Возможные причины
Использование сверхвысоких доз анальгетиков	<ol style="list-style-type: none"> 1. Безответственное самолечение 2. Недостаточная информированность пациента о дозировке препарата и режиме приема 3. Неправильная оценка характера болевого синдрома (нейропатическая боль) 4. Монотерапия выраженной боли НПВП или парацетамолом
Комбинированный прием двух или более НПВП	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неоправданная попытка усилить анальгетический эффект одного препарата путем комбинации с парентеральной формой другого 2. Неучтенный прием больным дополнительных препаратов из группы НПВП в качестве самолечения (в частности, для купирования боли иной локализации)
Недостаточный учет основных факторов риска лекарственных осложнений	<ol style="list-style-type: none"> 1. Безответственное самолечение и недостаточная информированность больных о возможных нежелательных эффектах 2. Неполный сбор анамнеза перед назначением обезболивающей терапии 3. Недостаточный учет наличия такого фактора, как пожилой возраст больных 4. «Скрытый» язвенный анамнез и наличие иной недиагностированной патологии
Неэффективная профилактика лекарственных осложнений со стороны ЖКТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Использование свечевых или инъекционных форм НПВП с целью профилактики НПВП–гастропатии 2. Неэффективная гастропротективная терапия: антацидные препараты, сукралфат, низкие или стандартные дозы H₂-блокаторов 3. Назначение преимущественно селективных НПВП в качестве единственной меры профилактики НПВП–гастропатии у больных с высоким риском этой патологии (в частности, при наличии язвенного анамнеза)



* Могут быть назначены и с-НПВП (на усмотрение лечащего врача)

** Ацетилсалициловая кислота

Схема 1. Выбор НПВП с учетом риска лекарственных осложнений.

Цитировано по: «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации» [1]

Основными факторами риска развития НПВС-гастропатии считаются следующие:

- ▣ пожилой возраст (особенно у женщин);
- ▣ наличие в анамнезе язвы желудка, желудочно-кишечного кровотечения, мелены;
- ▣ одновременная терапия глюкокортикоидами;
- ▣ длительная терапия НПВС в больших дозах или одновременный прием 2-3 препаратов этой группы.

НПВС-гастропатия имеет следующие клинические особенности:

- ▣ поражение преимущественно антрального отдела желудка (эритема слизистой оболочки, кровоизлияния, эрозии, язвы);
- ▣ нередкое отсутствие клиники поражения желудка, поэтому диагноз обычно устанавливают при гастроскопии;
- ▣ первым проявлением НПВС-гастропатии более чем у половины больных оказываются ОЖКК, угрожающие жизни;
- ▣ у больных пожилого возраста значительно реже наблюдаются клинические симптомы, позволяющие заподозрить развитие осложнений, и выше риск летального исхода.

Глюкокортикоиды

В 1937 г. из коры надпочечников был выделен минералокортикоид дезоксикортикостерон, в 40-х гг. — глюкокортикоиды кортизон и гидрокортизон.

Вскоре был осуществлен их синтез.

Основным и наиболее активным глюкокортикоидом, образующимся в организме человека, является гидрокортизон (кортизол), другие, менее активные, представлены кортизоном, кортикостероном, 11-дезоксикортизолом, 11-дегидрокортикостероном.

Выработка гормонов надпочечников находится под контролем ЦНС и тесно связана с функцией гипофиза. Адренокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ, кортикотропин) является физиологическим стимулятором коры надпочечников. Кортикотропин усиливает образование и выделение глюкокортикоидов. Последние, в свою очередь, влияют на гипофиз, угнетая выработку кортикотропина и уменьшая, таким образом, дальнейшую стимуляцию надпочечников (по принципу отрицательной обратной связи).

Эффекты глюкокортикоидов

- ▣ противовоспалительное (подавление активности фосфолипазы A_2 , и в дальнейшем подавление либерации арахидоновой кислоты и торможению образования медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана, фактора активации тромбоцитов и др.)
- ▣ десенсибилизирующее

Эффекты глюкокортикоидов

- ▣ противовоспалительное (подавление активности фосфолипазы A_2 , и в дальнейшем подавление либерации арахидоновой кислоты и торможению образования медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана, фактора активации тромбоцитов и др.)
- ▣ десенсибилизирующее
- ▣ противоаллергическое
- ▣ иммунодепрессивное
- ▣ противошоковое и антитоксическое (↑ АД за счет ↑ количества циркулирующих катехоламинов, восстановления чувствительности адренорецепторов к катехоламинам и вазоконстрикции, активация ферментов печени, участвующих в метаболизме эндо- и ксенобиотиков).

Классификация

- А. По происхождению: природные (кортизон и гидро-кортизон или его эфиры (гидрокортизона ацетат и гидрокортизона гемисукцинат) и синтетические (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон)
- В. По химической структуре: нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.)

Классификация

В. По длительности действия глюкокортикоиды для системного применения можно разделить на три группы :

- глюкокортикоиды короткого действия ($T_{1/2}$ биол. — 8–12 ч): гидрокортизон, кортизон;
- глюкокортикоиды средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ биол. — 18–36 ч): преднизолон, преднизон, метилпреднизолон;
- глюкокортикоиды длительного действия ($T_{1/2}$ биол. — 36–54 ч): триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон.

Эквивалентные дозы

При назначении глюкокортикоидов необходимо учитывать их эквивалентные дозы по противовоспалительному эффекту:

5 мг преднизолона =

25 мг кортизона=

20 мг гидрокортизона =

4 мг метилпреднизолона =

4 мг триамцинолона=

0,75 мг дексаметазона=

0,75 мг бетаметазона.

3 вида глюкокортикоидной терапии:

- ▣ *Заместительная терапия* - необходима при надпочечниковой недостаточности. При этом виде терапии используют физиологические дозы глюкокортикоидов, при стрессовых ситуациях (например хирургическая операция, травма, острое заболевание) дозы увеличивают в 2–5 раз.
- ▣ *Супрессивная терапия* - применяется при адреногенитальном синдроме — врожденной дисфункции коры надпочечников у детей. При этом глюкокортикоиды используют в фармакологических (супрафизиологических) дозах, что приводит к подавлению секреции АКТГ гипофизом и последующему снижению повышенной секреции андрогенов надпочечниками.

Фармакодинамическая терапия используется наиболее часто, в т.ч. при лечении воспалительных и

Разновидности фармакодинамической терапии

- ▣ Интенсивная: применяют при острых, угрожающих жизни состояниях, ГКС вводят в/в, начиная с больших доз (5 мг/кг — сутки); после выхода больного из острого состояния (1–2 дня) глюкокортикоиды отменяют сразу, одномоментно.
- ▣ Лимитирующая : назначают при подострых и хронических процессах, в т.ч. воспалительных (СКВ, системная склеродермия, ревматическая полимиалгия, бронхиальная астма тяжелого течения и др.). Длительность терапии составляет, как правило, несколько месяцев, ГКС применяют в дозах, превышающих физиологические (2–5 мг/кг/сут), с учетом циркадного ритма.
Долговременная : применяют при лечении заболеваний с хроническим течением. ГКС назначают внутрь, дозы превосходят физиологические (2,5–10 мг/сут), терапию назначают в течение нескольких лет, отмена ГКС при этом виде терапии проводится очень медленно.

