



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом
последипломного образования

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Учебное пособие

Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для
использования в образовательных учреждениях, реализующих основные
профессиональные образовательные программы высшего образования уровня
специалитета по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело».

Регистрационный номер рецензии: 1128 ЭКУ от «15» октября 2020 г.

Красноярск
2020

УДК 615.276(075.8)
ББК 52.812
Н56

Авторы: канд. мед. наук, доц. И. В. Гацких; канд. мед. наук, доц. Т. В. Потупчик; канд. мед. наук, доц. О. Ф. Веселова; Т. П. Шалда

Рецензенты: д-р биол. наук, заведующая кафедрой фармации и фармакологии Дальневосточного государственного медицинского университета Е. В. Слободенюк; профессор, д-р мед. наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования Н. В. Верлан

Нестероидные противовоспалительные средства : учебное
Н56 пособие / И. В. Гацких, Т. В. Потупчик, О. Ф. Веселова [и др.]. –
Красноярск : тип. КрасГМУ, 2020. – 64 с.

Учебное пособие содержит теоретический материал по нестероидным противовоспалительным средствам, а также обучающие и контролирующие задания по разделу. Издание предназначено для студентов, обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело.

Утверждено к печати ЦКМС КрасГМУ (Протокол № 8 от «16» июня 2020 г.).

УДК 615.276(075.8)
ББК 52.812

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Историческая справка	5
Фармакодинамика НПВС.....	10
Классификация НПВС.....	12
Фармакологические эффекты НПВС.....	14
Фармакокинетика НПВС	17
Показания к применению НПВС	19
Побочные эффекты НПВС.....	19
Дозы НПВС	24
Характеристика отдельных групп НПВС.....	25
Рецепты на отдельные НПВС.....	44
Вопросы для самоконтроля	47
Тестовые задания для самоподготовки	48
Ситуационные задачи.....	55
Эталоны ответов к тестовым заданиям	57
Эталоны ответа к ситуационным задачам.....	58
Список сокращений	61
Глоссарий.....	62
Список литературы.....	64

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) чрезвычайно широко используются не только в ревматологии, но и в травматологии, ортопедии, стоматологии, хирургии, гинекологии, онкология и т.д. Распространенность и частота применения данной группы препаратов обусловлена разнообразием их терапевтических эффектов: они обладают обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Основными показаниями к назначению НПВС служат воспалительные процессы различного генеза, боль, лихорадка, для отдельных представителей НПВС – профилактика тромбозов.

НПВС – обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия – торможение активности двух (трех) изоформ фермента циклооксигеназы (ЦОГ) – тканевой, или конституциональной (ЦОГ1), постоянно присутствующей в большинстве тканей и индуцибельной (ЦОГ2), уровень которой существенно увеличивается на фоне воспаления или центральной (ЦОГ3), локализованной в центральной нервной системе (ЦНС).

За последние годы арсенал НПВС пополнился значительным числом новых препаратов, причем поиск ведется в направлении создания инновационных лекарственных форм препаратов, сочетающих высокую эффективность с улучшенной переносимостью.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

С самых древних времен наиболее востребованными лекарствами были обезболивающие и противовоспалительные средства. Целители в древности не имели синтетически созданных препаратов, которые могли бы облегчить страдания многим нуждающимся людям, но у них были лекарственные вещества, выделенные из растений.

В то время как предшественником анальгетиков был сок опиумного мака, родоначальником противовоспалительных препаратов была кора ивы, содержащая салициловую кислоту (рис. 1).

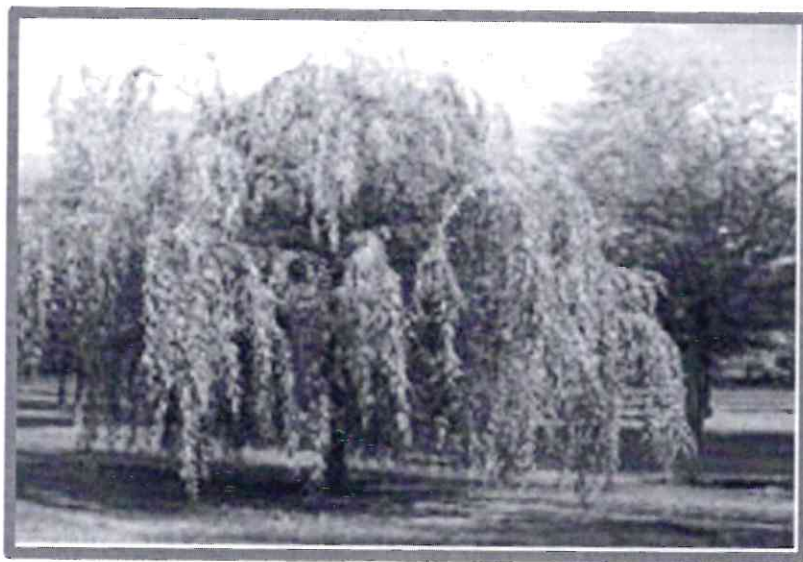


Рисунок 1 - Белая ива (источник салицина)

Первые упоминания о противовоспалительной терапии с использованием этих растений были обнаружены в знаменитом медицинском трактате Древнего Египта – папирусе Эберса, который датируется временем правления фараона Яхмоса I (XVI в. до н. э.). Лекарства, имеющие в своем составе салицилаты, применяли в своей практике великие врачи Древней Греции и Рима – Гиппократ, Цельс, Плиний-старший, Диоскоридис и Гален. В частности, сохранились записи Гиппократа, в которых упоминается о назначении листьев и коры ивы для лечения лихорадки.

Естественным продолжением этой истории становится открытие промышленного синтеза аспирина – «чудо-лекарства», пережившего все потрясения XX в. и оставшегося одним из наиболее популярных средств, используемых для лечения боли и воспаления в новом тысячелетии. Несмотря на все это, создание НПВП шло не таким прямым путем, как казалось бы.

Первым коммерческим веществом группы НПВП был экстракт коры хинного дерева – хинин (рис. 2), которым европейские врачи с 17 века лечили малярию. Это вещество помимо противопротозойного действия обладает

противовоспалительным и обезболивающим потенциалом. Впоследствии врачи стали применять его при лихорадке любой этиологии.



Рисунок 2 - Хинное дерево

Однако это лекарство было дорогим и позволить себе его могли немногие, именно поэтому люди стали искать альтернативу, опираясь на особые признаки – хинин имел очень резкий запах и горький вкус. Именно благодаря этим критериям исследователи обратили внимание на старое лекарство – экстракт коры ивы, который также очень горький. Первое описание успешных «клинических испытаний» экстракта коры ивы в качестве замены хинина было проведено Эдвардом Стоуном в 1763 г. Он использовал его у больных с лихорадкой (очевидно, вызванной малярией), назначая его в дозе 1 драхма (1,8 г) в сутки в виде взвеси в воде, чае или слабом пиве.

Далее начались исследования, направленные на выделение чистого вещества. Первое описание действующего вещества принадлежит итальянцу Francesco Fontana (1824), а технология синтеза салициловой кислоты немецкому биохимику Adolph Kolbe.

В 1883 году был синтезирован **феназон (антипирин)** (Людвиг Кнорр, 1883), первый представитель производных пиразолона. Феназон появился в продаже уже через год – в 1884 г. – и оказался настоящим долгожителем, продержавшись на фармакологическом рынке до наших дней.

Далее он был преобразован в **аминофеназон (пирамидон)** и создал отдельную ветвь НПВП, которая стала тупиковой: данные препараты были ограничены в использовании после того, как была доказана их миелотоксичность.

В 1949 г. линия пиразолоновых производных достигла своей конечной точки – в клиническую практику вошел **фенилбутазон**, обладавший, по мнению современников, самым мощным противовоспалительным действием среди всех

представителей группы НПВП. В нашей стране он был широко известен под коммерческим названием «Бутадион».

В 1888 году в городе Дрезден (Германия) Фридрихом Байером (Friedrich Bayer & Co) был создан фармацевтический отдел, его компания первая стала производить синтетическую **салициловую кислоту**.

Однако выяснилось, что помимо всех положительных качеств (дешевизна, легкость в производстве) имелось одно отрицательное, салициловая кислота была достаточно токсичной. Она влияла на ЖКТ, вызывая гастралгии и диспепсические расстройства, и даже желудочные кровотечения. Для уменьшения местного повреждающего действия первые НПВП использовались в виде специальных лекарственных форм – облаток и капсул, которые рекомендовалось принимать после еды. Считалось также, что переносимость этих препаратов может улучшиться при использовании их с газированными напитками.

В 1897 году немецкий химик Ф. Гофман описал способ получения почти чистой ацетилсалициловой кислоты (**АСК**). Она не имела такого сильного раздражающего действия на желудок пациента. В итоге всего через два года – уже в 1899 г. – новый препарат, получивший название «**Аспирин**» (от acetyl и spirsäure, старинного немецкого наименования таволги), был запатентован и начал использоваться в клинической практике.

Особую популярность он получил во время печально известной пандемии гриппа 1918–1919 гг. (так называемая испанка). Необходимо отметить, что это заболевание характеризовалось очень высокой летальностью, и это, по мнению ряда современных экспертов, отчасти могло быть связано именно с широким применением в качестве жаропонижающего средства аспирина и салициловой кислоты. Ведь в начале XX в. врачи еще мало знали о побочных эффектах этих препаратов и нередко назначали их в огромных дозах (до 30 г/сут.). Одним из проявлений интоксикации салицилатами является геморрагический отек легких – патология, которая часто становилась причиной гибели больных «испанкой».

В середине XX века американские кардиологи начали выписывать своим пациентам аспирин в «детских» дозах, ведь выяснилось, что прием аспирина перед сном помогает предупредить инфаркты и образование тромбов. Аспирин, в отличие от своего предшественника салицилата натрия, действительно значительно эффективнее и субъективно лучше переносится. Однако именно чрезвычайно широкое повсеместное использование «удобного и надежного» аспирина породило проблему НПВП-обусловленной гастропатии в ее нынешнем популяционном масштабе, которая в начале 90-х годов прошлого века расценивалась некоторыми исследователями как настоящая эпидемия.

В России аспирин появился в 1899 году, благодаря импорту из Германии, но уже к 1914 году он получил большую популярность и вошел в массовое потребление.

К 60-м годам прошлого века аспирин уже не покрывал высокую потребность в анальгетических и противовоспалительных препаратах, поэтому во второй половине XX в. фармакологическая промышленность разработала и внедрила в клиническую практику огромное количество НПВП, различающихся по эффективности, переносимости и удобству применения. Среди них можно выделить появившийся в начале 60-х годов **индометацин** – препарат, обладающий, по всей видимости, наиболее мощным противовоспалительным действием среди всех НПВП, но вызывающий значительное число нежелательных эффектов. В 1969 году Я.А. Сигидин и А.М. Борисова с успехом начали применять индометацин при ревматизме, а в 1973 году Л.Н. Денисов доказал, что индометацин оказывает лекарственное действие при кардите уже через 8 дней от начала лечения. Еще одним достоинством **индометацина** является возможность введения его в свечах тем больным, у которых в анамнезе была язвенная болезнь или хронический гастрит, т.е. в случаях, если опасно проводить глюкокортикоидную и салициловую терапию.

Почти одновременно с индометацином в клиническую практику вошел **ибупрофен** – препарат, который в «безрецептурной» дозировке (до 1600 мг/сут) является наиболее безопасным «традиционным» НПВП. Сегодня ибупрофен является одним из самых популярных болеутоляющих препаратов в мире. Он продается без рецепта и применяется при лихорадке, головной боли, боли в спине, зубной боли и т.д.

12 января 1962 года ибупрофен был зарегистрирован Британским патентным бюро под названием «Бруфен», а спустя семь лет он был одобрен в качестве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита, отпускаемого по рецепту. С 1974 года ибупрофен стал применяться под торговым названием «Мотрин» в США в качестве болеутоляющего и жаропонижающего препарата. В 1983 году в Великобритании ибупрофен впервые получил статус безрецептурного препарата. Его коммерческий успех был поистине потрясающий – уже к концу 1985 года более 100 миллионов человек применяли этот препарат. Самый яркий момент в истории ибупрофена был в 1985 году, когда фирма Boots была удостоена Королевской награды в знак признания научно-технических достижений в разработке этого препарата.

Нельзя не отметить **диклофенак натрия** (он появился в 1974 г. под названием «вольтарен»), который надолго стал общепризнанным «золотым стандартом» среди всех препаратов группы НПВП по соотношению эффективность/переносимость. Первоначально диклофенак применялся главным

образом в лечении ревматологических заболеваний, где важны оба компонента: выраженный противовоспалительный и мощный анальгетический эффект, но, в последующем, область применения диклофенака существенно расширилась.

В настоящее время диклофенак применяется в хирургии, травматологии и спортивной медицине, гинекологии, в гинекологии при дисменорее, аднекситах, в онкологии в качестве средства первой ступени обезболивания. Внутримышечное введение диклофенака натрия — эффективный метод борьбы с почечной и печеночной коликой. Специальная лекарственная форма диклофенака в виде капель нашла применение в офтальмологии.

История открытия **нимесулида** начинается в 1969 году с исследований химика-органика Джорджа Мура, фармаколога Карла Швингле и фармакохимика Боба Шерера, которые работали в лаборатории концерна 3М над разработкой новых пестицидов и противовоспалительных препаратов. Сначала был синтезирован предшественник нимесулида — 2-фенокси-4-нитротрифлуорометаносульфоанилид, что в эксперименте на животных проявлял противовоспалительное действие. Дальнейшие исследования нимесулида проводились в лаборатории «Райкер Лабораториз Инкорпорейтед» в Калифорнии, которые подтвердили высокую эффективность нимесулида при болевом синдроме, в том числе при ревматоидном артрите, но также были отмечены гепатопатии, чаще при применении высоких доз препарата (до 800 мг / сут). В 1980 году патент на нимесулид приобрела швейцарская фирма «Helsinn Healthcare».

В 1985 году после длительных клинических исследований и дальнейшего изучения фармакологических свойств препарата нимесулид был допущен для использования более чем в 50 странах Европы, Азии, Северной и Южной Америки (за исключением США, Германии, Великобритании), Канаде и странах Скандинавии, а также Австралии. После широкого внедрения нимесулида в клиническую практику в конце 90-х годов XX века значительно возросло количество сообщений о нежелательных побочных эффектах нимесулида (чаще всего — гепатопатии, в том числе такие, которые нуждались в пересадке печени), что привело к отмене регистрации препарата в некоторых странах. Чаще побочные эффекты возникали при применении у детей до 12 лет, а также у новорожденных, матери которых принимали нимесулид.

В связи с вышеприведенными фактами Европейское Агентство по лекарственным средствам дважды — в 2007 и 2010 годах, проводило оценку безопасности применения нимесулида и в 2012 году вынесло решение, что применение нимесулида у взрослых потенциально полезнее, чем риск побочных эффектов при его применении.

ФАРМАКОДИНАМИКА НПВС

Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) рассматривается в рамках воздействия на различные патогенетические звенья воспалительного процесса. Это и уменьшение проницаемости капилляров, с ограничением экссудативных явлений, и стабилизация лизосом, которая препятствует выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомных гидролаз, оказывающих повреждающее воздействие на тканевые компоненты, а также торможение выработки макроэргических фосфатов (прежде всего аденозинтрифосфата) в процессах окислительного и гликолитического фосфорилирования.

Основной механизм терапевтического действия НПВС связан с прерыванием циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, в результате чего подавляется синтез простагландинов (ПГ) – важнейших продуктов воспаления.

Исходным субстратом для синтеза арахидоновой кислоты являются фосфолипиды клеточных мембран, но важным моментом является то, что все эйкозаноиды не находятся в организме постоянно, а как правило синтезируются под воздействием какого-либо фактора (стимула) – запускается каскад биосинтеза эйкозаноидов. После стимуляции, внутри клетки, активируется фермент фосфолипаза А₂. Под действием фосфолипазы А₂ происходит превращение фосфолипидов клеточных мембран в арахидоновую кислоту. В свою очередь у арахидоновой кислоты имеется два пути метаболизма, один путь – это циклооксигеназный, когда арахидоновая кислота превращается в метаболиты при помощи фермента циклооксигеназы (ЦОГ), а второй путь – липооксигеназный, когда метаболизм арахидоновой кислоты идет при участии фермента 5-липооксигеназы (5-ЛОК) (рис. 3). Под действием фермента ЦОГ1 и ЦОГ2 из арахидоновой кислоты образуются два соединения: циклические эндопераксиды и прогстагландин Е₂ (PGE₂).

Из циклических эндопераксидов, под действием ЦОГ1, образуется тромбоксан А₂ (TxA₂), функцией которого является активация агрегации тромбоцитов, а PGE₂ выполняет физиологическую функцию (гастропротекция) и патологическую (воспаление, боль, лихорадка).

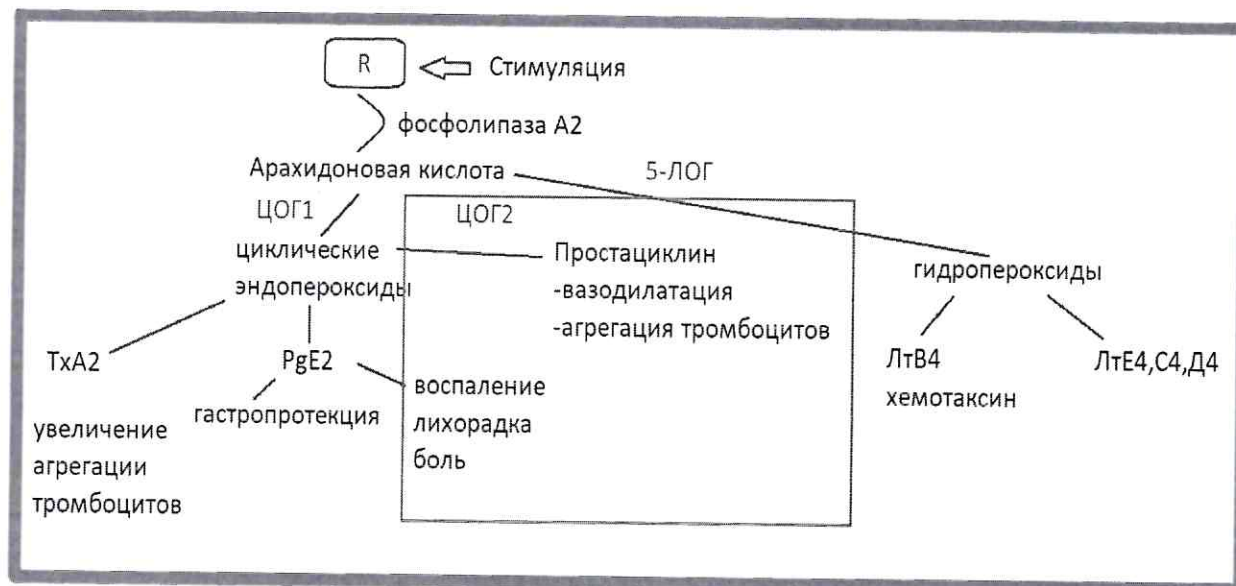


Рисунок 3 - Механизм действия НПВС

PgE2 участвуют в повышении сенситизации и напрямую возбуждают ноницепторы, обуславливая тем самым возникновение болевого синдрома. Именно PgE2 в условиях травмы и воспаления синтезируют периферические болевые нервные окончания (рецепторы), активируют их, вызывают первичную гипералгезию с последующим распространением болевой импульсации на структуры спинного мозга, формированием центральной сенситизации, вторичной гипералгезии и ощущения сильной боли. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика ЦОГ с их локализацией и основными функциями.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика изоформ ЦОГ

	ЦОГ1	ЦОГ2	ЦОГ3
Локализация	Многие органы и ткани (ЖКТ, почки, тромбоциты, эндотелий)	ЦНС, почки, активированные моноциты, фибробласты, синовициты	ЦНС
Стимуляция	Регуляция физиологических состояний	Ответ на повреждение тканей; регуляция клеточного митоза	Противовоспалительный эффект на ЦНС (гипертермический, болевой)
Функция	«Конституциональная» синтез простагландинов; ренальное кровообращение; гастропротекция; нефропротекция	Индукцируемый синтез простагландинов в очаге воспаления; репарация тканей; ремоделирование кости; регуляция АД, солевого обмена, сосудистого тонуса, овуляции и родов	Индукцируемый синтез простагландинов в ЦНС
Ингибиторы	НПВП; АСК	НПВП; ГКС; коксибы	Парацетамол; метамизол натрия

Третье соединение, которое образуется из циклических эндопероксидов, уже под действием ЦОГ2 – это простаглицлин. Простаглицлин отвечает за вазодилатацию сосудов и снижает агрегацию тромбоцитов.

По липоксигеназному пути, из гидропероксидов образуются лейкотриены. Лейкотриен В4 – является фактором хемотаксиса (хемотаксин), а лейкотриены Е4, С4, Д4 являются медиаторами бронхоспазма.

Эффективность и токсичность «стандартных» НПВС связывают с их низкой селективностью, то есть способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ. Селективность некоторых НПВП представлена в табл. 2.

Таблица 2 – Селективность НПВС

МНН	Селективность
Ибупрофен	10
Диклофенак	0,33
Кетопрофен	2
Напроксен	100
Индометацин	33
Пироксикам	2
Нимесулид	0,15
Мелоксикам	0,2
Целекоксиб	30
Эторикоксиб	344
Парекоксиб	433

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС

А) ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

1 группа - высокоселективные ингибиторы ЦОГ1 (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-150 мг/сут).

2 группа – преимущественные ингибиторы ЦОГ1. К данной группе относятся препараты, которые в большей степени подавляют ЦОГ1, нежели другие изоформы ЦОГ, такие как кеторолак, кетопрофен, индометацин, напроксен, аспирин (АСК) в дозе 0,5-1,0/сутки).

3 группа – неселективные ингибиторы ЦОГ1 и ЦОГ2 (диклофенак, ибупрофен).

4 группа – преимущественные ингибиторы ЦОГ2 (нимесулид, мелоксикам, лорноксикам, теноксикам).

5 группа – селективные ингибиторы ЦОГ2 - коксибы (целекоксиб, эторикоксиб).

6 группа – ингибиторы ЦОГ3 (парацетамол, метамизол натрия) (рис. 4).

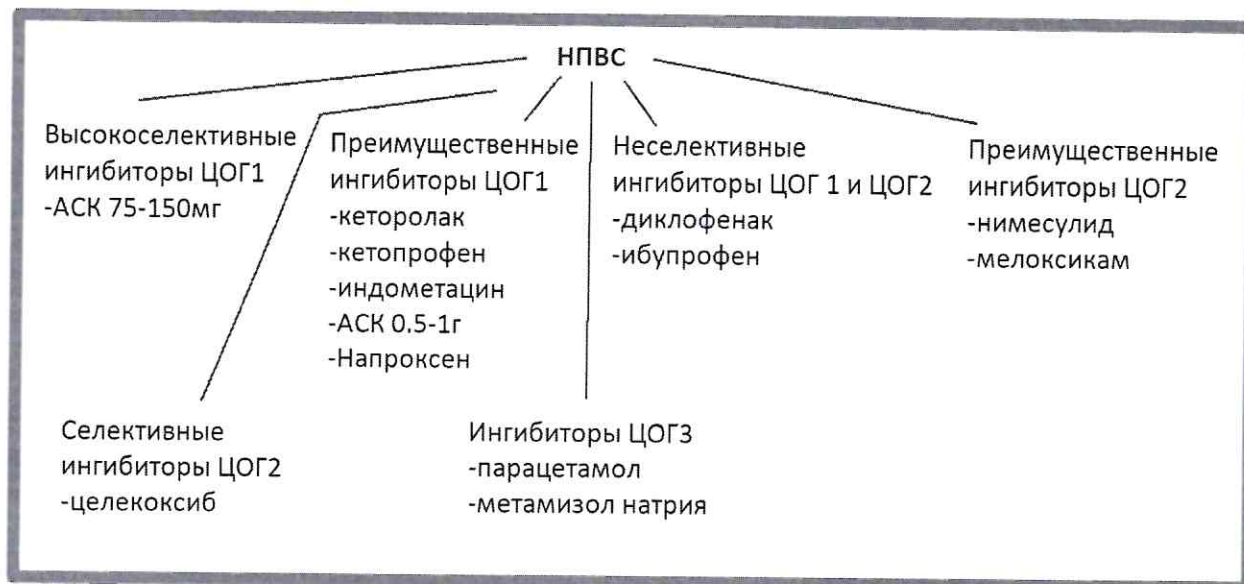


Рисунок 4 - Классификация НПВС по механизму действия

Б) ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ И АКТИВНОСТИ

1. ПРОИЗВОДНЫЕ КИСЛОТ

- **Салициловая кислота** (ацетилсалициловая кислота «*Аспирин*»);
- **Уксусная кислота** (диклофенак «*Вольтарен*», ацеклофенак «*Аэртал*», кеторолак «*Кеторол*», индометацин);
- **Пропионовая кислота** (ибупрофен «*Нурофен*», кетопрофен «*Кетонал*», напроксен «*Мотрин*»);
- **Производные пиразолона** (фенилбутазон «*Бутадион*», метамизол натрия «*Анальгин*»);
- **Оксиамы** (мелоксикам «*Мовалис*», лорноксикам «*Ксефокам*», пироксикам);

2. НЕКИСЛОТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

- **Производные сульфонанилида** (нимесулид «*Нимесил*»);
- **Коксибы** (целекоксиб «*Целебрекс*», эторококсиб «*Аркоксия*»).

В) ПО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- ацетилсалициловая кислота (аспирин), натрия салицилат;
- индометацин, сулиндак, этодолак;
- диклофенак (вольтарен);
- фенилбутазон (бутадион)

- пироксикам, мелоксикам (мовалис), лорноксикам (ксефокам);
- ибупрофен (нурофен), кетопрофен (кетонал), напроксен

НПВС с умеренной противовоспалительной активностью

- целекоксиб (целебрекс);
- нимесулид;

НПВС со слабой противовоспалительной активностью

- фенилбутазон (бутадион),
- метамизол натрия (анальгин);
- парацетамол (эффералган, панадол);
- кеторолак (кеторол).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

Противовоспалительный эффект

НПВС преимущественно подавляют экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Развивается через 1-2 суток.

- Снижение синтеза простагландинов
- Снижение ядерных факторов активации провоспалительных цитокинов, провоспалительных ферментов, молекул клеточной адгезии.
- Изменение функциональной активности ионных каналов.

Анальгетический эффект

Развивается в промежутке от 30 минут до 2 часов.

- Снижение синтеза простагландинов (простагландины способны выделяться в местах повреждения тканей и увеличивают чувствительность болевых рецепторов к действию различных раздражителей. Таким образом, снижая синтез простагландинов уменьшается интенсивность болевых импульсов).
- Изменение функциональной активности ионных каналов

Жаропонижающий эффект

Развивается через 30 минут – 2 часа, при гипертермии.

Лихорадка образуется в результате воздействия пирогенов. Первичные пирогены делятся на две группы: инфекционные пирогены (бактерии и их токсины, вирусы и т.д.) и неинфекционные пирогены (компоненты разрушенных тканей, опухолей). Первичные пирогены встречаются и захватываются в организме фагоцитами. Фагоциты после контакта с

пирогеном выделяют различные вещества, которые являются вторичными пирогенами (пример – интерлейкин 1).

Интерлейкин 1 поступает в гипоталамус, где находится центр терморегуляции (цитокиновые рецепторы). Интерлейкины стимулируют цитокиновые рецепторы, благодаря чему в клетках активируется фермент фосфолипаза А2. Из фосфолипидов образуется арахидоновая кислота и через каскад реакций из арахидоновой кислоты образуется PgE2, который повышает концентрацию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата. Аденозинмонофосфат (АДФ) в свою очередь изменяет чувствительность центра терморегуляции, таким образом, что кровь воспринимается организмом как холодная, и из-за этого происходит перестройка теплового обмена – ограничивается теплоотдача, увеличивается теплопродукция, таким образом, формируется гипертермия (лихорадка).

НПВС, проникающие в ЦНС, ингибируют ЦОГ, что приводит к невозможности синтеза PgE2 и прерывает весь следующий каскад реакций и нормализует чувствительность центра терморегуляции (рис. 5).



Рисунок 5- Механизм жаропонижающего действия НПВС

Антиагрегантный эффект (ацетилсалициловая кислота в низких дозах).

На поверхности тромбоцитов есть гликопротеин IIb/IIIa. Для того чтобы пошел процесс агрегации, тромбоцит должен активироваться. Активация происходит различными путями за счет специальных рецепторов. В активированном тромбоците начинается каскад арахидоновой кислоты. Через несколько стадий из арахидоновой кислоты под действием ЦОГ-1 образуется тромбоксан А2. Тромбоксан А2 выделяется из тромбоцита и активирует

тромбоксановый рецептор на поверхности тромбоцита. Тем самым запускается каскад внутриклеточных реакций, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция, который активирует гликопротеин IIb/IIIa.

Гликопротеин IIb/IIIa изменяет конформацию и становится способным связать фибриноген, вызвать агрегацию тромбоцитов. НПВС блокируют ЦОГ-1, нарушая образование тромбоксана A₂, таким образом и агрегация тромбоцитов нарушается (рис. 6).

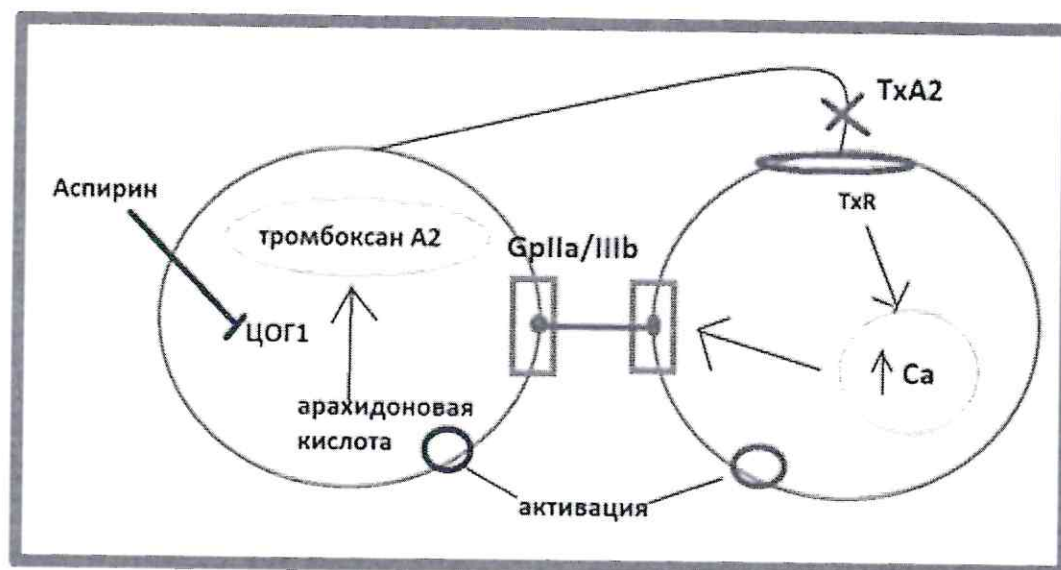


Рисунок 6 - Механизм антиагрегационного действия НПВС

Сравнительная фармакодинамическая характеристика НПВС представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Сравнительная фармакодинамическая характеристика неселективных НПВС

Противовоспалительный эффект	Анальгезирующий эффект	Жаропонижающий эффект
Индометацин	Кеторолак	Парацетамол= Ацетилсалициловая кислота
Флурбипрофен	Диклофенак	Ибупрофен
Диклофенак	Индометацин	Индометацин
Пироксикам	Флурбипрофен	Метамизол натрия
Кетопрофен	Метамизол натрия	Диклофенак
Напроксен	Пироксикам	
Ибупрофен	Напроксен	
Метамизол натрия	Ибупрофен	
	Ацетилсалициловая кислота	
	Кетопрофен	

Десенсибилизирующий эффект развивается медленно, через 2-6 месяцев. В механизме возникновения десенсибилизирующего эффекта также

имеет значение блокирование ЦОГ и в очаге воспаления, и в лейкоцитах. Снижается образование PgE2 и его стимулирующее влияние на хемотаксис в очаге воспаления моноцитов и Т-лимфоцитов. PgE2 участвует в подготовке лимфоцитов к делению, а блокирование его синтеза нарушает процесс деления лимфоцитов и их бласттрансформацию. НПВС оказывают влияние на течение заболеваний, в патогенезе которых имеют место замедленные аллергические реакции (ревматизм, ревматоидный артрит и др.). Наиболее выражен десенсибилизирующий эффект у индометацина и ацетилсалициловой кислоты. НПВС обладают умеренным десенсибилизирующим действием, связанным со следующими механизмами:

- ингибированием простагландинов в очаге воспаления и лейкоцитах, которое приводит к снижению хемотаксиса моноцитов;
- снижением образования гидрогептанотриеновой кислоты (уменьшает хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфно-ядерных лейкоцитов в очаге воспаления);
- торможением бласттрансформации (деления) лимфоцитов вследствие блокады образования простагландинов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

- высокая связь с белками (что необходимо обязательно учитывать при назначении пациентам с гипоальбуминемией);
- печеночный метаболизм;
- преобладание почечного пути выведения (при назначении важно учитывать СКФ-скорость клубочковой фильтрации);
- гепатотоксичность (характерна для диклофенака, нимесулида)
- быстрая элиминация - ацетилсалициловая кислота (АСК), ибупрофен; лорноксикам (Ксефокам), кетопрофен (Кетонал), кеторолак (Кеторол)
- медленная элиминация – пироксикам, теноксикам;
- печеночный метаболизм с участием изоформ цитохрома Р450 – наличие энтерогепатической рециркуляции характерна для нимесулида, индометацина, диклофенака и ибупрофена.

Фармакокинетика основных НПВС представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Фармакокинетика основных НПВС

Препарат	Период полувыведения (T _{1/2})	Связь с белками, %	Объем распределения, л/кг	Метаболизм	Выведение
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	0,2	80	0,1-0,35	Гидролиз в ЖКТ, крови, печени до салицилатов, затем – в печени	С мочой в виде салициловой кислоты и метаболитов
Диклофенак	1-2	99	0,13	В печени, причем около 50% при первом прохождении	С мочой и калом
Ибупрофен	2	99	0,12	В печени	С мочой в виде метаболитов
Индометацин	6-12	90	1,0	—	С мочой. 10-20% в неизменном виде.
Кетопрофен	1-35	94	0,1	—	С мочой 80% возможна энтерогепатическая циркуляция
Кеторолак	2-8	99	--	—	С мочой
Мелоксикам	22	99	--	В печени при участии цитохрома P450	С мочой и калом
Напроксен	12-15	99	0,1-0,35	В печени	С мочой
Нимесулид	2-3	99	0,19-0,35	В печени, есть активный метаболит-гидроксинимесулид	С мочой
Пироксикам	35-45	99	0,12	В печени	С мочой и калом
Целекоксиб	11	97	400	В печени при участии цитохрома P450	С мочой

Фармакокинетические параметры коксибов представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Фармакокинетические параметры коксибов

Лекарственное средство	Период полувыведения (T _{1/2})	Связь с белками, %	Биотрансформация	Экскреция
Целекоксиб	8-12	97	Печень (CYP2C9)	ЖКТ – 57%; моча – 27%; 3% - в неизменном виде
Эторикоксиб	22	92	Печень (цитохром P450)	Моча – 70%, ЖКТ – 20%; в неизменном виде – менее 2%
Парекоксиб	8	98	Печень (CYP2C9, CYP3A4)	Моча – 70%; ЖКТ – 30%

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

1. Ревматические заболевания

Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.

Следует учитывать, что при ревматоидном артрите НПВС оказывают только симптоматический эффект, не влияя на течение заболевания. Они не способны приостановить прогрессирование процесса, вызвать ремиссию и предупредить развитие деформации суставов. В то же время, облегчение, которое НПВС приносят больным ревматоидным артритом, настолько существенно, что ни один из них не может обойтись без этих препаратов. При больших коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и другие) НПВС часто малоэффективны.

2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата

Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВС (мази, кремы, гели)

3. *Неврологические заболевания.* Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.

4. Почечная, печеночная колика

5. *Болевой синдром* различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли

6. *Лихорадка* (как правило, при температуре тела выше 38,5°C).

7. *Профилактика артериальных тромбозов* (АСК в низких дозах)

8. *Дисменорея*

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

Использование НПВС ассоциируется с широким спектром нежелательных (побочных) реакций, многие, из которых представляют угрозу для здоровья и жизни пациента. Проблема осложнений особенно важна с учетом того, что большинство «потребителей» НПВС – люди пожилого возраста, имеющие многочисленные коморбидные заболевания.

Фармакодинамические (определяются механизмом действия).

Ульцерогенное действие – отрицательное действие на слизистую ЖКТ. Осложнения со стороны ЖКТ являются частой и хорошо изученной патологией, ассоциированной с приемом НПВС. Главным элементом патогенеза этих осложнений считается блокада ЦОГ1 и уменьшение синтеза

«цитопротекторных» простагландинов. Разберем более детально данный механизм (рис. 7).

В париетальных клетках желудка встроена протонная помпа. Протонная помпа секретирует ионы водорода, а забирает ионы калия. Эпителиальные клетки выделяют слизь, которая образует защитный барьер. Для того чтобы в барьере поддерживался безопасный уровень кислотности, есть ионы бикарбоната.

За гастропroteкцию отвечают простагландины. На поверхности париетальных и эпителиальных клеток желудка есть специфические простагландиновые рецепторы. И простагландины за счет их стимуляции увеличивают секрецию слизи, бикарбоната. С другой стороны, активация рецепторов подавляет активность протонной помпы, что приводит к снижению секреции соляной кислоты.

НПВС ингибируют ЦОГ1, подавляют образование простагландинов. При отсутствии простагландинов защита слизистой оболочки желудка снижается.

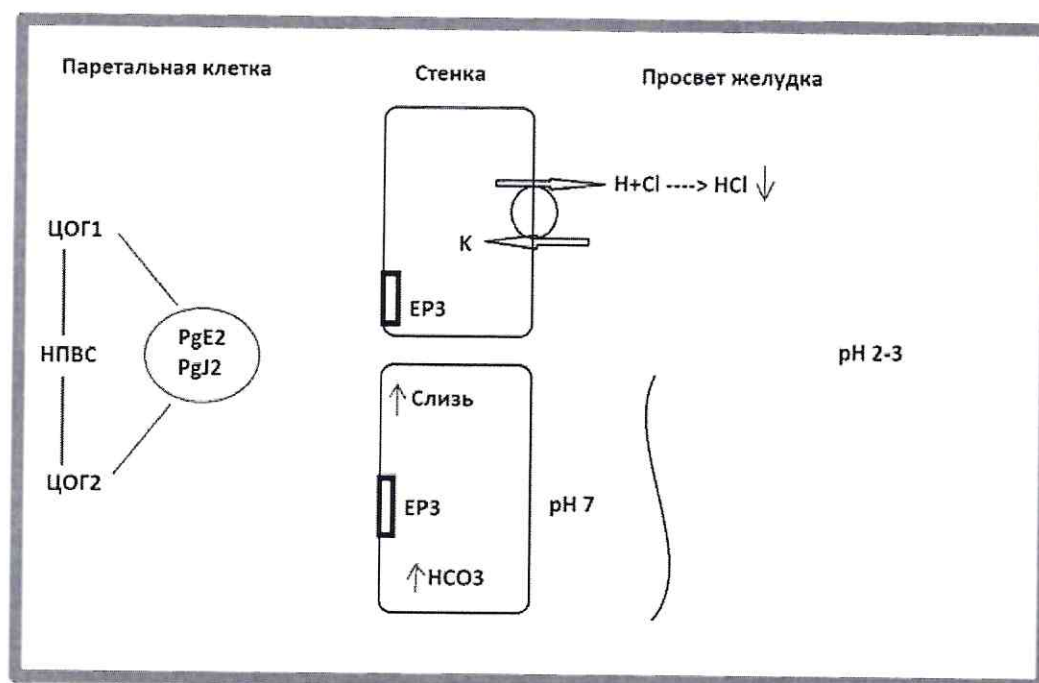


Рисунок 7. - Механизм ulcerогенного действия НПВП

НПВС-гастропатия проявляется развитием эрозий слизистой оболочки и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, а также кровотечением, перфорациями и нарушением проходимости ЖКТ. Опасность подобных осложнений у пациентов, использующих НПВС, более чем в 4 раза выше в сравнении с популяцией и составляет 0,5-1 случай на 100 больных в течение года.

НПВС-энтеропатия, развитие данного осложнения связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и перемещением бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления.

Факторами риска поражения ЖКТ, связанными с приемом НПВП, являются:

Основные:

- возраст старше 65 лет;
- язвенный анамнез;
- совместное применение прямых и непрямых антикоагулянтов;
- одновременный прием АСК в низких дозах+ другие НПВС;
- прием НПВС в высоких дозах;
- прием нескольких НПВС одновременно;

Дополнительные:

- применение ГКС;
- инфекция *H.pylori*;
- прием алкоголя;
- тяжелая сопутствующая соматическая патология.

Наличие факторов риска НПВС-гастропатии требует обязательного назначения ингибиторов протонного насоса (пример: омепразол)

Кровотечения

Кровотечение является следствием снижения синтеза тромбоксана A₂ (снижается агрегация тромбоцитов).

Нарушение функции почек

ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в почках выполняют физиологические функции. ЦОГ-1 локализуется в капиллярной сети почек, в петле Генле, в собирательных трубочках. ЦОГ-2 (в низкой концентрации) в клетках плотного пятна, эпителиальных клетках восходящей части петли Генле, в клетках почечных сосочков.

ЦОГ-1 отвечает за синтез PgE₂, который определяет гемодинамику почек, а ЦОГ-2 за синтез простаглицлина. В свою очередь простаглицлин отвечает за водно-электролитный баланс, за натрийуретический эффект и за секрецию ионов калия. На фоне длительного приема НПВС происходит снижение СКФ (ингибирование ЦОГ-1) и нарушение водно-электролитного баланса (задержка натрия и гиперкалиемия) (ингибирование ЦОГ-2).

Кардиоваскулярный (коксибы)

ЦОГ-1 отвечает за синтез тромбоксана A₂, который усиливает агрегацию тромбоцитов.

ЦОГ-1 отвечает синтез простациклина, который ингибирует агрегацию тромбоцитов. Коксибы, высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, (рис. 8) ингибируют образование ЦОГ-2, что приводит к нарушению синтеза простациклина и его ингибирующего действия на агрегацию тромбоцитов. Соответственно, происходит нарушение баланса в сторону усиления агрегации тромбоцитов.

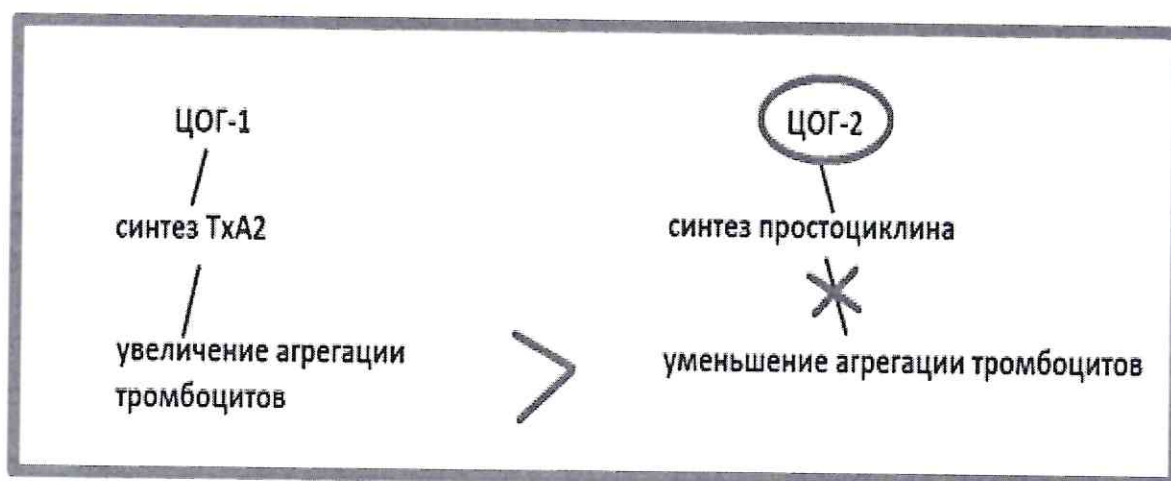


Рисунок 8 - Кардиоваскулярный эффект НПВП

Бронхоспазм (аспириновая астма)

Связан с метаболизмом арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, с участием фермента 5-ЛОК, который завершается образованием ЛтЕ₄, ЛтD₄, ЛтC₄. В бронхах находятся лейкотриеновые рецепторы. Лейкотриены стимулируют эти рецепторы, тем самым вызывая бронхоспазм.

При терапии НПВС блокируют ЦОГ-путь метаболизма арахидоновой кислоты, но сама кислота никуда не исчезает, а продолжает накапливаться в клетке, и естественно вся накопившаяся кислота сдвигается в сторону 5-ЛОГ-пути. Образуется чрезмерно большое количество лейкотриенов, и больные, имеющие в анамнезе бронхиальную астму (БА), подвержены большому риску образования бронхоспазма.

Токолитический

НПВС блокируют образование простагландинов, которые в норме способны усиливать сокращение миометрия. Недостаток простагландинов снижают родовую деятельность.

Токсические (прямые)

Нефротоксичность

Уменьшение синтеза простагландинов в почках приводит к:

1. снижению клубочковой фильтрации с последующим увеличением уровня мочевины и креатинина в крови;
2. повышению абсорбции хлоридов с задержкой натрия, развитием отеков и артериальной гипертензии (АГ);
3. снижению уровня ренина и альдостерона с задержкой калия и развитием гиперкалиемии;
4. повышению содержания антидиуретического гормона. Т

Таким образом, за счет активации ренин-ангиотензиновой системы, НПВС влияют на натрийурез, факторы вазодилатации и вазоконстрикции, включая эндотелин-1 и цитохром Р-450, может повышаться АД и формироваться периферические отеки. В связи с тем, что почечная регуляция АД преимущественно определяется активностью ЦОГ-2, любые НПВС (как селективные, так и неселективные) способны оказывать прогипертензивное действие. Кроме того, возможно непосредственное токсическое воздействие на почки в результате приема НПВП (лекарственная нефропатия).

Гематотоксичность

Проявляется тромбоцитопенией.

На поверхности тромбоцитов находится огромное количество гликопротеиновых комплексов, которые могут связываться с НПВС и образовывать комплексный антигенный эпитоп (антигенная детерминанта). В ответ вырабатываются аутоантитела, которые ликвидируют тромбоцит – развивается тромбоцитопения.

Второй механизм тромбоцитопении также связан с наличием гликопротеинов. Лекарственное вещество может неплотно связаться с гликопротеином, изменить его конформацию, и благополучно уйти. И уже гликопротеин с измененной конформацией может вызвать выработку антител.

Гепатотоксичность

Парацетамол – безопасная доза 4г/сутки. Под действием цитохрома р450 образуется токсичный метаболит парацетамола – N-acetyl-benzoquinone-imine.

В печени есть важный белок глутатион, который способен обезвреживать данный метаболит путем конъюгирования, образуя конъюгаты, которые нетоксичны. Если принята слишком большая доза

парацетамола или имеется хроническое отравление парацетамолом, резерв глутатиона исчерпывается.

Другие побочные эффекты

Аллергические реакции.

Синдром Рейе.

Депрессия и тревога (индометацин).

ДОЗЫ НПВС

Зарегистрированные дозы НПВС представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Зарегистрированные дозы НПВС (грамм)

МНН	ВРД	ВСД
АСК	1,0	3,0
Ибупрофен	0,4	3,2
Лорноксикам	0,008	0,016
Кетопрофен	0,1	0,3
Целекоксиб	0,2- 0,4	0,4
Кеторолак	0,03	0,09
Диклофенак	0,075	0,2
Нимесулид	0,1	0,2
Мелоксикам	0,0075	0,015
Напроксен	1,0	2,0
Пироксикам	0,04	0,04
Эторикоксиб	0,06	0,12
Парацетамол	1,0	4,0
Ацеклофенак	0,1	0,2
Декскетопрофен	0,025	0,075
Метамизол натрия	1,0	2,0 (не более 5 дней)
Теноксикам	0,04	0,04

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП НПВС

МНН: АСЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

(Acidum acetylsalicylicum)

ТН: Аспирин

Фармакокинетика

При приеме внутрь абсорбция полная. Во время абсорбции подвергается пресистемной элиминации в стенке кишечника и в печени (деацетилизуется). Абсорбированная часть быстро гидролизуется неспецифический холинэстеразами плазмы и альбунэсеразой, поэтому период полувыведения – не более 15-20 мин. В организме циркулирует (на 75-90% в связи с альбумином) и распределяется в тканях в виде ангиона салициловой кислоты. Салицилаты легко проникают во многие ткани и жидкости организма, в т.ч. в спинномозговую, перитонельную и синовиальную жидкости. Быстро проходит через плаценту, в небольших количествах выводится с грудным молоком. Метаболизируется преимущественно в печени с образованием 4 метаболитов, обнаруживаемых во многих тканях и моче. Выводится преимущественно путем активной секреции в канальцах почек в виде салициловой кислоты (60%) и в виде метаболитов.

Показания к применению

Лечение умеренного или слабовыраженного болевого синдрома: головная боль (в том числе связанная с алкогольным абстинентным синдромом), зубная боль, мигрень, боль в горле, боль в спине и мышцах, боль в суставах, невралгия, корешковый синдром, альгодисменорея (боли при менструациях).

Лихорадочный синдром при простудных и других инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых и детей старше 15 лет.

Противопоказания

- детский возраст до 15 лет;
- гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте, другим нестероидным противовоспалительным препаратам и компонентам препарата;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК и др. НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- беременность (I и III триместр), период грудного вскармливания;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения), желудочно-кишечное кровотечение;

- геморрагические диатезы (гемофилии, болезнь Виллебранда, телеангиоэктазии, гипопротромбинемия, тромбоцитопеническая пурпура);
- выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- обострение воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения;
- дефицит витамина К;
- одновременный прием с метотрексатом в дозе 15 мг/день и более;
- одновременный прием пероральных антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты в дозе, превышающей 3 г в день;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Ацетилсалициловая кислота противопоказана в I и III триместре беременности. Применение во II триместре беременности – с осторожностью, только если потенциальная польза применения превышает потенциальный риск для плода. Во время грудного вскармливания прием препарата противопоказан.

Способ применения и дозы

Внутри, после еды, запивая водой.

Взрослым и детям старше 15 лет: разовая доза – 500 мг, максимальная разовая доза – 1000 мг (2 таблетки по 500 мг), максимальная суточная доза – 3000 мг (6 таблеток по 500 мг).

Разовую дозу при необходимости можно принимать 3-4 раза в сутки с интервалом не менее 4 часов.

Длительность лечения (без консультации с врачом) не должна превышать 5 дней при назначении в качестве обезболивающего средства и более 3 дней – в качестве жаропонижающего средства.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: часто – тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, снижение аппетита;

Со стороны иммунной системы: часто – кожная сыпь.

Форма выпуска: таблетки, таблетки шипучие.

МНН: ДИКЛОФЕНАК

(Diclophenacum)

ТН: Вольтарен, Диклак, Диклоран

Фармакокинетика

После внутримышечного (в/м) введения 75 мг диклофенака его всасывание начинается немедленно. Максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) достигается примерно через 20 минут. Количество всасывающего активного вещества находится в линейной зависимости от величины дозы препарата. Связь с белками сыворотки крови – 99,7%, преимущественно с альбумином (99,4%). Проникает в синовиальную жидкость, где его максимальная концентрация достигается на 2-4 часа позже, чем в плазме крови. Метаболизм диклофенака осуществляется частично путем глюкуронирования неизменной молекулы, но преимущественно посредством однократного и многократного гидроксилирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов. Конечный период полувыведения составляет 1-2 часа. Около 60% дозы препарата выводится почками в виде глюкуроновых конъюгатов неизмененного активного вещества, а также в виде метаболитов. В неизмененном виде выводится менее 1% диклофенака. Оставшаяся часть дозы препарата выводится в виде метаболитов с желчью.

После введения внутрь полностью резорбируется, пища может замедлять скорость всасывания. $C_{\max}$ в плазме достигается через 1–2 ч. В результате замедленного высвобождения активного вещества $C_{\max}$ диклофенака пролонгированного действия в плазме крови ниже той, которая образуется при введении препарата короткого действия; концентрация остается высокой в течение длительного времени после приема пролонгированной формы, $C_{\max}$ 0,5–1 мкг/мл, время наступления $C_{\max}$ 5 ч после приема 100 мг диклофенака пролонгированного действия. Концентрация в плазме находится в линейной зависимости от величины вводимой дозы. Биодоступность 50%; интенсивно подвергается пресистемной элиминации. Связывание с белками плазмы крови свыше 99%. Хорошо проникает в ткани и синовиальную жидкость, где его концентрация растет медленнее, через 4 ч достигает более высоких значений, чем в плазме. Примерно 35% выводится в виде метаболитов с фекалиями; около 65% метаболизируется в печени и выводится через почки в виде неактивных производных (в неизмененном виде выводится менее 1%). $T_{1/2}$ из плазмы около 2 ч, синовиальной жидкости 3–6 ч.

Показания к применению

- Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата в том числе:
 - ревматоидный артрит,
 - анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии,
 - остеоартроз,
 - подагрический артрит,
 - бурсит, тендовагинит,
 - болевые синдромы со стороны позвоночника (люмбаго, ишиалгия, оссалгия, невралгия, миалгия, артралгия, радикулит).
- Почечная и желчная колики.
- Посттравматический и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением.
- Тяжелые приступы мигрени.

Противопоказания

- Обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), перфорация органов ЖКТ.
- Повышенная чувствительность к диклофенаку и любым другим компонентам препарата (включая бисульфит натрия).
- I и II триместр беременности.
- Пациентам с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе).
- Нарушение функции печени тяжелой степени, почечная недостаточность (СКФ менее 15 мл/мин/1,73м²), хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA).
- Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца.
- Заболевания периферических артерий и сосудов головного мозга.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Состояния, сопровождающиеся риском развития кровотечений.
- Подтвержденная гиперкалиемия.
- Аортокоронарное шунтирование (послеоперационный период).
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения.
- Активные заболевания печени.
- Период грудного вскармливания.

Препарат диклофенак, раствор для внутримышечного введения, не показан к применению у детей и подростков до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Недостаточно данных о безопасности применения диклофенака у беременных женщин, в связи с чем, применять препарат в I и II триместрах беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Диклофенак, как и другие НПВП (ингибиторы синтеза простагландинов), противопоказан в последние 3 месяца беременности (возможно подавление сократительной способности матки, нарушение функции почек у плода с последующим маловодием (олигогидроамнион) и/или преждевременное закрытие артериального протока у плода).

Несмотря на то, что диклофенак, проникает в грудное молоко в малом количестве, препарат не следует применять в период грудного вскармливания во избежание нежелательного влияния на ребенка. При необходимости применения препарата у женщины в этот период грудное вскармливание прекращают.

Поскольку диклофенак, может оказывать отрицательное действие на фертильность, женщинам, планирующим беременность, не рекомендуется применять препарат.

Способ применения и дозы

Глубоко в/м в верхний наружный квадрант ягодичной области. Доза составляет 75 мг (содержимое 1 ампулы) 1 раз в сутки. В тяжелых случаях (например, при коликах) в виде исключения, могут быть проведены 2 инъекции по 75 мг, с промежутком в несколько часов (вторую инъекцию следует проводить контралатеральную ягодицу). В качестве альтернативы, одну инъекцию препарата в день (75 мг) можно комбинировать с приемом других лекарственных форм диклофенака (таблетки, ректальные суппозитории), при этом суммарная суточная доза не должна превышать 150 мг.

Побочное действие

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, метеоризм, снижение аппетита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности аминотрансфераз в плазме крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь; редко – крапивница.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – боль, уплотнение в месте инъекции.

Форма выпуска: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой; раствор для внутримышечного введения; суппозитории ректальные; пластырь трансдермальный; гель, мазь для наружного применения; глазные капли.

МНН: КЕТОРОЛАК (Ketorolacum)

ТН: Кетанов, Кеторол

Фармакокинетика

Раствор для в/в и в/м введения

Биодоступность полная и быстрая. После в/м введения 30 мг C_{max} 1,74–3,1 мкг/мл, 60 мг 3,23–5,77 мкг/мл, T_{max} 15–73 и 30–60 минут соответственно. После в/в введения в дозе 15 мг C_{max} составляет 1,96–2,98 мкг/мл, в дозе 30 мг C_{max} составляет 3,69–5,61 мкг/мл. Связь с белками плазмы 99%. Проникает в грудное молоко. Более 50% введенной дозы метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов – глюкуронидов, которые выводятся почками, 91% и 6% через кишечник.

Таблетки

При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 80–100%. C_{max} в плазме крови составляет 0,7–1,1 мкг/мл и достигается через 40 минут после приема кеторолака натошак в дозе 10 мг. 99% кеторолака связывается с белками плазмы крови. Более 50% принятой дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Главными метаболитами являются глюкурониды и р-гидроксикеторолак. Выводится почками 91%, через кишечник 6%.

Показания к применению

Болевой синдром сильной и умеренной выраженности: травмы, зубная боль, боли в послеродовом и послеоперационном периоде, онкологические заболевания, миалгия, артралгия, невралгия, радикулит, вывихи, растяжения, ревматические заболевания.

Противопоказания

Раствор для в/в и в/м введения, таблетки

- Гиперчувствительность к кеторолаку;
- анамнестические данные о приступе бронхообструкции, ринита, крапивницы после приема ацетилсалициловой кислоты или иного НПВП (полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП);
- гиповолемия;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения, пептические язвы, кровотечения или высокий риск их развития, гипокоагуляция (в т.ч. гемофилия), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит);
- тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- тяжелая почечная недостаточность (креатинин сыворотки >700 мкмоль/л), прогрессирующее заболевание почек; подтвержденная гипокалиемия;
- декомпенсированная сердечная недостаточность, состояние после аортокоронарного шунтирования;
- обезболивание перед и во время проведения хирургических операций из-за высокого риска кровотечений;
- одновременный прием с пробенецидом, пентоксифиллином, солями лития; одновременное применение с антикоагулянтами, включая варфарин и гепарин;
- внутричерепное кровоизлияние или подозрение на него;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- беременность, период родов;
- период грудного вскармливания;
- дети до 16 лет.

Способ применения и дозы

Взрослым при приеме внутрь - по 10 мг каждые 4-6 ч, в случае необходимости - по 20 мг 3-4 раза/сут не более 5 дней.

При в/м введении разовая доза - 10-30 мг, интервал между введениями - 4-6 ч. Максимальная длительность применения - 2 суток.

Максимальные дозы: при приеме внутрь или в/м введении - 90 мг/сут; для пациентов с массой тела до 50 кг, при нарушениях функции почек, а также для лиц старше 65 лет - 60 мг в сутки.

Побочные действия

- *Со стороны ЖКТ:* гастралгия, диарея.
- *Со стороны ЦНС:* головная боль; головокружение, сонливость.

- *Прочие*: отеки.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; раствор для в/в и в/м введения; гель для наружного применения, глазные капли.

КЕТОПРОФЕН

(Ketoprophenum)

ТН: Кетонал

Фармакокинетика

При приеме внутрь всасывается быстро и достаточно полно, биодоступность около 90%. Смах в крови достигается через 0,5–2 ч после приема внутрь, через 1,4–4 ч — при ректальном введении, через 15–30 мин. — при парентеральном введении и через 5–8 ч — после нанесения на кожу. При приеме ретардированных форм минимальная эффективная концентрация определяется через 2–3 ч, Смах обычно достигается в течение 6–7 ч. Абсорбция сопровождается эффектом «первого прохождения» через печень. Связывание с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином — 99%. Легко проходит через гистогематические барьеры и распределяется в тканях и органах. В значимом количестве не проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени путем глюкуронидации. Выводится преимущественно почками — 80% в течение 24 ч, главным образом в виде глюкуронового производного. $T_{1/2}$ — $(2,05 \pm 0,58)$ ч после в/в введения; 2–4 ч после приема внутрь в обычной лек. форме в дозе 200 мг; $(5,4 \pm 2,2)$ ч после приема ретардированной формы в дозе 200 мг.

Показания к применению

Для системного применения (внутрь, в/м, в/в, ректально)

- Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, в т.ч. ревматоидный артрит, неспецифический спондилоартрит (анкилозирующий и псориатический спондилит), подагрический артрит, псевдоподагра, остеоартроз, внесуставной ревматизм (тендовагинит, бурсит, капсулит).

- Купирование болевого синдрома различного генеза, в т.ч. послеоперационная, посттравматическая боль, ишиалгия, миалгия, радикулит, ушибы и растяжения мышц, почечная колика, болевые синдромы в стоматологической, гинекологической, неврологической, онкологической практике.

- Симптоматическое лечение острого болевого синдрома при воспалительных заболеваниях костно-мышечной системы (только для в/м введения). Первичная дисменорея.

Для местного применения:

при аппликации на кожу — острые и хронические воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз); болезненные воспалительные или травматические (в т.ч. спортивные) поражения суставов, сухожилий, связок и мышц (в т.ч. артрит, периартрит, тендинит, тендосиновит, бурсит, ушибы мышц, растяжения связок, разрывы связок и сухожилий мышц, вывихи, повреждения мениска колена, кривошея, люмбаго), флебит, тромбофлебит поверхностных вен, лимфангит, воспалительные процессы кожи.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС).

- Для системного применения: «аспириновая» астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение), язвенный колит (обострение), болезнь Крона, дивертикулит, пептическая язва, нарушения свертывающей системы крови (в т.ч. гемофилия), почечная и печеночная недостаточность, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность (III триместр);

Для ректального применения (дополнительно): геморрой, проктит, прокторрагии; для наружного применения: мокнущие дерматозы, экзема, инфицированные ссадины, нарушение целостности кожных покровов, детский возраст до 6 лет.

Кетопрофен не показан для купирования болевого синдрома при проведении операции коронарного шунтирования.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено. Применение при беременности в I и II триместре возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода, в III триместре (особенно после 36 нед.) — противопоказано из-за возможного влияния на тонус матки.

Категория действия на плод по FDA — C.

Женщинам, планирующим беременность, следует воздержаться от применения кетопрофена, т.к. на фоне его приема может снижаться вероятность имплантации яйцеклетки.

Подобно другим веществам, которые экскретируются в грудное молоко, не рекомендуется применять кетопрофен кормящим матерям.

Способ применения и дозы

Внутрь, ректально, в/в, в/м 100 мг 1-2 раза в день. Максимальная суточная доза 200 мг. Гель для наружного применения 1-2 раза в сутки тонким слоем.

Побочные действия

- *Со стороны ЖКТ: часто* – диспепсия, тошнота, абдоминальная боль, диарея/запор, метеоризм, рвота.
- *Со стороны ЦНС: часто* - головная боль, возбуждение (в т.ч. инсомния, нервозность, необычные сновидения);
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто* - повышение АД, сердцебиение, тахикардия.
- *Со стороны мочеполовой системы: часто* - нарушение функции почек (отеки, повышение мочевинового азота крови).
- *Со стороны кожных покровов: нечасто* - сыпь, экзема, крапивница.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; суппозитории ректальные; раствор для в/в и в/м введения; гель для наружного применения.

МНН: ИБУПРОФЕН

(Ibuprophenum)

ТН: Нурофен, Миг 400, Долгит

Фармакокинетика

При приеме внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. Стах создается в течение 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. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы медленно трансформируется в активную S-форму. Подвергается биотрансформации. Известны 3 основных метаболита, выводимые почками. В неизменном виде с мочой экскретируется не более 1%. Имеет двухфазную кинетику элиминации с $T_{1/2}$ из плазмы 2–2,5 ч (для ретард форм - до 12 ч).

Показания к применению

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, в т.ч. ревматоидный артрит, остеоартроз, псориатический артрит, суставной синдром при обострении подагры, анкилозирующий спондилоартрит, спондилез, синдром Барре-Льеу (шейная мигрень, синдром позвоночной артерии);
- болевой синдром, в т.ч. люмбалгия, ишиалгия, грудной корешковый синдром, миалгия, невралгическая амиотрофия, невралгия, артралгия, оссалгия, бурсит, тендинит, тендовагинит, растяжение связочного аппарата, гематомы, травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата, послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся

воспалением, мигрень, головная и зубная боль, хирургические операции в полости рта;

- лихорадочные состояния различного генеза (в т.ч. после иммунизации), при гриппе и ОРВИ;

- в качестве вспомогательного средства: инфекционно-воспалительные заболевания лор-органов (тонзиллит, фарингит, ларингит, синусит, ринит), бронхит, пневмония, воспалительные процессы в малом тазу, аднексит, альгодисменорея, панникулит, нефротический синдром (для уменьшения выраженности протеинурии).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

- Эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ в фазе обострения (в т. ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, пептическая язва).

- «Аспириновая» бронхиальная астма, крапивница, ринит, спровоцированные приемом салицилатов или других НПВС.

- Нарушение свертываемости крови (в т. ч. гемофилия, гипокоагуляция, геморрагический диатез).

- заболевания зрительного нерва, скотома, амблиопия, нарушение цветового зрения,

- Лейкопения, тромбоцитопения, геморрагический диатез, подтвержденная гиперкалиемия.

- Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени.

- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек.

- Выраженная сердечная недостаточность.

- Детский возраст до 12 лет (таблетки, капсулы, гранулы для раствора), до 6 лет (таблетки шипучие), до 3 месяцев (суспензия для приема внутрь для детей, суппозитории ректальные для детей).

Для в/в применения:

- угрожающая жизни инфекция, клинически выраженное кровотечение (особенно внутричерепное или желудочно-кишечное), тромбоцитопения или нарушение свертывания крови, значительное нарушение функции почек, врожденный порок сердца, диагностированный или предполагаемый некротизирующий энтероколит.

Для наружного применения: мокнущие дерматозы, экзема, нарушение целостности кожных покровов (в т. ч. инфицированные ссадины и раны).

Противопоказан в III триместре беременности, в I и II триместре с осторожностью. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

При приеме внутрь или ректально для взрослых разовая доза составляет 200-800 мг, частота приема - 3-4 раза/сут; для детей - 20-40 мг/кг/сут в несколько приемов. Максимальная суточная доза для взрослых при приеме внутрь или ректально составляет 2,4 г. Наружно применяют в течение 2-3 недель.

Побочные действия

- со стороны органов ЖКТ: нечасто - тошнота, рвота.
- со стороны ЦНС: нечасто - головная боль.
- аллергические реакции: нечасто - кожная сыпь (эритематозная, уртикарная), кожный зуд, крапивница, аллергический ринит, аллергический нефрит, отек Квинке, анафилактические реакции.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; суспензия для приема внутрь; капсулы; суппозитории ректальные; гель и крем для наружного применения.

МНН: ЛОРНОКСИКАМ

(Lornoxicamum)

ТН: Ксефокам

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется, биодоступность приближается к 100%. Время достижения C_{max} составляет около 2 ч (при в/м введении — 15 мин). В плазме практически весь связывается с белками. В печени гидроксилируется и превращается в фармакологически неактивный метаболит. $T_{1/2}$ 4 ч. Около 30% дозы выводится с мочой, преимущественно в виде метаболитов, остальная часть - с желчью.

Показания к применению

- Артрит: ревматоидный, псориатический, острый подагрический, инфекционный.
- Системная красная волчанка (легкие формы с суставным синдромом, без поражения почек).
- Реактивный синовит в программе деформирующего остеоартроза.
- Анкилозирующий спондилит.
- Корешковый синдром при остеохондрозе, ишиалгии.

- Боль: менструальная, зубная, послеоперационная и посттравматическая.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острое кровотечение из ЖКТ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, в т.ч. в анамнезе.
- Бронхиальная астма.
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Лейкопения, тромбоцитопения,
- Нарушение функции печени и почек.
- Застойная сердечная недостаточность.
- Тяжелая артериальная гипертензия.
- Беременность, кормление грудью.
- Детский возраст.

Способ введения и дозы

При приеме внутрь - по 4 мг 2-3 раза/сут макс. 8 мг 2 раза/сут.

В/в или в/м начальная доза - 8-16 мг. При недостаточном анальгезирующем эффекте в дозе 8 мг можно ввести повторно еще 8 мг.

Максимальные суточные дозы: при приеме внутрь - 16 мг; при сопутствующих заболеваниях ЖКТ, нарушениях функции почек или печени, пациентам пожилого возраста (старше 65 лет), при массе тела менее 50 кг, а также после перенесенного обширного оперативного вмешательства - 12 мг в 3 приема.

Побочные действия

- *Со стороны ЦНС:* часто – кратковременная головная боль слабой интенсивности, головокружение.
- *Со стороны ЖКТ:* часто - диарея, тошнота, боли в животе, рвота.
- *Аллергические реакции:* нечасто - крапивница, повышенное потоотделение.

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

МНН: МЕЛОКСИКАМ (Meloxicamum)

ТН: Мовалис, Мовасин, Амелотекс

Фармакокинетика

При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность 89%. Т_{max} 4–5 ч. Второй пик концентрации мелоксикама наблюдается через 12–14 ч после приема, что свидетельствует об энтерогепатической рециркуляции. Равновесные концентрации достигаются в течение 3–5 дней. Связывание с белками плазмы составляет 99,4%. Проникает через гистогематические барьеры. Почти полностью метаболизируется в печени с образованием 4 фармакологически неактивных производных. Выводится в равной степени с фекалиями и мочой, преимущественно в виде метаболитов. T_{1/2} мелоксикама составляет 15–20 ч.

Показания к применению

- Воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болевым синдромом: артриты, в т.ч. ревматоидный артрит, острый остеоартрит, хронический полиартрит; анкилозирующий спондилит, болевой синдром при остеоартрозах и радикулитах.

Противопоказания

гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС), «аспириновая» триада, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочно-кишечное, цереброваскулярное или иное кровотечение/кровоизлияние; тяжелая сердечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ), возраст до 15 лет, беременность, лактация.

Способ применения и дозы

Внутрь по 7,5-15 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 15 мг. Внутримышечно 1 раз в сутки в течение 2-3 дней острого течения воспалительного процесса, затем рекомендуется применение пероральной формы препарата. Наружно применяют 2 раза в сутки. Наносят тонким слоем на чистую сухую кожу над очагом поражения.

Побочные действия:

- *Со стороны органов ЖКТ: часто* - диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, диспепсия.
- *Со стороны нервной системы: часто* - головная боль.
- *со стороны кожных покровов: часто* - кожная сыпь, зуд; крапивница;
- *аллергические реакции: нечасто* - реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Форма выпуска: таблетки; раствор для в/м введения; суспензия для приема внутрь; суппозитории ректальные; гель для наружного применения.

МНН: НИМЕСУЛИД
(Nimesulidum)

ТН: Найз, Нимесил, Нимулид

Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ, достигая С_{max} в плазме крови через 2–3 ч. Связь с белками плазмы 95%. Проникает в ткани женских половых органов, где после однократного приема его концентрация составляет около 40% концентрации в плазме. Хорошо проникает в кислую среду очага воспаления (40%), синовиальную жидкость (43%). Легко проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени при помощи изофермента цитохрома Р450 СYP2C9. Выводится в основном почками.

Показания к применению

- острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром при патологии костно-мышечной системы, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль), симптоматическое лечение остеоартроза с болевым синдромом, альгодисменорея.

- ревматоидный артрит, суставной синдром при обострении подагры, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, остеохондроз с корешковым синдромом, остеоартроз, миалгия ревматического и неревматического генеза, воспаление связок, сухожилий, бурситы, в т.ч. посттравматическое воспаление мягких тканей, болевой синдром различного генеза (в т. ч. в послеоперационном периоде, при травмах, альгодисменорея, зубная боль, головная боль, артралгия, люмбаишалгия).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВС (в т. ч. в анамнезе).
- Эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и ДПК, активное желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение, воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения.
- Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.

- Печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени, анамнестические данные о развитии гепатотоксических реакций при использовании нимесулида.

- Алкоголизм, наркомания.
- Тяжелая почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек.
- Подтвержденная гиперкалиемия.
- Период после проведения аортокоронарного шунтирования.
- Одновременный прием других гепатотоксических ЛС.
- беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 12 лет.

Способ применения и дозы

Внутрь взрослым по 100-200 мг 2 раза в сутки, детям – 1,5 мг/кг 2-3 раза в сутки, после еды. Рекомендуемая длительность курса терапии не должна превышать 10 дней.

Наружно гель наносят на пораженный участок и слегка втирают; процедуру повторяют 3-4 раза в сутки. Длительность терапии 4 недели.

Побочные действия

- Со стороны ЦНС: *нечасто* - головокружение.
- Со стороны ССС: повышение АД.
- Со стороны ЖКТ: *часто* - диарея, тошнота, рвота.
- Со стороны печени и желчевыводящих путей: *часто* - повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ, ЩФ);
- Со стороны кожи и подкожных тканей: *нечасто* - зуд, сыпь, усиление потоотделения.

Форма выпуска: таблетки; гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь; суспензия для приема внутрь; гель, спрей для наружного применения.

МНН: ЦЕЛЕКОКСИБ
(Celecoxibum)

ТН: Целебрекс

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро всасывается, С_{тах} достигается примерно через 3 ч. Степень связывания с белками плазмы 97%. Равновесная концентрация достигается к 5-му дню. Равномерно распределяется в тканях, проникает через ГЭБ. Биотрансформируется в печени преимущественно при участии изофермента CYP2C9 цитохрома P450. T_{1/2} — 8–12 ч. Выводится в

виде неактивных метаболитов, преимущественно через ЖКТ, незначительное количество (менее 1%) неизмененного целекоксиба обнаруживается в моче.

Показания к применению

Ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, в т.ч. к другим НПВС, аллергические реакции на сульфонамидсодержащие ЛС, «аспириновая» триада (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2).

- Пептическая язва в стадии обострения или кровотечение из ЖКТ, колит.

- хроническая сердечная недостаточность (II–IV ст. по NYHA), операция аортокоронарного шунтирования, ИБС (клинически подтвержденная), заболевания периферических артерий и выраженные цереброваскулярные заболевания,

- Тяжелая печеночная/почечная недостаточность,

- Беременность (III триместр), период лактации.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено. При беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Категория действия на плод по FDA — C.

Неизвестно, проникает ли целекоксиб в грудное молоко женщин, поэтому следует прекратить грудное вскармливание на время лечения или избегать его применения в период грудного вскармливания.

Способ введения и дозы

Для взрослых доза составляет 200 мг/сут в 1-2 приема, при необходимости - по 200 мг 2 раза/сут.

Побочные действия

- *Со стороны органов ЖКТ:* часто – абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, дисфагия, рвота.

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – периферические отеки, усугубление артериальной гипертензии.

- *Со стороны ЦНС:* часто – головокружение, бессонница.

- *Со стороны мочеполовой системы:* часто – инфекция мочевыводящих путей.

- Со стороны респираторной системы: часто - бронхит, кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей.
- Со стороны кожных покровов: часто – кожный зуд, сыпь.
- Аллергические реакции: нечасто - крапивница.
- Общие: часто – гриппоподобный синдром, отек лица.

Форма выпуска: капсулы.

МНН: ПАРАЦЕТАМОЛ (Paracetamolum)

ТН: Панадол, Эффералган, Цефекон

Фармакокинетика

Абсорбция высокая, препарат быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Связь с белками плазмы около 15%. Пик концентрации в плазме достигается через 30-60 минут. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Менее 1% от принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. В метаболизме препарата участвуют изоферменты CYP2E1, CYP1A2 и в меньшей степени изофермент CYP3A4. Период полувыведения 1-4 ч. Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, менее 5% в неизмененном виде.

Показания к применению

- Жаропонижающее средство при острых респираторных заболеваниях и других инфекционно-воспалительных заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела.
- Обезболивающее средство при болевом синдроме слабой и умеренной выраженности: артралгия, миалгия, невралгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея, боль при травмах и ожогах.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Детский возраст в зависимости от лекарственной формы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Парацетамол проникает через плацентарный барьер. В исследованиях на животных и у людей не было выявлено какого-либо риска при применении препарата в период беременности или отрицательного воздействия парацетамола на развитие эмбриона и плода. Парацетамол может

использоваться во время беременности, однако целесообразно использовать минимальные эффективные дозы и максимально коротким курсом.

В небольших количествах проникает в грудное молоко. В исследованиях не было установлено отрицательного воздействия парацетамола на организм ребенка при грудном вскармливании.

Способ применения и дозы

Внутрь, с большим количеством жидкости, через 1-2 ч после приема пищи (прием сразу после еды приводит к задержке наступления действия).

Взрослым и детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг) разовая доза – 500 мг; максимальная разовая доза – 1 г. Кратность значения – до 4 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 4 г. У детей старше 12 лет рекомендуется соблюдать интервал между приемом препарата не менее 6 часов.

Детям средняя разовая доза зависит от массы тела ребенка и составляет 15 мг/кг 4 раза в сутки каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг в сутки.

Максимальная суточная доза для детей старше 3-6 лет – 1000 мг, 6-9 лет – 1500 мг, 9-12 лет – 2000 мг. Кратность назначения – 3-4 раза в сутки.

Максимальная продолжительность лечения без консультации врача – 3 дня (при приеме в качестве жаропонижающего лекарственного средства) и 5 дней (в качестве анальгезирующего).

Побочное действие

- *Со стороны органов пищеварения:* часто – диарея, запор, диспепсия, вздутие живота.

- *Со стороны крови:* часто – послеоперационные кровотечения.

- *Нарушение психики:* часто – бессонница, тревога

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – тахикардия, боль в груди, периферические отеки, гипертензия.

- *Со стороны ЦНС:* часто – головная боль.

- *Со стороны органа зрения:* часто – периорбитальный отек.

- *Со стороны дыхательной системы:* часто – диспноэ.

- *Со стороны скелетной мускулатуры:* часто – мышечные спазмы, тризм.

- *Со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – олигурия.

Форма выпуска: таблетки, таблетки шипучие, сироп, суспензия для приема внутрь, суппозитории ректальные, раствор для инфузий.

РЕЦЕПТЫ НА ОТДЕЛЬНЫЕ НПВС

Rp.: Tabl. Ac. acetylsalicylici 0,5 N.10

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в день

Rp.: Tabl. Diclophenaci 0,05 N.10

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в день

Rp.: Sol. Diclophenaci 7,5%-3ml

D.t.d. N.5 in amp.

S. Внутримышечно 1 раз в сутки

Rp.: Sol. Diclophenaci 0,1%-5ml

D.S. По 1 капле в оба глаза

3 раза в сутки

Rp.: Supp. cum Diclophenaco 0,1

D.t.d.N.5

S. По 1 суппозиторию

в прямую кишку 2 раза в день

Rp.: Tabl. Ibupropheni 0,2 N.10

D.S. Внутрь по 1 таблетке

3 раза в день

Rp.: Susp. Ibupropheni 2%-100 ml

D.S. Внутрь по 5 мл

3 раза в день при

гипертермии $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$

Rp.: Tabl. Ketorolaci 0,01 N.20

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в день

Rp.: Sol. Ketorolaci 3%-2ml

D.t.d. N.10 in amp.

S. Внутримышечно при болях по 2 мл

Rp.: Tabl. Ketopropheni 0,1 N.10

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в сутки после еды

Rp.: Sol. Metamizoli natrii 50%-2ml
D.t.d. N.10 in amp.
S. Внутримышечно по 2 мл 3 раза в сутки

Rp.: Lornoxicami 0,008
D.t.d. N.5
S. Внутримышечно,
предварительно растворив
в 2 мл воды для инъекций

Rp.: Tabl. Meloxicami 0,015 N.20
D.S. Внутрь по 1 таблетке
2 раза в день после еды

Rp.: Sol. Meloxicami 1%-1,5 ml
D.t.d. N.5 in amp.
S. Внутримышечно 1 раз в сутки

Rp.: Supp.cum Meloxicamo 0,015
D.t.d.N.5
S. По 1 суппозиторию в
прямую кишку 1 раз в сутки

Rp.: Caps. Celecoxibi 0,2
D.t.d.N.10
S. Внутрь по 1 капсуле
2 раза в день

Rp.: Tabl. Nimesulidi 0,1 N.20
D.S. Внутрь по 1 таблетке
2 раза в день после еды

Rp.: Gran. Nimesulidi 0,1
D.t.d. N.15
S. Внутрь 2 раза в день,
предварительно растворив
содержимое саше в стакане воды
после еды.

Rp.: Tabl. Paracetamoli 0,5 N.10
D.S. Внутрь по 1 таблетке
3 раза в день

Rp.: Sol. Paracetamoli 1%-100ml
D.S. Внутривенно
Капельно

Rp.: Supp.cum Paracetamolo 0,25
D.t.d. N.5
S. По 1 суппозиторию
в прямую кишку 3 раза в день
при гипертермии $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$

Rp.: Susp. Paracetamoli 2,4%-100 ml
D.S. Внутрь по 5 мл
4 раза в день при
гипертермии $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$

Rp.: Tabl. Etoricoxibi 0,03 N.14
D.S. Внутрь по 2 таблетки
1 раз в день

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Механизм действия НПВС?
2. Перечислите фармакологические эффекты НПВС?
3. Какие НПВС, неизбирательно угнетающие ЦОГ-1 и ЦОГ-2?
4. Особенности фармакокинетики НПВС?
5. Перечислите основные показания к применению НПВС?
6. Абсолютные противопоказания к применению АСК, диклофенак, кетопрофен?
7. Меры профилактики НПВС-гастропатии?
8. Перечислите факторы риска ulcerогенного действия НПВС?
9. Какие осложнения наблюдаются при применении НПВС из группы производных пиразолона?
10. Перечислите высшие разовые и суточные дозы АСК, парацетамола, кетопрофена, нимесулида?

Типография КрасГМУ
Заказ № 18570

660022, г.Красноярск, ул.П.Железняка, 1