

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**Кафедра клинической фармакологии**

**Ибадова Д.Н., Нуралиева Р.М., Мурадова Р.Р., Амонова Д.С.**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**(МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ)**

**Самарканд 2013**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Кафедра клинической фармакологии

«Утверждено»

На заседании ЦМК №8  
«28» апреля 2012г  
доц. Курбаниязов З.Б.



«Утверждено»

на заседании ЦНМК №4  
«10» апреля 2012г  
проф. Таджиев Ф.С.



Ибадова Д.Н., Нуралиева Р.М., Мурадова Р.Р., Амонова Д.С.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ)

Учебный секретарь

проф. Джурабаева А.Т.

Самарканд 2013



Учреждение

Самаркандский государственный  
медицинский институт

**Составители:**

**Ибадова Д.Н.**, заведующая кафедрой  
клинической фармакологии,  
профессор, д.м.н.  
**Нуралиева Р.М.**, ассистент кафедры  
клинической фармакологии  
**Мурадова Р.Р.**, ассистент кафедры  
клинической фармакологии  
**Амонова Д.С.**, ассистент кафедры  
клинической фармакологии

**Рецензенты:**

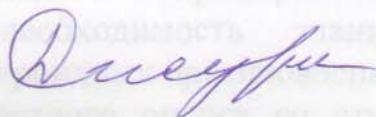
**Рустамов М.Р.**, д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой  
госпитальной педиатрии №1  
педиатрического факультета СамМИ,

**Абдуллаев В.А.** к.м.н., доцент кафедры  
внутренних болезней педиатрического  
факультета СамМИ

Методическая рекомендация рассмотрена на центральной научно-  
методической комиссии «28» «ИИИ». 2012 года протоколом № ..8..

Методическая рекомендация утверждена на Ученом Совете СамМИ  
«27» «ИИИ» 2013 года протоколом № ..6.....

Ученый секретарь:



проф. Джурабекова А.Т.

Методическая рекомендация предназначена для педиатров, терапевтов,  
хирургов, резидентов магистратуры и клинических ординаторов по  
специальности «Педиатрия», «Терапия», «Хирургия».

## Общая структура занятия

1. Организационные мероприятия и введение в тему (определение темы практического занятия и её обоснование, определение целей и задач данного занятия).
2. Контроль исходного уровня знаний студентов.
3. Восполнение исходного уровня знаний студентов с целью повышения готовности к усвоению умений и навыков – освещению наиболее сложного вопроса темы.
4. Формирование у студентов умение самостоятельно определять показания к назначению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, проводить выбор препарата и режима дозирования, оценивать эффективность и безопасность терапии, профилактику и коррекцию побочных эффектов у конкретных больных.
5. Работа по клинической рецептуре.
6. Контроль усвоения путём решения усложненных ситуационных задач, тестовых заданий, проведения анализа лекарственной терапии по тематическим историям болезней и т.д.
7. Задание на самостоятельную подготовку к следующему занятию (с указанием конкретной литературы).

### Определение темы занятия и её обоснование

Большое количество нестероидных противовоспалительных средств существенно расширяет возможности лечения разнообразных воспалительных заболеваний. Однако до сих пор выбор эффективного и безопасного препарата остаётся сложным, что обусловлено, прежде всего наличием неблагоприятных эффектов и противопоказаний к применению препаратов данной группы, а также увеличением количество пожилых людей с хронической патологией, больных с различными иммунодефицитами.

В связи с этим практически обоснованна необходимость знания врачами фармакологической характеристики каждой группы противовоспалительных лекарственных средств, ФК, ФД. Характеристики препаратов, особенности режима их дозирования, методов контроля эффективности и безопасности, взаимодействия с другими ЛС. Знать, уметь их прогнозировать, предупреждать возможные побочные действия противовоспалительных ЛС.

Нужно приводить примеры из клинической практики, подтверждающие необходимость знания клинико-фармакологической характеристики нестероидных противовоспалительных препаратов.

Путём перекрёстного опроса со студентами обсуждается вопрос о правильности выбора, того или иного лекарственного средства (ЛС):

- ⊙ почему у больной наступило ухудшение состояния;
- ⊙ что не было учтено;
- ⊙ можно ли было избежать этого осложнения;
- ⊙ как вывести больного из этого состояния;

- ⊙ на какой препарат можно заменить, учитывая состояния больной, а также период лактации?

**Цель занятия:** обучить студентов знанию принципов и умению индивидуального подбора эффективных и безопасных противовоспалительных средств с учётом их ФД, ФК, побочных действий, а также особенностей действия в зависимости от различных факторов.

### **Основные вопросы темы и её задачи**

Основные принципы терапии с учётом компонента «больной», «воспалительный процесс», причина его развития и терапия его устранения.

Классификации нестероидных противовоспалительных препаратов по групповой принадлежности.

- ФД и ФК противовоспалительных препаратов в зависимости от их действия и воздействия ряда внешних и внутренних факторов.

- Режим дозирования (разовая, суточная и курсовая дозы) в зависимости от воздействия ряда факторов и клиренса креатинина.

- Методы контроля за эффективностью и безопасностью применения противовоспалительных средств.

- Возможные побочные действия, их предупреждения в случае возникновения

- Рациональные и нерациональные комбинации с другими лекарственными средствами.

- Клинические рецепты на латинском языке.

### **Требования к знаниям, умениям и навыкам по учебной дисциплине:**

студент должен иметь понятие:

- об истории развития клинической фармакологии как дисциплины,
- о методах и моделях, используемых для изучения фармакокинетики ЛС,
- о методах поиска новых ЛС,
- об основах экспериментальной фармакотерапии,
- о правилах и методах клинического испытания ЛС.

студент должен знать:

- механизм действия, фармакодинамические эффекты и фармакокинетические параметры лекарственных средств;
- результаты взаимодействия лекарственных средств;
- побочные действия лекарственных средств, их профилактику и первую доврачебную помощь при возникновении побочных действий нестероидных противовоспалительных средств,
- клинико-фармакологические характеристики основных лекарственных средств;
- режим дозирования лекарственных средств;

- методы контроля за эффективностью и безопасностью проводимой фармакотерапии;
- влияние лекарственных средств на плод и новорожденного.
- знать особенности взаимодействия лекарств и пищи;

студент должен уметь:

- на основе диагноза больного в зависимости от возраста, веса, тяжести течения заболевания, сопутствующей патологии, функционального состояния органов метаболизма и элиминации, осуществлять выбор лекарственных средств, определять режим дозирования и введения при амбулаторном лечении патологических синдромов, в условиях стационара, при неотложных состояниях и при проведении реабилитационной фармакотерапии.
- подбирать в каждой конкретной клинической ситуации персональный препарат (П - лекарство) или их комбинацию с учетом эффективности применяемых лекарственных средств на основе клинических, лабораторно-инструментальных исследований. При необходимости уметь корректировать проводимую фармакотерапию, с учетом максимальной эффективности, безопасности, приемлемости и стоимости.
- обеспечить безопасность применяемых ЛС:
  - а) выбор лекарственных средств с учетом побочных эффектов на организм больного
  - б) назначать ЛС с учетом их взаимодействия.
  - в) оказывать фармакотерапевтическую помощь при неотложных состояниях (ДН, СН, гипертермия, судороги)
  - г) проводить антидотную и симптоматическую терапию при острых отравлениях.
- подбирать безопасные и эффективные лекарственных средства для лечения женщин в периоды беременности и лактации.
- уметь подбирать безопасные и эффективные лекарственные средства больным пожилого и раннего детского возрастов. Выбирать индивидуальный режим дозирования и необходимый комплекс методов контроля,
- выполнять задания по клинической рецептуре

студент должен овладеть следующими навыками:

- составлять алгоритм выбора лекарственных средств для обеспечения эффективной и безопасной терапии и режима их дозирования (разовая, суточная, курсовая дозы, пути введения) при амбулаторном лечении патологических синдромов, в условиях стационара, при неотложных состояниях и при проведении реабилитационной фармакотерапии;
- владеть клинической рецептурой подобранных «П-лекарств» на латинском языке;
- проводить экспертную оценку фармакотерапии с учетом особенностей патологического процесса и знаний клинико-фармакологической характеристики используемых лекарственных средств;

- выбирать доступные и достоверные методы контроля эффективности и безопасности фармакотерапии и осуществлять их;
- выбирать необходимые лекарственные средства и определять режим дозирования, пути введения при ряде неотложных состояний;
- оказывать неотложную помощь в случае возникновения лекарственного анафилактического шока.

### **Контроль исходного уровня знаний**

1. Основные принципы проведения противовоспалительной терапии.
2. Перечислите воспалительные заболевания.
3. Показания и противопоказания к назначению НПВС.
4. Классификация НПВС по групповой принадлежности.
6. Принципы режима дозирования НПВС различных групп.
7. Основные побочные действия НПВС и методы их устранения.
8. Перечислите наиболее значимые рациональные и нерациональные комбинации НПВС с другими лекарственными средствами.

### **Восполнение исходного уровня знаний**

Проводится с преподавателем при активном участии студентов с целью дополнить имеющиеся знания по клинической фармакологии нестероидных противовоспалительных средств, помочь овладеть умениями и знаниями по данной теме.

### **Рассматриваются следующие вопросы:**

- Определение НПВС с указанием основных принципов проведения противовоспалительной терапии
- Классификация НПВС по групповой принадлежности
- Фармакодинамика НПВС
- Фармакокинетика
- Показания к применению
- Нежелательные эффекты
- Противопоказания к их применению
- Взаимодействия НПВС с другими ЛС
- Форма выпуска и режим дозирования

**Фармакодинамика (ФД).** Разбирается механизм действия НПВС.  
**Фармакокинетика (ФК).** Подробно разбираются фармакокинетические особенности отдельных групп НПВС.

**Побочные действия** – могут развиваться такие побочные действия, как аллергические, токсические и биологические действия. Изучается предупреждение развития побочного действия и методы их коррекции в случае возникновения.

**Режим дозирования** – подробно разбирается выбор путей введения, интервал, разовая, суточная, курсовая дозы; длительность лечения НПВС и особенности режима дозирования.

**Лекарственное взаимодействие** между собой и с другими препаратами (результаты взаимодействия, приводящие к возникновению синергизма, антагонизма, усилению токсических побочных действий).

**Методы контроля** за эффективностью и безопасностью противовоспалительной терапии – включает наблюдение за динамикой симптомов заболевания (лихорадка, интоксикация, физикальные данные), лабораторно – инструментальных показателей, активности воспалительного процесса (клинический анализ крови, мочи, протеинограмма), (рентгенологические исследования); иммунологических показателей (определение титров специфических антител).

Овладение вышеуказанными знаниями позволит овладеть основными умениями и навыками применения НПВС, повысит эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

### **Формирование умений**

Самостоятельная работа студентов проводится под контролем и с участием преподавателя.

-Клинический разбор 2-3 больных с воспалительными заболеваниями (ревматизм в активной стадии и др.). Оценка выраженности симптомов заболевания. Оценка лабораторно – инструментальных, и иммунобиологических показателей у разбираемых больных. Выявление сопутствующих заболеваний, способных уменьшить ФД и ФК НПВС.

-Определение показаний к проведению противовоспалительной терапии; обоснованное назначение препарата или их комбинации; путей введения, подбора дозы у разбираемых больных.

-Проведение необходимых методов исследования для контроля за эффективностью терапии и их интерпретация. Все делают сами студенты, преподаватель присутствует и направляет при необходимости.

-Разбираются возможные результаты взаимодействия лекарственных средств, которые получает больной вместе с назначенным противовоспалительным препаратом.

-Прогнозирование возможных побочных действий НПВС и рекомендации по их предупреждению у разбираемых больных.

-Обсуждение рациональной и нерациональной терапии по тематическим историям болезней (2-3 больных).

-Решение обучающее – контролирующими тестов

-Решение ситуационных задач (6-8)

На основании клинического знакомства с больными, студенты составляют план лечения больного; обосновывают назначение НПВС, режим дозирования, пути введения с учетом клинических ситуаций; обсуждаются методы контроля эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии, обсуждаются возможные результаты взаимодействия

различных групп НПВС с другими лекарственными средствами, назначенных в конкретном случае. В конце преподавателем дается общее экспертное заключение: правильность назначения НПВС, режима дозирования, результатов взаимодействия лекарственных средств и особенностей побочного действия в данном конкретном случае.

### **Работа по клинической рецептуре**

Студентам предлагается выписать рецепты (на доске, и в тетрадях под контролем преподавателя) на латинском языке на ацетилсалициловую кислоту, индометацин, бутадион, парацетамол, анальгин, диклофенак-натрий, ибупрофен.

### **Контроль уровня знаний**

Для контроля уровня усвоения студентом задаются вопросы, предлагаются тестовые задания, ситуационные задачи. Опрос проводится методом группового обсуждения, с использованием различных педагогических методов в виде интерактивных деловых игр «Слабое звено», «Мозговой штурм», «Пчелиный рой», «Ромашка» и так далее. Обсуждение вопросов методом интерактивных игр направлено на закрепление знаний, умений и выработанных в процессе работы навыков.

### **Вопросы для проверки уровня усвоения знаний**

1. Разделите НПВС по действию их на ЦОГ<sub>1</sub> и ЦОГ<sub>2</sub> и какое это имеет значение для практики.
2. Больным с ревматизмом назначают НПВС. Объясните, почему их назначают, механизм действия, ФД.
3. Почему детям до 7 лет не назначают индометацин? Объясните механизм действия, ФД.
4. Особенности ФК аспирина, вольтарена, пироксикама, целебрекса, кратности назначения и путей введения.
5. Особенности определения побочного действия НПВС при нарушении функции выделительных органов.
6. Укажите особенности применения НПВС в зависимости от патологического состояния, от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, беременности и лактации, а также при хирургических вмешательствах.
7. Основные предлагаемые побочные действия НПВС и пути их коррекции.
8. Взаимодействие НПВС с другими препаратами, приводящих к усилению или ослаблению (синергизм, антагонизм) их противовоспалительного действия.

## **Место проведения практического занятия и его оснащение**

1. Учебная комната
2. Палаты, у постели тематического больного
3. Процедурный кабинет
4. Компьютерный кабинет
5. Набор обучающе – контролирующих тестов
6. Набор тестовых заданий для контроля уровня усвоения материала, работа на компьютере
7. Набор ситуационных задач, в том числе усложненных
8. Наборы вопросов для контроля исходных уровня знаний
9. Наборы вопросов для определения уровня усвоения материала
10. Схемы проведения интерактивных деловых игр
11. Слайдоскоп, набор слайдов

### **Вопросы для самостоятельной работы студентов**

1. Анализ лекарственной терапии историй болезни с этой целью преподаватель предоставляет несколько вариантов историй болезни:

- а) по правильности первичного выбора НПВС
- б) по правильности контроля за эффективностью лечения (выявить признаки эффективности)
- в) по адекватности применения методов контроля за эффективностью и безопасностью применяемых ЛС

2. Проведение самостоятельного первичного выбора ЛС вновь поступившему больному, определение его дозирования, составление плана контроля за эффективностью и безопасностью препарата.

При формировании умения первичного выбора НПВС студенты должны научиться пользоваться современной справочной литературой, таблицами по побочным действиям и воздействию указанных ЛС между собой и с другими группами препаратов.

### **Оснащение**

1. Истории болезни вновь поступивших и находящихся на лечении больных
2. Тематические истории болезни
3. Схема «Анализа лекарственной терапии»
4. Таблицы по теме: Классификация НПВС по групповой принадлежности, по механизму действия, ФК, побочным действиям, взаимодействию с другими ЛС; препараты с указанием доз и формы выпуска.
5. Набор НПВС во всех лекарственных формах

## Подведение итогов проведенного занятия (заключительная часть)

- Краткое повторение основных положений темы, делая ударение на практическом использовании полученных знаний и умений
- Ответы на вопросы студентов
- Оценка в целом усвоения материала
- Задание на следующее практическое занятие с указанием основных вопросов и основных положений темы, которые студент должен усвоить.

## Тема: Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств

**Воспаление** – приспособительная защитная реакция организма, возникающая в ответ на действие некоторых повреждающих факторов.

**Признаки воспаления** - краснота, припухлость, повышение температуры (жар), болезненность, нарушение функции воспаленного органа.

**Фазы воспаления** - альтерация,  
экссудация,  
пролиферация

**Альтерация** – выражается повреждением клеточных структур. Присутствующие в клетках лизосомы разрушаются и в цитоплазму клеток поступают, содержащиеся в лизосомах ферменты – кислые гидролазы (протеазы, ДНК-азы, РНК-азы), разрушающие клеточные структуры.

**Экссудация** – плазма и форменные элементы крови – лейкоциты – выходят из просвета сосудов в ткани очага.

Факторы экссудации:

- 1) повышенная проницаемость сосудов;
- 2) повышение гидростатического давления в капиллярах;
- 3) увеличение коллоидно-осмотического давления в воспаленной ткани.

**Пролиферация** – размножение клеточных элементов по периферии очага воспаления. При этом отмечается размножение различных клеточных элементов воспаленной ткани, происходящие обычно путем митотического деления.

**Медиаторы воспаления** простагландины (ПГ), брадикинин, серотонин, гистамин, кинины, лейкины.

ПГ – медиаторы воспаления, тканевые гормоны, образующиеся из ненасыщенных жирных кислот под действием ферментов фосфолипазы А<sub>2</sub> и циклооксигеназы (ЦОГ). ПГ являются продуктами метаболизма арахидоновой кислоты, которая образуется из фосфолипидов фермента фосфолипазы А<sub>2</sub>.

Брадикинин – расширяет кровеносные сосуды и повышает их проницаемость, повышает содержание лейкоцитов и температуру в очаге воспаления.

Противовоспалительные средства по химическому строению делят на 2 группы:

- 1) стероидные и 2) нестероидные (НПВС)

### **Классификация нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)**

1. Производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота (аспирин), натрия салицилат;
2. Производные пирозолона: бутадион, анальгин (метамизол), амидопирин;
3. Производные индолуксусной кислоты (индола): индометацин, сулиндак, этодолак;
4. Производные фенилпропионовой кислоты: ибупрофен (нурофен), кетопрофен, напроксен;
5. Производные антраниловой кислоты: мефенамовая кислота, клониксин;
6. Производные анилина: парацетамол (эфералган, панадол);
7. Производные фенилуксусной кислоты: диклофенак-натрий (вольтарен, ортофен);
8. Производные оксикамов: пироксикам, мелоксикам (мелбек, мовалис);
9. Производные сульфонида: целебрекс, нимесулид.

По химическому строению НПВС — производные слабых органических кислот. Эти препараты, соответственно, обладают сходными фармакологическими эффектами.

### **Фармакодинамика НПВС**

Существенное значение в механизме действия НПВС имеет ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ), ферментов, участвующих в образовании из арахидоновой кислоты противовоспалительных простагландинов, потенцирующих активность медиаторов воспаления – гистамина, серотонина, брадикинина. Таким образом, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) уменьшают участие этих медиаторов в развитии патологического процесса. Угнетением синтеза простагландинов объясняется способность НПВС подавлять боль, снижать лихорадочную температуру тела.

Подавление ЦОГ приводит к усилению утилизации арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути и к повышенному образованию лейкотриенов, некоторые из которых вызывают сужение сосудов и ограничивают экссудацию. Весьма важную роль в противовоспалительном действии средств этой группы играет их

способность тормозить свободнорадикальные реакции (что является следствием уменьшения образования простагландинов  $G_2$  и  $H_2$ -эндоперекисей), подавлять этим активность свободных радикалов кислорода, которые, повреждая клеточные мембраны в очаге воспаления, способствуют его распространению и прогрессированию.

Большинство НПВС ингибируют ЦОГ (1 и 2 типов). ЦОГ – это ферменты, участвующие в образовании из арахидоновой кислоты простагландинов (ПГ).

ЦОГ<sub>1</sub> – (конституционная) – структурный фермент, постоянно присутствующий в клетках различных органов и регулирующий продукцию ПГ, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток, т.е. в синтезе тромбоксана  $A_2$  тромбоцитами, простациклинов эндотелиальными клетками и клетками слизистой оболочки ЖКТ, ПГЕ<sub>2</sub> и простациклинов клетками почек.

ЦОГ<sub>2</sub> – (индуцированная) в норме присутствует в тканях в крайне низкой концентрации, но на фоне воспаления её уровень резко возрастает. ЦОГ<sub>2</sub> принимает участие в продукции провоспалительных ПГ, потенцирующих активность медиаторов воспаления (серотонина, брадикинина, гистамина), раздражающих болевые рецепторы в очаге воспаления, участвующих в регуляции активности центра тепловой регуляции, способствующих клеточной пролиферации.

К препаратам избирательно блокирующим ЦОГ<sub>2</sub> относятся мелоксикам, целебрекс, нимесулид, целекоксиб.

НПВС способны тормозить свободнорадикальные реакции, подавлять этим активность свободных радикалов кислорода, которые повреждают клеточные мембраны в очаге воспаления, способствуют его распространению и прогрессированию.

НПВС способны ограничивать экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. На фазу альтерации они влияют мало.

### **Фармакологические эффекты, вызываемые НПВС**

- 1)противовоспалительный,
- 2)анальгетический,
- 3)жаропонижающий,
- 4)десенсибилизирующий,
- 5)антиагрегантный,
- 6)ослабление сокращений гладкой мускулатуры беременной и небеременной матки,
- 7)сокращение гладкой мускулатуры открытого артериального протока,
- 8)антиканцерогенный и антисклеротический эффекты.

Ключевой элемент механизма фармакологических эффектов НПВС – угнетение синтеза простагландинов, обусловленное ингибированием фермента ЦОГ, основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты.

Арахидоновая кислота, образуемая из мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы  $A_2$ , с одной стороны — источник

медиаторов воспаления (провоспалительных простагландинов и лейкотриенов), а с другой — из неё синтезируется ряд биологически активных веществ, участвующих в физиологических процессах организма (простаглицлин, тромбоксан  $A_2$ , гастропротекторные и вазодилатирующие простагландины и др.). Таким образом, метаболизм арахидоновой кислоты осуществляется по двум путям:

- циклооксигеназный путь, в результате которого из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы образуются простагландины, в том числе простаглицлин и тромбоксан  $A_2$ ;

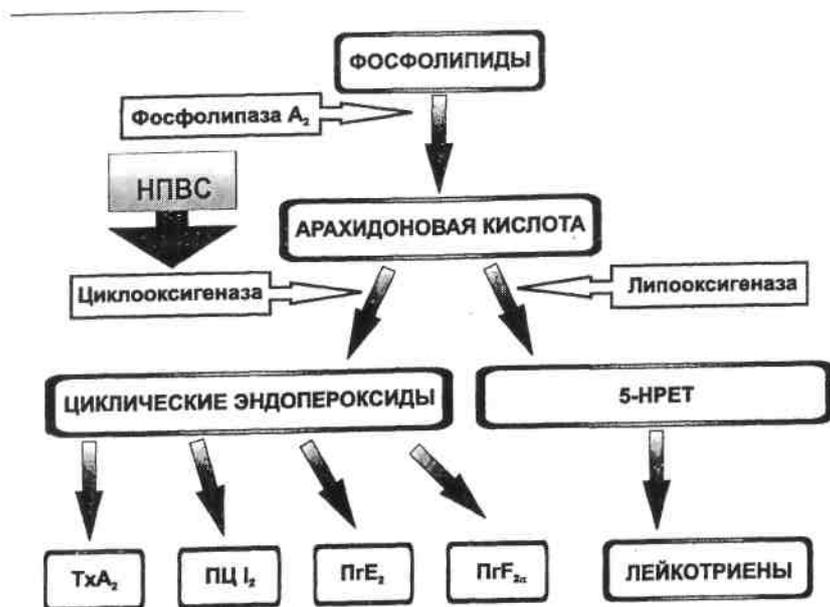


Рис. 25-1. Схема метаболизма простаглицноидов. Объяснение в тексте. Примечание: Тх $A_2$  — тромбоксан  $A_2$ , ПЦ $I_2$  — простаглицлин  $I_2$ , Пг $E_2$  — простаглицлин  $E_2$ , Пг $F_{2a}$  — простаглицлин  $F_{2a}$ , 5-НРЕТ — 5-гидрокси-пероксиэйкозотетраеновая кислота.

- липоксигеназный путь, в результате которого из арахидоновой кислоты под влиянием липоксигеназы образуются лейкотриены.

Простагландины — основные медиаторы воспаления. Они вызывают следующие биологические эффекты:

- сенсibiliзируют ноцицепторы к медиаторам боли (гистамин, брадикинин) и понижают порог болевой чувствительности;
- повышают чувствительность сосудистой стенки к другим медиаторам воспаления (гистамин, серотонин), вызывая локальное расширение сосудов (покраснение), увеличение сосудистой проницаемости (отёк);
- повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию вторичных пирогенов (ИЛ-1 и др.), образующихся под влиянием микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибки, простейшие) и их токсинов.

Таким образом, в основе общепризнанной концепции механизма анальгетического, антипиретического и противовоспалительного эффектов НПВС лежит угнетение синтеза провоспалительных простагландинов путём ингибирования циклооксигеназы.

Установлено существование как минимум двух изоферментов циклооксигеназы - ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 — изоформа циклооксигеназы, экспрессирующаяся в нормальных условиях и ответственная за синтез простаноидов (простагландинов, простациклина, тромбоксана  $A_2$ , участвующих в регуляции физиологических функций организма (гастропротекция, агрегация тромбоцитов, состояние почечного кровотока, тонус матки, сперматогенез и др.). ЦОГ-2 — индуцированная изоформа циклооксигеназы, участвующая в синтезе провоспалительных простагландинов. Экспрессия гена ЦОГ-2 стимулируется в мигрирующих и других клетках медиаторами воспаления — цитокинами. Анальгетический, антипиретический и противовоспалительный эффекты НПВС обусловлены ингибированием ЦОГ-2, тогда как нежелательные лекарственные реакции (язвенность, геморрагический синдром, бронхоспазм, токолитический эффект) обусловлены ингибированием ЦОГ-1.

**Противовоспалительный эффект НПВС** развивается через 1-2 суток.

НПВС преимущественно подавляют экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Это связано с угнетением ЦОГ.

НПВС блокируя ЦОГ, подавляют образование различных ПГ и ПЦ в очаге воспаления и этим угнетают вызываемые ими эффекты (расширение сосудов в очаге воспаления, повышение проницаемости их стенки, боль и т.д.), предупреждают освобождение свободных радикалов из циклических эндоперекисей и образование перекисей липидов в клеточных мембранах. Этим они ограничивают распространение воспаления.

На экссудативную фазу наибольшее влияние оказывают салицилаты, бутадион, амидопирин.

На пролиферативную фазу – индометацин, мефенамовая кислота.

Известно о существовании и других механизмов противовоспалительного действия НПВС:

- установлено, что анионные свойства НПВС позволяют им проникать в бислой фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и непосредственно влиять на взаимодействие белков, предотвращая клеточную активацию в ранних стадиях воспаления;
- НПВС повышают уровень внутриклеточного кальция в Т-лимфоцитах, который способствует увеличению пролиферации и синтеза ИЛ-2;
- НПВС прерывают активацию нейтрофилов на уровне G-белка.

**Анальгетический эффект** развивается в промежутке от 30 мин до 2 часов. Его рассматривают как следствие устранения гиперальгезии, возникающей в очаге воспаления. Образующиеся в нем ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ

потенцируют раздражение чувствительных рецепторов, вызываемое другими медиаторами воспаления: брадикинином, гистамином, серотонином.

ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ стимулируют в мембране чувствительных окончаний аденилатциклазу, увеличивают в них содержание ЦАМФ, что ведет к накоплению в окончаниях ионов Ca<sup>2+</sup>. Это увеличивает поступление болевых импульсов в ЦНС.

НПВС устраняют влияние ПГ на болевые рецепторы в периферических тканях, подавляют чувствительность рецепторов к действию серотонина.

Наиболее сильным анальгетическим эффектом обладают индометацин, ибупрофен, вольтарен.

НПВС в основном подавляют боли, связанные с воспалением.

Большим анальгетическим, чем противовоспалительным, эффектом обладают те НПВС, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через ГЭБ и подавляют в ЦНС ЦОГ, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Отмечая центральный обезболивающий эффект НПВС, нельзя исключить и их периферического действия, связанного с антиэкссудативным эффектом, который уменьшает накопление медиаторов боли и механическое давление на болевые рецепторы в тканях.

**Жаропонижающий эффект** (развивается через 30 мин – 2 часа) НПВС заключается в снижении лихорадочной, но не нормальной температуры тела.

Лихорадка является следствием повышенного образования и накопления ПГЕ<sub>1</sub> в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). ПГЕ<sub>1</sub> воздействует на аденилатциклазу мембран нейронов гипоталамуса, участвующих в регуляции температуры тела, увеличивают образование в них ЦАМФ, под влиянием которого в нейронах накапливаются ионы кальция, поступающие из ЦСЖ (а в ней их уровень снижается, и отношение Na/Ca – возрастает). Это изменяет активность терморегулирующих структур головного мозга.

Жаропонижающие средства тормозя активность ЦОГ, снижают чрезмерное образование ПГЕ<sub>1</sub>, что и устраняет его воздействие на центры терморегуляции. Происходит снижение температуры тела в основном за счет увеличения теплоотдачи путем излучения тепла с поверхности кожи. Снижается теплопродукция, увеличивается теплоотдача.

Наибольшее значение как жаропонижающее средство имеет аналгин. Он способствует расширению сосудов, улучшению гемодинамики и не обладает судорожным действием (50% р-р, из расчета 0,1 мл на 1 год жизни ребенка).

Амидопирин более опасен, особенно у детей до 1 года, склонных к развитию судорог во время лихорадки. Он обладает судорожным действием и не улучшает гемодинамику.

Наименее опасен для детей – парацетамол. Он снижает синтез ПГ в ЦНС, не влияет на синтез тромбксана, не вызывает бронхоспазм, геморрагий, язвенную болезнь, не снижает диурез.

**Десенсибилизирующий эффект** развивается медленно, через 2-6 месяцев. В механизме возникновения десенсибилизирующего эффекта имеет также значение блокирование ЦОГ и в очаге воспаления и в лейкоцитах. Снижается образование ПГЕ<sub>2</sub> и его стимулирующее влияние на хемотаксис в очаге воспаления моноцитов и Т-лимфоцитов.

ПГЕ участвует в подготовке лимфоцитов к делению и блокирование его синтеза нарушает процесс деления лимфоцитов и их бласттрансформацию. Этим 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, мефенамовой кислоты и аспирина.

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.

Наиболее выражен десенсибилизирующий эффект у индометацина, мефенамовой кислоты, диклофенака и ацетилсалициловой кислоты.

**Антиагрегантное действие** НПВС заключается в блокировании ЦОГ, в результате чего снижается синтез тромбксана (А<sub>420</sub>). Тромбксан – сильное сосудосуживающее вещество, и вещество, способствующее агрегации тромбоцитов.

Так, ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует ЦОГ-1 в тромбоцитах. При приёме разовой дозы препарата клинически значимое снижение агрегации тромбоцитов у больного наблюдается в течение 48 ч и более, что значительно превышает время её выведения из организма. Восстановление агрегационной способности после необратимого ингибирования ЦОГ-1 ацетилсалициловой кислотой происходит, видимо, за счёт появления в кровяном русле новых популяций тромбоцитов. Однако большинство НПВС обратимо ингибирует ЦОГ-1, и поэтому по мере снижения их концентрации в крови наблюдают восстановление агрегационной способности циркулирующих в сосудистом русле тромбоцитов.

## Фармакокинетика некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов

ЛС	Доза г/сут	Абсорбция	Биодоступ ность	Метабо лизм	$T_{1/2}$ , ч	Элиминация
Ацетилсалициловая кислота	3-4	80%, преимущественно в верхних отделах тонкой кишки. Зависит от рН среды.	Зависит от абсорбции, обычно около 70% препарата	В течение первого часа метаболизируется 90% препарата	0,5	80% через почки (10-60 % в неизменном виде); 20% через ЖКТ и легкие
Фенилбутазон	0,6	Около 90%	85-90% снижается при длительном приеме	95% в печени	24	70% через почки (5% в неизменном виде), 30% через ЖКТ метаболиты
Индометацин (метиндол)	0,1-0,15	100%	96-98% при оральном приеме; 85% - при ректальном	80% в печени	4-9	70% через почки (20% в неизменном виде), 30% через ЖКТ метаболиты
Ибупрофен, бруфен	0,6-1,2	95-100%, пища замедляет скорость абсорбции	95-100%	90% в печени	2-3	80% через почки (10% в неизменном виде), 20% через ЖКТ метаболиты
Напроксен	0,5-1	100%	100%	90% в печени	12-15	75% через почки (10% в неизменном виде), через ЖКТ -2%
Диклофенак (ортофен)	0,1	Около 100%	60-79%	99% в печени	1,5-3,5	75% через почки (1% в неизменном виде). Через ЖКТ – 25%.
Лорноксикам	0,004-0,032	Около 100%	Около 100%	95% в печени	3-5 ч	30% - почки, 70% - ЖКТ

## *Характеристика отдельных групп НПВС*

### **1. Производные салициловой кислоты – ацетилсалициловая кислота (аспирин, аспро, колфарит)**

Фармакодинамика аспирина зависит от суточной дозы:

малые дозы – 30-325 мг – вызывают торможение агрегации тромбоцитов;  
средние дозы – 1,5-2 г – оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие;

большие дозы – 4-6 г – обладают противовоспалительным эффектом.

В дозе более 4 г аспирин усиливает экскрецию мочевой кислоты (урикозурическое действие), при назначении в меньших дозах ее выведение задерживается.

**Фармакокинетика.** Принимают внутрь, после еды, запивая молоком. Всасывается из ЖКТ удовлетворительно (не полностью). Всасывание аспирина усиливается при измельчении таблетки и приеме ее с теплой водой, а также при использовании "шипучих" таблеток, которые перед приемом растворяются в воде. Период полувыведения аспирина составляет всего 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, период полувыведения его составляет 4-6 часов. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой, причем при повышении рН мочи (например, в случае назначения антацидов) выведение усиливается. При использовании больших доз аспирина возможно насыщение метаболизирующих ферментов и увеличение периода полувыведения салицилата до 15-30 часов.

Ацетилсалициловая кислота с белками плазмы крови почти не связывается. Салициловая кислота связывается на 75-90%. Салицилаты легко проникают в ткани и жидкости организма (синовиальную, ЦСЖ, перитонеальную). Быстро проходит через плаценту к плоду.

Начинается противовоспалительный эффект через 1-2 дня. После отмены препарата эффект исчезает через 2-3 суток. С молоком матери выводится в небольшом количестве, но при длительном применении способны кумулироваться и привести к нежелательным эффектам.

У новорожденных детей салицилаты могут вытеснять билирубин из его связи с альбуминами, что способствует развитию билирубиновой энцефалопатии.

Экскреция салицилатов происходит преимущественно путем активной секреции в канальцах почек.

**Показания к применению:** воспалительные процессы в дыхательных путях; нарушение мозгового кровообращения; невралгии, невриты, миозиты.

Аспирин является одним из препаратов выбора для лечения ревматоидного артрита, в том числе и ювенильного. Согласно рекомендациям большинства последних руководств по ревматологии противовоспалительную терапию при ревматоидном артрите следует начинать именно с аспирина. При этом, однако, необходимо иметь в виду, что его противовоспалительный эффект проявляется при приеме высоких доз, которые могут плохо переноситься многими больными.

Очень часто аспирин используется как анальгетик и антипиретик. Контролируемые клинические исследования показали, что аспирин может оказывать эффект при многих болях, включая болевой синдром при злокачественных опухолях.

Несмотря на то, что большинство НПВС *in vitro* обладает способностью тормозить агрегацию тромбоцитов, в клинике в качестве антиагреганта наиболее широко применяется аспирин, так как в контролируемых клинических исследованиях доказана его эффективность при стенокардии, инфаркте миокарда, транзиторных нарушениях мозгового кровообращения и некоторых других заболеваний. Аспирин назначают сразу же при подозрении на инфаркт миокарда или ишемический инсульт. В то же время, аспирин слабо влияет на тромбообразование в венах, поэтому его не следует использовать для профилактики послеоперационных тромбозов в хирургии, где препаратом выбора является гепарин.

Установлено, что при длительном систематическом (многолетнем) приеме в малых дозах (325 мг/сут) аспирин снижает частоту развития колоректального рака. В первую очередь профилактический прием аспирина показан лицам из групп риска по колоректальному раку: семейный анамнез (колоректальный рак, аденома, аденоматозный полипоз); воспалительные заболевания толстого кишечника; рак груди, яичников, эндометрия; рак или аденома толстого кишечника.

#### ***Побочные действия:***

Гастротоксичность. Даже при использовании в низких дозах – 75-300 мг/сут (в качестве антиагреганта) – аспирин может вызывать повреждение слизистой желудка и вести к развитию эрозий и/или язв, которые довольно часто осложняются кровотечениями. Риск кровотечений является дозозависимым: при назначении в дозе 75 мг/сут он на 40% ниже, чем в дозе 300 мг, и на 30% ниже, чем в дозе 150 мг (9). Даже незначительно, но постоянно кровоточащие эрозии и язвы могут вести к систематической потере крови с калом (2-5 мл/сут) и развитию железодефицитной анемии.

Несколько меньшую гастротоксичность имеют лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием. У некоторых больных, принимающих аспирин, возможно развитие адаптации к его гастротоксическому действию.

В ее основе лежит местное усиление митотической активности, уменьшение нейтрофильной инфильтрации и улучшение кровотока (9).

Повышенная кровоточивость вследствие нарушения агрегации тромбоцитов и торможения синтеза протромбина в печени (последнее – при дозе аспирина более 5 г/сут), поэтому применение аспирина в сочетании с антикоагулянтами опасно.

Реакции гиперчувствительности: кожные сыпи, бронхоспазм. Выделяется особая нозологическая форма – синдром Фернан-Видаля ("аспириновая триада"): сочетание полипоза носа и/или придаточных пазух, бронхиальной астмы и полной непереносимости аспирина. Поэтому аспирин и другие НПВС рекомендуется с большой осторожностью применять у больных бронхиальной астмой.

Синдром Рея – развивается при назначении аспирина детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов. Дает очень высокую летальность (до 80%). Поэтому не следует применять аспирин при острых респираторных вирусных инфекциях у детей первых 14 лет жизни.

Передозировка или отравление в легких случаях проявляется симптомами "салицилизма": шум в ушах (признак "насыщения" салицилатом), 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 (как результат стимуляции дыхательного центра), 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. Наиболее чувствительны к токсическому действию салицилата дети до 5 лет, у которых так же, как и у взрослых, оно проявляется выраженными нарушениями кислотно-основного состояния и неврологическими симптомами. Тяжесть интоксикации зависит от принятой дозы аспирина.

При приеме 150-300 мг/кг отмечается интоксикация от слабой до умеренной степени, доза 300-500 мг/кг ведет к тяжелому отравлению, а доза более 500 мг/кг является потенциально летальной.

- диспепсические явления (тошнота, рвота, боли в животе);
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- понижение свертываемости крови;
- билирубиновая энцефалопатия (у новорожденных);

- гипокликемическое состояние (устраняется тормозящее влияние на освобождение инсулина);
- аллергические реакции (высыпания на коже);
- аспириновая астма (следствие подавления синтеза спазмолитических ПГ и преимущественного образования лейкотриенов);
- развитие ацидоза (при приеме салицилатов детьми, находящимися в состоянии гипоксии);
- снижение диуреза;

Возможно транзиторное снижение остроты слуха.

*Бронхоспазм* - следствие подавления синтеза эндогенных спазмолитических ПГ и преимущественного образования лейкотриенов, в том числе медленнореагирующих субстанций анафилаксии (МРС) из арахидоновой кислоты

Бронхоспазм при применении НПВС наиболее часто возникает у больных с так называемым аспириновым вариантом бронхиальной астмы. Механизм этого эффекта связан также с блокадой НПВС ЦОГ-1 в бронхах. При этом основной путь метаболизма арахидоновой кислоты — липооксигеназный, в результате которого увеличивается образование лейкотриенов, вызывающих бронхоспазм.

*Причина образования язв желудка от приема ацетилсалициловой кислоты:*

- неполное всасывание;
- раздражение слизистой оболочки желудка, так как подавляется синтез цитопротекторных ПГ.

Профилактика образования язв — необходимо размельчать таблетки, принимать после еды и запивать молоком, или принимать одновременно с парацетамолом.

*Причины геморрагий от приема ацетилсалициловой кислоты:*

- ингибирование агрегации тромбоцитов;
- антагонизм к витамину К.

*Причины гипогликемических состояний от приема ацетилсалициловой кислоты:*

-подавляется синтез ПГЕ<sub>2</sub>, который в норме тормозит освобождение инсулина, а раз мало самого ПГ, то инсулина будет освобождаться больше и уровень глюкозы будет снижен в большей степени.

Но при интоксикации салицилатами возникает гипергликемия (не более 16,5 ммоль/л), т.к. усиливается гликогенолиз.

Существенное ограничение при выборе НПВС — осложнения со стороны ЖКТ. В этом плане все побочные эффекты НПВС условно подразделяют на несколько основных категорий:

- симптоматические (диспепсия): тошнота, рвота, диарея, запор, изжога, боли в эпигастральной области;
- НПВС-гастропатия: субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы желудка (реже — двенадцатиперстной кишки), выявляемые при эндоскопическом исследовании, и желудочно-кишечные кровотечения;

- НПВС-энтеропатия.

Симптоматические побочные эффекты отмечают у 30—40% больных, чаще при длительном приёме НПВС. В 5-15% случаев побочные эффекты — причина отмены лечения уже в течение первых 6 мес. Между тем, диспепсия, по данным эндоскопического исследования, не сопровождается эрозивно-язвенными изменениями слизистой ЖКТ. В случаях же их появления (без особых клинических проявлений), преимущественно при распространённом эрозивно-язвенном процессе, повышается риск кровотечений.

Согласно анализу, проведённому Комитетом по контролю за лекарственными препаратами (FDA), ежегодно поражение ЖКТ, связанное с приёмом НПВС, — причина 100 000—200 000 госпитализаций и 10 000-20 000 смертельных исходов.

В основе механизма развития НПВС-гастропатии лежит ингибирование активности фермента ЦОГ, имеющего два изомера — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ-1 приводит к снижению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. В эксперименте показано, что экзогенно введённые простагландины способствуют повышению устойчивости слизистой оболочки к таким повреждающим агентам, как этанол, жёлчные кислоты, растворы кислоты и солей, а также НПВС. Поэтому функция простагландинов по отношению к гастродуоденальной слизистой оболочке носит протективный характер, обеспечивая:

- стимуляцию секреции защитных гидрокарбонатов и слизи;
- усиление местного кровотока слизистой оболочки;
- активизацию пролиферации клеток в процессах нормальной регенерации.

Эрозивно-язвенные поражения желудка наблюдают и при парентеральном применении НПВС, и при их применении в свечах. Это лишний раз подтверждает системное угнетение выработки простагландинов.

Таким образом, снижение синтеза простагландинов, а следовательно, защитных резервов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки — основная причина НПВС-гастропатии.

НПВС обладают тератогенным влиянием. Например, приём ацетилсалициловой кислоты в I триместре может приводить к расщеплению верхнего нёба у плода.

### ***Симптомы отравления ацетилсалициловой кислотой***

- рвота с постепенным переходом в кофейную гущу;
- алкалоз у старших детей, метаболический ацидоз – у младших детей;
- гипергликемия;
- гипертермия, покраснение кожи, чрезмерное потоотделение;
- понос кровью, потеря К<sup>+</sup>;
- шум в ушах, нарушение слуха;
- спутанное сознание, галлюцинации, потеря сознания;
- судороги.

### ***Помощь при отравлении салицилатами:***

- отмена препарата;
- промывание желудка;
- введение активированного угля до 15 г;
- обильное питье (молоко, сок) – до 50-100 мл/кг/сутки
- солевые слабительные, клизмы;
- внутривенное введение полиионных гипотонических растворов (1 часть 0,9% натрия хлорида и 2 части 10% глюкозы)
- при коллапсе – внутривенное введение коллоидных растворов
- форсированный диурез с осмотическими диуретиками (маннит), т.к. назначение фуросемида не способствует ускорению элиминации салицилатов (диуретический эффект фуросемида зависит от активности ПГ в почках, а их образование подавлено салицилатами);
  - введение 4% раствора натрия гидрокарбоната (200-250 мл/кг) для ускорения выведения салицилатов почками;
  - для ускорения обезвреживания салицилатов в печени вливание 20% раствора глюкозы (20-30 мл/кг/сут);
  - преднизолон (2-3 мг/кг/сут);
  - диазепам (при судорогах) – 0,3-0,5 мг/кг;
  - кислородотерапия при гипоксии;
  - при ацидозе – внутривенное введение натрия бикарбоната. Не рекомендуется вводить до определения рН крови, особенно у детей, при анурии;
  - внутривенное введение калия хлорида;
  - физическое охлаждение с помощью воды, но не спирта!
  - гемосорбция;
  - заменное переливание крови;
  - при почечной недостаточности – гемодиализ.

### ***Противопоказания:***

- воспалительные заболевания и язвенная болезнь желудка;
- снижение свертываемости крови;
- детям до 14 лет на фоне ОРВИ→ синдром Рея;
- необходимо отменить за 1 месяц до родов, так как возможно развитие кровотечения у матери, переносенная беременность; у ребенка – кровотечение из пуповины, кровоизлияния в мозг, нарушение дыхания, ацидоз;
  - I триместр беременности → волчья пасть, заячья губа;
  - новорожденные → билирубиновая энцефалопатия.

### ***Взаимодействие:***

- салицилаты + ГКС → быстрая ликвидация воспалительного процесса, но ГКС ускоряют элиминацию салицилатов и снижают их концентрацию в крови и тканях;
- салицилаты + парацетамол → предотвращение повреждающего действия салицилатов на слизистую оболочку желудка;

-натрия гидрокарбонат, препараты алюминия, кальция магния – подщелачивают мочу и сукаряют выведение с ней салицилатов, снижая их эффективность;

-одновременный прием антикоагулянтов – анатагонистов витамина К (дикумарин, фенилин) или антиагрегантов ( дипиридамола) может привести к опасным геморрагиям;

-гипогликемизирующие препараты (бутамид, цикламид) на фоне ацетилсалициловой кислоты вызывают более выраженный эффект, т.к. нарушается их экскреция канальцами почек, снижается связывание с белками плазмы крови и увеличивается освобождение инсулина.

-всасывание аспирина в желудочно-кишечном тракте усиливают кофеин и метоклопрамид;

-аспирин ингибирует желудочную алкоголь-дегидрогеназу, что ведет к повышению уровня этанола в организме, даже при его умеренном (0,15 г/кг) употреблении.

### **Форма выпуска и режим дозирования:**

– таблетки по 100, 250, 300 и 500 мг;

–"шипучие таблетки" АСПРО-500. Входит в состав комбинированных препаратов алказельтцер, аспирин С, аспро-С форте, цитрамон П и других.

Взрослые: неревматические заболевания – 0,5 г 3-4 раза в день; ревматические заболевания – начальная доза – 0,5 г 4 раза в день, затем ее увеличивают на 0,25-0,5 г в день каждую неделю; как антиагрегант – 100-325 мг/день в один прием.

Дети: неревматические заболевания – в возрасте до 1 года – 10 мг/кг 4 раза в день, старше года – 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.

**2. Производные пирозолона – бутадиион (фенилбутазон) – активное противовоспалительное средство, но высокая токсичность не позволяет длительное его применение.**

Превосходит аспирин по силе противовоспалительного эффекта. Усиливает выведение из организма мочевой кислоты.

**Фармакокинетика.** Принимают внутрь, после еды. Быстро всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови - через 2 часа. Связывание с белками плазмы крови на 98-99%. В синовиальных оболочках - 55-80% от содержания в плазме крови. В ткани суставов после отмены препарат сохраняется ещё 3 недели. Биотрансформируется в печени. Элиминация – почками, 1% - в неизменном виде, 9% - с желчью.

$T^{1/2}$  в среднем 60-80ч. У детей до 8 лет  $T^{1/2}$  меньше, чем у взрослых. Медленно выводится из организма, склонен к кумуляции. Рекомендуется применять не более 7-10 дней.

### ***Показания к применению***

-воспалительные процессы во внесуставных тканях (бурсит, тендовагинит, капсулит, синовит), преимущественно неревматоидного происхождения;

-тромбофлебиты (в т.ч. геморроидальных вен, перикардит);

-первичный фиброзит;

-анкилозирующий спондилит.

Наибольший эффект отмечается при болезни Бехтерева, подагре.

Фенилбутазон следует использовать как резервное НПВС при неэффективности других препаратов, коротким курсом.

### ***Правила применения фенилбутазаона и других производных пиразолона***

Назначать только после тщательного сбора анамнеза, клинического и лабораторного обследования с определением эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Эти исследования должны быть повторены при малейшем подозрении на гематотоксичность.

Пациентов необходимо предупреждать о немедленном прекращении лечения и срочном обращении к врачу при появлении следующих симптомов:

лихорадка, озноб, боль в горле, стоматит (симптомы агранулоцитоза);

диспепсия, боли в эпигастрии, необычные кровотечения и кровоподтеки, дегтеобразный стул (симптомы анемии);

кожная сыпь, зуд;

значительная прибавка массы тела, отеки.

Для оценки эффективности достаточно недельного курса. При отсутствии эффекта препарат должен быть отменен. У больных старше 60 лет фенилбутазон не должен применяться более 1 недели.

### ***Побочные действия:***

-нарушение кроветворения, при приеме более 2 месяцев – лейкоз;

-нарушение функции печени, почек;

-нарушение синтеза белка;

-провокация псориаза.

Широкое использование фенилбутазаона 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.

Актуальность этой проблемы обусловлена широким применением метамизола (анальгин). Более чем в 30 странах применение метамизола резко ограничено или вообще запрещено. Это решение основано на Международном исследовании по агранулоцитозу (IAAAS), в котором было продемонстрировано, что при применении метамизола риск развития агранулоцитоза возрастает в 16 раз. Агранулоцитоз — прогностически неблагоприятный побочный эффект терапии производными пиразолона, характеризующийся высокой летальностью (30-40%) в результате связанных с агранулоцитозом инфекционных осложнений (сепсис и др.).

К более тяжёлым кожным осложнениям относят пигментную фиксированную эритему (специфичную для препаратов пиразолонового ряда).

Транзиторное снижение остроты слуха.

Кроме того, отмечаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенные поражения, кровотечения, диарея), задержка жидкости в организме с появлением отеков, кожные сыпи, язвенный стоматит, увеличение слюнных желез, расстройства центральной нервной системы (заторможенность, возбуждение, тремор), гематурия, протеинурия, поражения печени.

Фенилбутазон обладает кардиотоксичностью (у больных с сердечной недостаточностью возможно ее обострение) и может вызывать острый легочный синдром, проявляющийся одышкой и лихорадкой. У ряда пациентов наблюдаются реакции гиперчувствительности в виде бронхоспазма, генерализованной лимфаденопатии, кожных сыпей, синдромов Лайелла и Стивенса-Джонсона. Фенилбутазон и особенно его метаболит оксифенбутазон могут вести к обострению порфирии.

#### ***Противопоказания:***

Фенилбутазон противопоказан больным с нарушениями кроветворения, эпилепсией, эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта (включая наличие их в анамнезе), сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией щитовидной железы, нарушениями функции печени и почек, при аллергии к аспирину и другим НПВС. Он может ухудшать состояние больных системной красной волчанкой.

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

Учитывая возможность развития опасных для жизни гематологических осложнений, необходимо предупреждать больных об их ранних проявлениях и строго соблюдать правила назначения пиразолонов и пиразолидинов.

### ***Взаимодействие:***

- задерживает выведение амидопирина, пенициллина, ПАСК и способствует их кумуляции в организме;

-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 не прямых антикоагулянтов, оральных противодиабетических препаратов, сульфаниламидов и других лекарственных средств;

-бутадион усиливает антикоагулянтный эффект антагонистов витамина К (дикумарина, фенилина);

-усиливает выраженность гипогликемии, вызванной производными сульфонилмочевины;

-ухудшая почечный кровоток, фенилбутазон ослабляет действие диуретиков и антигипертензивных препаратов.

### ***Форма выпуска:***

– таблетки по 150 мг;

– мазь, 5%.

***Дозировка.*** 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.

### **Метамизол (Анальгин, Баралгин М, Девалгин, Новалгин, Торалгин)**

В некоторых странах используется под генерическим названием дипирон. Несмотря на структурное сходство с фенилбутазоном, обладает значительно меньшим противовоспалительным действием. Это объясняется слабым влиянием метамизола на синтез ПГ в очагах воспаления. Обладает выраженным анальгезирующим эффектом, который обусловлен, преимущественно, центральными механизмами, в частности, нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге. В отличие от других НПВС обладает спазмолитической активностью.

### ***Фармакокинетика***

Быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа. Период полувыведения – 2,5 часа.

### ***Показания***

Применяется как анальгетик и антипиретик. Для оказания быстрого эффекта вводится парентерально.

### ***Нежелательные реакции***

Необходимо помнить об опасности развития гематологических осложнений, свойственных всем пиразолонам и пиразолидинам, и соблюдать меры предосторожности.

### ***Формы выпуска:***

- таблетки по 100 и 500 мг;
- ампулы по 1 мл 25% р-ра, 1 и 2 мл 50% р-ра;
- капли, сироп, свечи.

### ***Дозировка***

Взрослые: внутрь по 0,5-1 г 3-4 раза в день, внутримышечно или внутривенно по 2-5 мл 50% р-ра 2-4 раза в день.

Дети: по 5-10 мг/кг 3-4 раза в день. При гипертермии внутривенно или внутримышечно в виде 50% р-ра: до 1 года – 0,01 мл/кг, старше 1 года – 0,1 мл/год жизни на одно введение.

## **3. Производные индолуксусной кислоты – индометацин**

(Индоцид, Индобене, Метиндол, Эльметацин)

Индометацин является одним из наиболее мощных НПВС.

***Фармакокинетика.*** Вводится через рот, в/в. Хорошо всасывается и ЖКТ. Прием пищи замедляет всасывание. Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь обычных и через 2-4 часа после приема пролонгированных ("ретард") лекарственных форм. При ректальном введении всасывается несколько хуже и максимальная концентрация в крови развивается медленнее. В плазме крови на 97-99% связан с белками. В ткани поступает медленно. Хорошо проникает через плаценту. В женском молоке обнаруживаются лишь следы.

Элиминация преимущественно путем биотрансформации в печени, лишь 5-10% выводится с мочой в неизменном виде.

$T^{1/2}$  от 1 до 16 часов в зависимости от возраста (в среднем составляет 4-5 часов), у недоношенных – от 1 до 90 часов, у доношенных – 14,7ч.

### ***Показания к применению:***

- ревматизм,
- диссеминированные заболевания соединительной ткани,
- псориатическая артропатия,
- воспалительные заболевания почек разного происхождения (хронический гломерулонефрит),
- в качестве средства ускоряющего закрытие функционирующего артериального протока у недоношенных детей,
- невралгии, радикулиты,
- болезнь Шейлен-Геноха,
- миелолейкоз, лимфолейкоз,

-беременным женщинам с преждевременно начавшимися родами, т.к. они блокируют образование ПГ и этим прекращают сокращение матки.

Индометацин особенно эффективен при анкилозирующем спондилите и остром приступе подагры.

Широко используется при ревматоидном артрите и активном ревматизме.

При ювенильном ревматоидном артрите является препаратом резерва.

Имеется большой опыт применения индометацина при остеоартрозах тазобедренного и коленного суставов. Однако недавно было показано, что у больных остеоартрозами он ускоряет деструкцию суставного хряща.

Особой областью использования индометацина является неонатология.

### ***Применение индометацина в неонатологии***

Индометацин используется у недоношенных новорожденных для фармакологического закрытия открытого артериального протока. Причем, в 75-80% препарат позволяет добиться полного закрытия артериального протока и избежать оперативного вмешательства. Эффект индометацина обусловлен ингибированием синтеза ПГ-E1, который поддерживает артериальный проток в открытом состоянии. Лучшие результаты отмечаются у детей с III-IV степенью недоношенности.

Показания к назначению индометацина для закрытия артериального протока:

Масса тела при рождении до 1750 г.

Выраженные нарушения гемодинамики – одышка, тахикардия, кардиомегалия.

Неэффективность традиционной терапии, проведенной в течение 48 часов (ограничение жидкости, диуретики, сердечные гликозиды).

Противопоказания: инфекции, родовая травма, коагулопатии, патология почек, некротический энтероколит.

Нежелательные реакции: в основном, со стороны почек – ухудшение кровотока, повышение креатинина и мочевины крови, снижение клубочковой фильтрации, диуреза.

Дозировка. Внутрь 0,2-0,3 мг/кг 2-3 раза каждые 12-24 часа. При отсутствии эффекта дальнейшее применение индометацина противопоказано.

### ***Побочные действия:***

-повышение секреции кислого желудочного сока → возникновение болей, рвоты, поноса, иногда желудочно-кишечные кровотечения, эрозии слизистой оболочки желудка, обострение язвенной болезни или гастрита;

-замедление свертываемости крови;

-задержка диуреза → развитие отеков;

- бронхоспазм,
- приём НПВС в последние недели беременности способствует торможению родовой деятельности (токолитический эффект), что связано с ингибированием синтеза простагландина F<sub>2</sub>; это может также привести к преждевременному закрытию артериального протока у плода и развитию гиперплазии в сосудах малого круга и к тяжелым нарушениям гемодинамики, приводя к внутриутробной его гибели,
- расстройства функции ЦНС: головокружение, нарушение сна, рвота, снижение памяти, нарушение внимания;
- нарушение кроветворения.

Поражение нейросенсорной сферы при приёме НПВС отмечают в 10% случаев при использовании индометацина. В основном оно проявляется головокружением, головными болями, чувством утомления и расстройствами сна. Для индометацина характерно развитие ретинопатии и кератопатии (отложение препарата в сетчатке и роговице).

Наиболее часто на фоне приёма индометацина отмечаются нарушения психики, которые могут проявляться в виде галлюцинаций, спутанности сознания. Это связано с высокой степенью проникновения препарата в ЦНС.

Транзиторное снижение остроты слуха.

Наиболее характерны нейротоксические реакции: головная боль (вызванная отеком мозга), головокружение, оглушенность, торможение рефлекторной деятельности; гастротоксичность (выше, чем у аспирина); нефротоксичность (не следует использовать при почечной и сердечной недостаточности); реакции гиперчувствительности (возможна перекрестная аллергия с аспирином).

Главный недостаток индометацина – частое развитие нежелательных реакций (у 35-50% больных), причем их частота и выраженность зависят от суточной дозы. В 20% случаев из-за нежелательных реакций препарат отменяют.

***Противопоказания к применению:***

- детям до 7 лет (нарушение функции ЦНС→нарушение внимания, снижение памяти);
- беременным женщинам
- язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки
- гиперацидный гастрит

За счет мощного противовоспалительного эффекта индометацин может маскировать клинические симптомы инфекций, поэтому у больных с инфекциями его применять не рекомендуется.

### ***Взаимодействие:***

-алмагель угнетает всасывание индометацина из кишечника и снижает его уровень в плазме,

-На гидрокарбонат ускоряет всасывание индометацина и приводит к раннему появлению максимальной концентрации индометацина в крови,

-индометацин ограничивает диуретический эффект фуросемида,

-индометацин больше, чем другие НПВС, ухудшает почечный кровоток, поэтому может значительно ослаблять действие диуретиков и антигипертензивных средств. Сочетание индометацина с калийсберегающим диуретиком триамтереном очень опасно, так как провоцирует развитие острой почечной недостаточности.

***Форма выпуска:*** – таблетки с кишечнорастворимым покрытием по 25 мг; – таблетки "ретард" по 75 мг; – свечи по 50 и 100 мг; – мазь, 5 и 10%.

Взрослые: начальная доза – 25 мг 3 раза в день, максимально – 150 мг/день. Дозу увеличивают постепенно. Таблетки "ретард" и ректальные свечи назначают 1-2 раза в день. Иногда их применяют только на ночь, а утром и днем назначают другое НПВС. Наружно применяют мазь.

Дети: 2-3 мг/кг/день в 3 приема.

### **Сулиндак (Клинорил)**

#### ***Фармакокинетика***

Является "пролекарством", в печени превращается в активный метаболит. Максимальная концентрация активного метаболита сулиндака в крови отмечается через 3-4 часа после приема внутрь. Период полувыведения сулиндака – 7-8 часов, а активного метаболита – 16-18 часов, что обеспечивает продолжительный эффект и возможность приема 1-2 раза в день.

#### ***Показания***

Применяется при ревматических и неревматических заболеваниях.

#### ***Нежелательные реакции***

В отличие от индометацина менее гастро- и нейротоксичен, значительно слабее влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию (так как активный метаболит сулиндака не нарушает синтеза ПГ в почках), почти не взаимодействует с диуретиками и антигипертензивными препаратами. Может вызывать кристаллургию, поэтому не следует назначать больным мочекаменной болезнью. Гепатотоксичность выше, чем у индометацина.

#### ***Форма выпуска:***

– таблетки по 200 мг.

### ***Дозировка***

Взрослые: внутрь 400 мг/день в 1-2 приема.

Дети: 4,5-6 мг/кг/день в 2 приема.

### **Этодолак (Эльдерин)**

#### ***Фармакокинетика***

Быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Период полувыведения составляет 7 часов.

#### ***Показания***

Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, остеоартроз, болевой синдром различной локализации. Однократный прием препарата в дозе 200-400 мг обеспечивает послеоперационную анальгезию на 6-8 часов.

#### ***Нежелательные реакции***

Переносится лучше, чем индометацин. Обладает более слабой гастротоксичностью благодаря меньшему ингибирующему влиянию на синтез ПГ-Е<sub>2</sub> в слизистой желудка.

#### ***Форма выпуска:***

– таблетки по 200 и 300 мг.

### ***Дозировка***

Взрослые: внутрь 200-400 мг каждые 6-8 часов. Максимальная суточная доза – 1200 мг. У детей не применяется.

## **4. Производные фенилпропионовой кислоты – ибупрофен (Бруфен, Мотрин)**

По силе противовоспалительного действия уступает многим другим препаратам. Однако при приеме ибупрофена в суточных дозах 1200 мг и выше достигается удовлетворительный противовоспалительный эффект. Анальгезирующее и жаропонижающее действия преобладают над противовоспалительной активностью.

***Фармакокинетика.*** Принимают внутрь. Хорошо всасывается из ЖКТ, особенно натощак. Поэтому его принимают до еды, запивая водой. Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь. Всасывание задерживается во время или после приема еды. На 99% связан с альбуминами плазмы крови. Быстро метаболизируется в печени и выводится из организма. С мочой выводится приблизительно 60% введенной дозы.

Медленно проникает в суставную полость, но задерживается в синовиальной ткани.

Период полувыведения 1,8-2,5 часа, в силу этого, анальгетический и жаропонижающий эффекты поддерживаются до 8 часов. Необходимо частое применение препарата для достижения терапевтического эффекта. По противовоспалительному действию уступает индометацину.

Достоинством препарата является хорошая переносимость, редкое развитие нежелательных реакций. Он является одним из наименее гастротоксичных среди НПВС.

***Показания к применению:***

- анкилозирующий спондилит
- сильное жаропонижающее средство
- применяется чаще как анальгетик, а также при легких вариантах течения ревматоидного артрита, остеоартрозах.

Получены данные об эффективности длительного применения ибупрофена в высоких дозах – 20-30 мг/кг (максимально 1600 мг) 2 раза в день в течение 4 лет – у больных муковисцидозом. Отмечено замедление прогрессирования легочной деструкции без серьезных нежелательных реакций.

***Нежелательные эффекты:***

- явления диспепсии, рвота
- аллергические реакции
- головная боль, головокружение

Транзиторное снижение остроты слуха.  
Для ибупрофена характерно развитие алопеции  
Длительный приём ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва.

***Взаимодействие:***

- одновременный прием ацетилсалициловой кислоты снижает уровень ибупрофена в плазме крови;
- не влияет на активность антикоагулянтов.

***Форма выпуска:*** табл. по 200, 400 и 600 мг; таблетки "ретард" по 600, 800 и 1200 мг; – крем, 5%.

***Дозировка:***

Взрослые: по 400-600 мг 3-4 раза в день, препараты "ретард" – по 600-1200 мг 2 раза в день.

Дети: 20-40 мг/кг/день в 2-3 приема.

С 1995 года в США ибупрофен разрешен для безрецептурного применения у детей старше 2 лет при лихорадке и болевом синдроме по 7,5 мг/кг до 4 раз в день, максимально – 30 мг/кг/день.

## **Напроксен (напросин)**

Одно из наиболее часто применяемых НПВС. По противовоспалительной активности превосходит ибупрофен. Противовоспалительный эффект развивается медленно, с максимумом через 2-4 недели. Обладает сильным анальгезирующим и жаропонижающим действием. Антиагрегационный эффект проявляется только при назначении высоких доз препарата. Не обладает урикозурическим действием.

### ***Фармакокинетика***

Хорошо всасывается при пероральном приеме и ректальном введении. Максимальная концентрация в крови отмечается через 2-4 часа после приема внутрь. Период полувыведения составляет около 15 часов, что позволяет назначать его 1-2 раза в день.

### ***Показания***

Широко применяется при ревматизме, анкилозирующем спондилите, ревматоидном артрите у взрослых и детей. У больных с остеоартрозами он тормозит активность фермента протеогликаназы, предупреждая дегенеративные изменения суставного хряща, чем выгодно отличается от индометацина. Широко используется в качестве анальгетика, в том числе при послеоперационных и послеродовых болях, при гинекологических процедурах. Отмечена высокая эффективность при дисменорее, паранеопластической лихорадке.

### ***Нежелательные реакции***

Гастротоксичность меньше, чем у индометацина, аспирина и пироксикама. Нефротоксичность отмечается, как правило, только у больных с почечной патологией и при сердечной недостаточности. Возможны аллергические реакции, описаны случаи перекрестной аллергии с аспирином.

### ***Формы выпуска:***

- таблетки по 250 и 500 мг;
- свечи по 250 и 500 мг;
- суспензия, содержащая 250 мг/5 мл;
- гель, 10%.

### ***Дозировка***

Взрослые: 500-1000 мг/день в 1-2 приема внутрь или ректально. Суточная доза может быть увеличена до 1500 мг на ограниченный период (до 2 недель). При остром болевом синдроме (бурсит, тендовагинит, дисменорея) 1-я доза – 500 мг, затем по 250 мг каждые 6-8 часов.

Дети: 10-20 мг/кг/день в 2 приема. Как жаропонижающее – 15 мг/кг на прием.

Не назначают детям с язвенной болезнью желудка и 12 перстной кишки.

## **Кетопрофен (Кетонал, Кнавон, Профенид)**

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 50-100 мг 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.

### ***Нежелательные реакции***

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.

### ***Формы выпуска:***

– таблетки по 50, 100 и 150 ("ретард") мг; – капсулы по 50 мг; – свечи по 100 мг; – ампулы по 2 мл (100 мг); – гель, 5%.

### ***Дозировка***

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 100 мг 1-2 раза в сутки; внутривенно – кратковременная инфузия – 100-200 мг в 100 мл физиологического раствора натрия хлорида в течение 0,5-1 часа каждые 8 часов;

длительная инфузия – 100-200 мг в 500 мл 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.

## **5. Производные антраниловой кислоты – мефенамовая кислота (Понстел).**

Используется как анальгетик и антипиретик. Курс лечения не должен превышать 1 неделю.

**Фармакокинетика.** У детей применяют редко. Дает четкий жаропонижающий эффект.

Назначают внутрь, после еды. Медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в крови – через 2 часа. В плазме крови почти вся мефенамовая кислота находится в связанном состоянии с белками.

Частично метаболизируется в печени, 50% выводится почками; 20% - с желчью.

$T^{1/2}$  - 3-4 часа. Не влияет на свертывание крови.

### ***Показания к применению:***

- можно назначать детям с геморрагическими явлениями,
  - ревматизм
  - неспецифический инфекционный полиартрит
  - боли в суставах и мышцах различного происхождения
  - головная боль
  - непереносимость других НПВС.
- Более выражено анальгетическое действие.

### ***Нежелательные эффекты***

Часто вызывает нежелательные реакции (у 25% больных), особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Характерной является диарея, сопряженная с воспалением толстого кишечника. Обладает гепатотоксичностью, может вызывать гемолитическую анемию, аллергические реакции. У пожилых возможно развитие неолигурической почечной недостаточности, особенно при обезвоживании

При длительном приеме – тошнота, рвота, боли в животе, обострение язвенной болезни.

### ***Противопоказания:***

- язвенная болезнь,
- гиперацидный гастрит.

**Взаимодействие:** - нельзя сочетать с антикоагулянтами-антагонистами витамина К, так как она усиливает их эффект.

**Форма выпуска:**

- таблетки по 500 мг;
- сироп

**Дозировка**

Взрослые: первая доза – 500 мг, далее по 250 мг 4 раза в день.  
Назначают после еды.

Дети: старше 14 лет – разовая доза 6,5 мг/кг.  
У детей до 14 лет не применяется.

**6. Производные анилина – парацетамол**  
(Калпол, Лекадол, Мексален, Панадол, Эффералган)

Парацетамол (в некоторых странах имеет генерическое название ацетаминофен) – активный метаболит фенаcetина. По сравнению с фенаcetином менее токсичен.

Больше подавляет синтез простагландинов в центральной нервной системе, чем в периферических тканях. Поэтому оказывает преимущественно "центральное" анальгезирующее и жаропонижающее действие и имеет очень слабую "периферическую" противовоспалительную активность. Последняя может проявляться только при низком содержании в тканях перекисных соединений, например, при остеоартрозе, при острой травме мягких тканей, но не при ревматических заболеваниях.

**Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты**

Механизм анальгетического и антипиретического действия парацетамола несколько отличается от механизма действия НПВС. Существует предположение, что это связано прежде всего с тем, что парацетамол угнетает синтез простагландинов путём селективной блокады ЦОГ-3 (специфическая для ЦНС изоформа ЦОГ) в ЦНС, а именно непосредственно в гипоталамических центрах терморегуляции и боли. Кроме того, парацетамол блокирует проведение «болевого» импульса в ЦНС. Благодаря отсутствию периферического действия парацетамол практически не вызывает таких нежелательных лекарственных реакций, как язвы и эрозии слизистой желудка, антиагрегантное действие, бронхоспазм, токолитическое действие. Именно из-за преимущественно центрального действия парацетамол не оказывает противовоспалительного эффекта.

**Фармакокинетика**

Абсорбция парацетамола высокая: он связывается с белками плазмы крови на 15%; 3% препарата выводится почками в неизменённом виде, 80—

90% подвергается конъюгации с глюкуроновой и серной кислотой, в результате образуются конъюгированные метаболиты, нетоксичные и легко выводимые почками. 10—17% парацетамола подвергается окислению CYP2E1 и CYP1A2 с образованием N-ацетилбензохинонимина, который в свою очередь, соединяясь с глутатионом, превращается в неактивное соединение, выводимое почками. Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме крови достигается при его назначении в дозе 10-15 мг/кг. В грудное молоко переходит менее 1% препарата.

Парацетамол хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении.

Вызывает отчетливый жаропонижающий и анальгетический эффект. Назначают внутрь. Хорошо всасывается из ЖКТ, через 15 мин возникает анальгетический эффект. У вегетарианцев всасывание парацетамола в желудочно-кишечном тракте значительно ослаблено. Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 часа после приема. Эффект длится 2-3 часа.  $T^{1/2}$  составляет 1-3 часа. Препарат метаболизируется в печени в 2 стадии: сначала под действием ферментных систем цитохрома P-450 образуются промежуточные гепатотоксичные метаболиты, которые затем расщепляются при участии глутатиона. Менее 5% введенного парацетамола экскретируется в неизменном виде почками, у новорожденных – медленнее. Период полувыведения – 2-2,5 часа. Продолжительность действия – 3-4 часа

Парацетамол снижает синтез ПГ в ЦНС, не влияет на синтез тромбосана, не вызывает бронхоспазм, геморрагий, язвенную болезнь, не снижает диурез, не влияет на иммунитет.

### ***Показания к применению***

В настоящее время парацетамол рассматривается как эффективный анальгетик и антипиретик для широкого применения. Он в первую очередь рекомендуется при наличии противопоказаний к аспирину и другим НПВС: у больных бронхиальной астмой, у лиц с язвенным анамнезом, у детей с вирусными инфекциями. По анальгезирующей и жаропонижающей активности парацетамол близок к аспирину.

Парацетамол используют для симптоматического лечения болевого синдрома (слабой и умеренной выраженности) различного генеза и лихорадочного синдрома, чаще сопровождающего «простудные» и инфекционные заболевания. Парацетамол — препарат выбора для обезболивающей и жаропонижающей терапии у детей.

### ***Нежелательные эффекты:***

Вследствие наличия у парацетамола центрального действия он практически лишён таких нежелательных лекарственных реакций, как эрозивно-язвенные поражения, геморрагический синдром, бронхоспазм, токолитическое действие. Так, в отличие от аспирина, он не вызывает синдром Рея. При применении парацетамола маловероятно развитие

нефротоксичности и гематотоксичности (агранулоцитоз). В целом, парацетамол хорошо переносится, и в настоящее время его считают одним из самых безопасных анальгетиков-антипиретиков.

Наиболее серьёзная нежелательная лекарственная реакция парацетамола — гепатотоксичность, при приеме в очень больших (!) дозах. Одномоментный прием его в дозе более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей ведет к отравлению, сопровождающемуся тяжелым поражением печени. Причина — истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксическим действием.

Механизм гепатотоксического действия парацетамола связан с особенностями его метаболизма. При увеличении дозы парацетамола возрастает количество гепатотоксичного метаболита

N-ацетилбензохинонимина, который ввиду возникающего при этом дефицита глутатиона начинает соединяться с нуклеофильными группами белков гепатоцитов, что приводит к некрозу ткани печени.

У новорожденных — метгемоглобинемия (первый симптом цианоз, необходимо ввести аскорбиновую кислоту).

При длительном приеме парацетамола более 1 таблетки в день (1000 и более таблеток за жизнь) вдвое увеличивается риск развития тяжелой анальгетической нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности. В основе лежит нефротоксическое действие метаболитов парацетамола, особенно парааминофенола, который накапливается в почечных сосочках, связывается с SH-группами, вызывая тяжелые нарушения функции и структуры клеток, вплоть до их гибели. В то же время, систематический прием аспирина не связан с подобным риском. Таким образом, парацетамол более нефротоксичен, чем аспирин, и не следует считать его "абсолютно безопасным" препаратом.

### **Симптомы интоксикации парацетамолом**

<b>Стадия</b>	<b>Срок</b>	<b>Клиника</b>
I	Первые 12-24 ч	Маловыраженные симптомы раздражения ЖКТ
II	2-3 дня	Симптомы со стороны ЖКТ (тошнота и рвота, увеличение активности трансаминаз, повышение содержания билирубина и протромбинового времени)
III	3—5 дней	Неукротимая рвота, высокие значения трансаминаз, билирубина, протромбинового времени, признаки печёночной недостаточности
IV	Спустя 5 дней	Восстановление функции печени или смерть от печёночной недостаточности

### ***Меры помощи при интоксикации парацетамолом***

Промывание желудка.

Активированный уголь внутрь.

Вызывание рвоты.

Ацетилцистеин (является донатором глутатиона) – 20% раствор внутрь.

Глюкоза внутривенно.

Витамин К1 (фитоменадион) – 1-10 мг внутримышечно, нативная плазма, факторы свертывания крови (при 3-кратном увеличении протромбинового времени).

Необходимо иметь в виду, что форсированный диурез при отравлении парацетамолом малоэффективен и даже опасен, перитонеальный диализ и гемодиализ неэффективны. Ни в коем случае нельзя применять антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, фенobarбитал и этакриновую кислоту, которые могут оказать индуцирующее влияние на ферментные системы цитохрома Р-450 и усилить образование гепатотоксичных метаболитов.

Подобные эффекты могут наблюдаться у лиц, систематически употребляющих алкоголь. У них гепатотоксичность парацетамола отмечается даже при использовании в терапевтических дозах (2,5-4 г/сутки), особенно если он принимается через короткий промежуток времени после алкоголя.

**Противопоказания** к назначению парацетамола — гиперчувствительность к препарату, печёночная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Парацетамол должен с осторожностью применяться у больных с нарушениями функций печени и почек, а также у тех, которые принимают препараты, влияющие на функцию печени.

***Взаимодействие:***

-одновременное назначение с аспирином снижает риск развития язвенной болезни,

-одновременное назначение с фенobarбиталом увеличивает повреждающее влияние парацетамола на печень и почки,

-всасывание парацетамола в желудочно-кишечном тракте усиливают метоклопрамид и кофеин,

-индукторы печеночных ферментов (барбитураты, рифампицин, дифенин и другие) ускоряют расщепление парацетамола до гепатотоксичных метаболитов и увеличивают риск поражений печени.

***Форма выпуска:***

– таблетки по 200 и 500 мг;

– сироп 120 мг/5 мл и 200 мг/5 мл;

– свечи по 125, 250, 500 и 1000 мг;

– "шипучие" таблетки по 330 и 500 мг. Входит в состав комбинированных препаратов соридон, солпадеин, томапирин, цитрамон П и других.

### **Дозировка**

Для взрослых и детей старше 12 лет разовая доза парацетамола составляет 500 мг 4-6 раз в день, максимальная разовая — 1 г, кратность назначения — 4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 4 г. У больных с нарушениями функций печени и почек интервал между приёмами парацетамола должен быть увеличен.

Дети: по 10-15 мг/кг 4-6 раз в день.

### **Максимальная суточная доза парацетамола у детей (кратность назначения — 4 раза в сутки).**

<b>Возраст</b>	<b>До 6 мес</b>	<b>До 1 года</b>	<b>До 3 лет</b>	<b>До 6 лет</b>	<b>До 9 лет</b>	<b>До 12 лет</b>
Суточная доза, мг	350	500	750	1000	1500	2000

## **7. Производные фенилуксусной кислоты – диклофенак-натрий (Вольтарен, Диклобене, Диклонат П, Наклофен, Ортофен)**

Является наиболее широко используемым НПВС в мире.

**Фармакокинетика.** Назначают внутрь, внутримышечно. 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. Период полувыведения – 1,5-2 часа. Пища задерживает всасывание. В плазме крови на 99% связывается с белками.

Биотрансформируется в печени. Выводится почками.

Быстро проникает в синовиальную жидкость.

### **Показания к применению:**

- воспаление любой этиологии;
- ревматизм;
- ревматоидный артрит;
- диффузные болезни соединительной ткани.

Диклофенак сочетает высокую, на уровне индометацина, противовоспалительную активность с хорошей переносимостью при длительном приеме, широко используется в ревматологии.

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

**Нежелательные эффекты:** диспепсические явления – тошнота, рвота, понос, отрыжка.

Диклофенак в целом хорошо переносится. Нежелательные реакции, как правило, развиваются реже, чем при использовании многих других НПВС. Но при длительном применении препарат может оказать отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт и, особенно, на печень, поэтому необходим клинический и лабораторный контроль.

Гепатотоксическое действие может развиваться по иммуноаллергическому, токсическому или смешанному механизму. Иммуноаллергические гепатиты наиболее часто развиваются в начале курса лечения НПВС; связь между дозой ЛС и тяжестью клинической симптоматики отсутствует. Токсический гепатит развивается на фоне длительного приёма препаратов и, как правило, сопровождается желтухой. Наиболее часто поражения печени регистрируют при применении диклофенака.

**Противопоказания:**

- язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки,
- тяжелая почечная недостаточность,
- заболевания печени,
- беременность,
- дети до 5 лет.

**Взаимодействие:**

-при одновременном назначении с ацетилсалициловой кислотой уровень диклофенака-натрия в плазме крови снижается за счет вытеснения его из связи с белками крови и более быстрого выведения с желчью в кишечник;

-нельзя одновременно назначать с препаратами лития, так как возможно отравление литием.

**Форма выпуска:** – таблетки с кишечнорастворимым покрытием по 25 мг (0,025г); – таблетки "ретард" по 100 мг; – ампулы по 3 мл (25 мг/мл); – свечи по 25 и 50 мг; – гель, 1%.

**Дозировка.**

Взрослые: по 25-50 мг 2-3 раза в день внутрь или ректально; таблетки "ретард" (по 100 мг) назначаются 1-2 раза в день. Внутримышечно по 75 мг 1-2 раза в день, при неэффективности первой дозы вторую можно ввести через 30 минут.

Дети старше 1,5 лет: 2-4 мг/кг/день в 2 приема внутрь во время или после еды, или ректально.

Курс лечения – 5-6 недель.

## **8. Производные оксикамов – пироксикам (Фельден, Пирокам, Эразон)**

Обладает сильным противовоспалительным эффектом, который развивается медленно – в течение 1-2 недель постоянного приема. Максимальный эффект отмечается через 2-4 недели. Оказывает быстрое и выраженное анальгезирующее действие, особенно при внутримышечном введении.

**Фармакокинетика.** Назначают внутрь. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пища замедляет скорость всасывания. Максимальная концентрация в крови развивается через 3-5 часов.

Равновесная концентрация в крови создается через 7-12 дней, поэтому клинический эффект развивается медленно.

В плазме крови на 99% связан с белками. Хорошо проникает в синовиальную жидкость. Биотрансформируется в печени. 10% в неизменном виде выводится с мочой.

Имеет длительный период полувыведения – 45-60 часов, поэтому назначается 1 раз в день.

### ***Показания к применению.***

- ревматоидный артрит,
- остеоартрит,
- анкилозирующий спондилит

Применяется как противовоспалительное средство, в том числе при ювенильном ревматоидном артрите, при подагре. Может использоваться как анальгетик при послеоперационных и посттравматических болях.

### ***Нежелательные эффекты:***

Пироксикам является одним из наиболее гастротоксичных НПВС, особенно при длительном назначении в дозе 30 мг в сутки и выше. По некоторым данным, его гастротоксичность (диспепсия) выше, чем у индометацина. Возможны и другие нежелательные реакции: гематотоксичность (тромбоцитопения, апластическая анемия, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, не связанные с желудочно-кишечным кровотечением), нефротоксичность, кожные реакции (сыпи, фотодерматит).

***Противопоказания:*** беременность, кормление грудью.

### ***Взаимодействие:***

- антациды не влияют на всасывание;
- одновременный прием с антикоагулянтами опасен, так как потенцирует их активность;
- ацетилсалициловая кислота снижает уровень пироксикама в плазме.

**Форма выпуска:** – таблетки и капсулы по 10 (0,01г) и 20 мг (0,02г);  
– ампулы по 1 и 2 мл (20 мг/мл); – гель, 0,5%.

### **Дозировка.**

Взрослые: 20 мг/день в один прием внутрь или ректально. Для быстрого эффекта в первые 2 дня назначают дозу насыщения – 40 мг/день в один или несколько приемов, а затем снижают до 20 мг/день. При остром приступе подагры в 1-й день – 40 мг в один прием, в последующие 4-6 дней – по 40 мг/день в один или несколько приемов.

Дети: при массе тела менее 15 кг – 5 мг/день, 16-25 кг – 10 мг/день, 26-45 кг – 15 мг/день, более 45 кг – 20 мг/день. Назначают внутрь 1 раз в день.

### **Мелоксикам (Мовалис)**

Является представителем нового поколения НПВС – селективных ингибиторов ЦОГ-2. Благодаря этому свойству мелоксикам избирательно тормозит образование простагландинов, участвующих в формировании воспаления. В то же время, он значительно слабее ингибирует ЦОГ-1, поэтому меньше влияет на синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток, выработку защитной слизи в желудке и агрегацию тромбоцитов.

Контролируемые исследования, проведенные у больных ревматоидным артритом, показали, что по силе противовоспалительной активности мелоксикам не уступает пироксикаму, напроксену и диклофенаку, но достоверно меньше вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и почек.

### **Фармакокинетика**

Биодоступность при приеме внутрь составляет 89% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови развивается через 5-6 часов. Равновесная концентрация создается через 3-5 дней. Период полувыведения 20 часов, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки.

### **Показания**

Ревматоидный артрит, остеоартроз.

### **Дозировка**

Взрослые: внутрь и внутримышечно по 7,5-15 мг 1 раз в сутки.  
У детей эффективность и безопасность препарата не изучена.

### **Формы выпуска:**

– таблетки по 7,5 и 15 мг;  
– ампулы по 15 мг.

## **9. Производные сульфонида:** целебрекс, нимесулид

### **Целекоксиб (Целебрекс)**

Препарат из группы некислотных производных (является производным сульфонида). Представитель нового поколения НПВС – селективных ингибиторов ЦОГ-2. В связи с этим избирательно нарушает образование простагландинов, участвующих в формировании воспалительной реакции, и не влияет на продукцию простагландинов, регулирующих почечный кровоток и целостность слизистой оболочки ЖКТ. Не нарушает синтез тромбосана, поэтому не влияет на агрегацию тромбоцитов. Обладает выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием.

#### ***Фармакокинетика***

Хорошо всасывается в ЖКТ, пиковая концентрация в крови развивается через 3 ч. Пища, особенно жирная, замедляет скорость всасывания, но при этом несколько увеличивает его объем (на 10-20%). Метаболизируется в печени, экскретируется со стулом (преимущественно) и с мочой. T<sub>1/2</sub> – 11 ч, может возрастать при среднетяжелых нарушениях функции печени.

#### ***Показания***

Ревматоидный артрит, остеоартроз.

#### ***Нежелательные реакции***

Являясь селективным ингибитором ЦОГ-2, целекоксиб значительно реже, чем другие НПВС, вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ. При этом частота возникновения язв желудка и 12-перстной кишки не отличается от плацебо, а кровотечения и перфорации не наблюдаются. Могут отмечаться головная боль, головокружение, нарушения сна, сыпи, явления ринита. Нефротоксических реакций не зарегистрировано.

#### ***Лекарственные взаимодействия***

Флуконазол в 2 раза повышает концентрацию целекоксиба в плазме крови за счет ингибирования его метаболизма в печени.

Целекоксиб увеличивает концентрацию лития в плазме.

Не установлено взаимодействий целекоксиба с диуретиками, антигипертензивными ЛС, непрямыми антикоагулянтами, метотрексатом.

#### ***Формы выпуска***

Капсулы по 100 и 200 мг.

#### ***Дозировка***

Взрослые: внутрь – 100-200 мг/день в 1-2 приема.

Дозы для детей до 18 лет не установлены.

## Примерные тестовые задания

- 1. Почему с аспирином одновременно назначают парацетамол?**
  - А. аспирин снижает действие парацетамола
  - В. удлиняется антипиретический эффект
  - С. парацетамол снижает побочное действие аспирина
  - Д. парацетамол повышает терапевтический эффект аспирина
- 2. В какую группу ЛС входит вольтарен?**
  - А. производные индола
  - В. производные салициловой кислоты
  - С. производные пирозолона
  - Д. производные фенилуксусной кислоты
- 3. Для какого ЛС не характерен ulcerогенный эффект?**
  - А. аспирин
  - В. индометацин
  - С. ибупрофен
  - Д. бутадион
- 4. Побочное действие аспирина**
  - А. синдром Видаля
  - В. некроз
  - С. ретинопатия
  - Д. аллопеция
- 5. Детям до сколько лет противопоказан индометацин?**
  - В. до 1 года
  - В. до 7 лет
  - С. до 5 лет
  - Д. до 10 лет
- 6. У больного с бронхообструктивным синдромом повысилась температура тела. Какое ЛС показано данному больному?**
  - А. аспирин
  - В. индометацин
  - С. парацетамол
  - Д. ибупрофен
- 7. Ваша тактика при кровотечении на фоне длительного приема салицилатов**
  - А. викасол в/м
  - В. кальция хлор в/в
  - С. дицинон в/м
  - Д. тромбоцитарная масса в/в

- 8. У больного ревматоидный полиартрит суставная форма. В анамнезе язвенная болезнь желудка. Какое из НПВС можно назначить?**
- А. индометацин
  - В. парацетамол
  - С. аспирин
  - Д. ибупрофен
- 9. ЛС, обладающее сильным противовоспалительным эффектом**
- А. аспирин
  - В. индометацин
  - С. парацетамол
  - Д. ибупрофен
- 10. НПВС отменяются перед родами**
- А. за 1 неделю до родов
  - В. за 1 месяц до родов
  - С. за 2 месяца до родов
  - Д. за 6 месяцев до родов
- 11. Какое ЛС оказывает хороший эффект на фазу пролиферации?**
- А. аналгин
  - В. индометацин
  - С. аспирин
  - Д. ибупрофен
- 12. Не характерно для синдрома Видаля**
- А. бронхоспазм
  - В. ринит
  - С. полипоз носа
  - Д. ретинопатия
- 13. ЛС, оказывающее хороший терапевтический эффект при заболевании суставов**
- А. аналгин
  - В. бруфен
  - С. аспирин
  - Д. парацетамол
- 14. Длительное применение какого ЛС способствует развитию бронхиальной астмы?**
- А. аналгин
  - В. бутадион
  - С. ибупрофен
  - Д. аспирин

**15. Прием какого ЛС в I триместре беременности способствует рождению ребенка с волчьей пастью?**

- А. ибупрофен
- В. аспирин
- С. ортофен
- Д. мефенам кислота

**16. Какое ЛС провоцирует развитие судорог?**

- А. аспирин
- В. амидопирин
- С. вольтарен
- Д. аналгин

**17. Прием какого ЛС во время беременности способствует преждевременному закрытию Боталового протока?**

- А. аспирин
- В. индометацин
- С. бруфен
- Д. ортофен

**18. Какое ЛС задерживает роды на 10-12 дней?**

- А. аспирин
- В. пироксикам
- С. индометацин
- Д. напроксен

**19. Какое ЛС способствует развитию синдрома Видаля?**

- А. парацетамол
- В. бутадион
- С. аспирин
- Д. мелоксикам

**20. Какое ЛС способствует развитию синдрома Рея?**

- А. аналгин
- В. индометацин
- С. аспирин
- Д. ибупрофен

## Ситуационные задачи

### Задача 1

Мальчик 12 лет год назад оперирован по поводу комбинированного порока сердца: протезирован митральный клапан. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений постоянно получает непрямо́й антикоагулянт – синкумар. Протромбиновый индекс (ПТИ) стабильно удерживается на уровне 50-55%. В связи с активизацией ревматического процесса в/м назначен бензилпенициллин по 500000 ЕД 4 раза в сут. и ацетилсалициловая кислота внутрь по 0,5 4 раза в сут. Через 7 дней у ребенка появился черный дегтеобразный кал. ПТИ снизился до 12%.

1. Объясните причины развития желудочно-кишечного кровотечения.
2. Дайте предложения по фармакотерапевтической коррекции полученного осложнения.

### Задача 2

Ребенок 2 месяцев (масса тела 4,4 кг) поступил в детское отделение по поводу острой пневмонии. Наблюдается невропатологом по поводу перинатальной гипоксической, травматической энцефалопатии с судорожным синдромом.

Состояние ребенка тяжелое. Температура тела  $39,3^{\circ}\text{C}$ , выражена судорожная готовность, одышка, затрудненное дыхание, в легких обилие мелкопузырчатых влажных хрипов. В приемном отделении проведена следующая терапия: внутрь-0,1 амидопирин и в/м 100000 ЕД бензилпенициллина, в/в медленно-1,0 мл 2,4% р-ра эуфиллина в 10 мл изотонического раствора. Через 40 минут состояние резко ухудшилось: ребенок потерял сознание, лицо стало синюшным, появились общие тонико-клонические судороги.

1. Можно ли рассмотреть ухудшение в состоянии больного как осложнение фармакотерапии. Если да, то объясните, что явилось причиной судорожного приступа.
2. Внесите предложения по коррекции назначений данному больному.

### Задача 3

Ребенок, возраст 1 месяц, родился в асфиксии. В настоящее время отмечаются признаки ОРВИ в виде назофарингита. Температура тела  $38,5^{\circ}\text{C}$ . Состояние ребенка средней тяжести, беспокоен, с жадностью пьет воду. Слизистые полости рта сухие, кожные покровы мраморные. В борьбе с гипотермией проведено физическое охлаждение (лед на крупные сосуды), назначен амидопирин по 0,05 x 3 раза в день per os.

1. Проведите анализ фармакотерапии.
2. Внесите свои предложения по оптимизации терапии данного больного

## Литература

1. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. М. 1990.
2. Маркова И.В., Калиничева В.И. Педиатрическая фармакология. Л. 1987.
3. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М. 2006, 2008
4. Станева-Стойчева Д., Стойчев Ц. Лекарственные взаимодействия. Т.1990.
5. Бекетов А.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Л. 1989.
6. Шамсиев С.Ш., Шамсиев Ф.С., Еренков Р.А. Лекарственная терапия в педиатрии. Т. «Ибн Сино» 1998.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. (Пособие для врачей) Том 1-2. Ташкент 2000.
8. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2007.
9. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология: в 2 т./ пер. с англ. М.: Медицина, 1991
10. Нестероидные противовоспалительные средства. (Редакц. статья) // Клин. фармакол. и фармакотер., 1994, 3, 6-7.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII. М., 2011. 956 с.
12. Шварц Г. Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. М.: «Реафарм». 2002. 40 с.
13. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое руководство). Смоленск: СГМУ. 2000. 54 с.
14. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Ибупрофен и его применение в педиатрии и детской неврологии // Вопр. практ. педиатрии. 2010. Т. 5. № 5. С. 140–144.
15. Локшина Э. Э., Зайцева О. В., Кешишян Е. С. и др. Использование жаропонижающих препаратов у детей с острыми респираторными инфекциями // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 2. С. 113–119.
16. Атлас лекарственных средств: — Москва, СИА Интернейшнл ЛТД., Оникс 21 век, Мир, 2003 г.- 618 с.
17. Лекарственные препараты. Домашний справочник: Е. А. Василенко — Санкт-Петербург, Феникс, 2009 г.- 256 с.
18. Новейший справочник современных лекарственных средств. 10 000 наименований лекарственных препаратов: — Санкт-Петербург, Харвест, 2010 г.- 640 с.
19. Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор. Выпуск 11, 2008.
20. Справочник важнейших лекарственных средств: — Москва, Оникс 21 век, Мир и Образование, 2004 г.- 448 с.

