**НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА** **(НПВС)**

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ**

**I. Производные салициловой кислоты**

Ацетилсалициловая кислота

аспирин,

аспинат,

аспизол (инъекционная форма)

*Салицилат натрия*

#### II. Производные антраниловой кислоты

Нифлумовая кислота (доналгин)

**III. Производные анилина (парааминофенола)**

Ацетаминофен (парацетамол, панадол, эффералган)\*

#### IV. Производные пропионовой кислоты

Ибупрофен (бруфен, долгит, нурофен)

Напроксен (налгезин)

Кетопрофен (кетонал)

Декскетопрофен (дексалгин)

**V. Производные эноликовой кислоты**

***Пиразолоны***

Метамизол (анальгин, дипирон)\*

Феназон (антипирин)

Фенилбутазон (бутадион)

Пропифеназон

Баралгин (Анальгин+питофенон+фенпиверин) \*

### Оксикамы

Пироксикам (хотемин, эразон)

Лорноксикам (ксефокам)

Мелоксикам (мовалис)

**VI. Производные уксусной кислоты**

***Производные гетероарил-уксусной кислоты***

Диклофенак натрия (вольтарен, ортофен)

Диклофенак калия (раптен рапид)

Ацеклофенак (аэртал)

Артротек (Диклофенак+Мизопростол)

##### Производные индол-уксусной кислоты

Индометацин (метиндол)

Кеторолак (кетанов, кеторол)

**VII. Сульфонанилиды**

Нимесулид (нимулид, найз)

Целекоксиб (целебрекс)

Парекоксиб (династат)

## VIII. Прочие

Набуметон (роданол S)

Бензидамин (тантум)

\*анальгетики-антипиретики,( практически не обладают противовоспалительным действием)

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

#### I Селективные ингибиторы ЦОГ-1

Ацетилсалициловая кислота в низких дозах (0,1-0,2 в сутки)

#### II Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (1,0-3,0 в сутки и более)

Фенилбутазон

Ибупрофен

Кетопрофен

Напроксен

Нифлумовая кислота

Пироксикам

Лорноксикам

Диклофенак

Индометацин и ряд других НПВС

#### III Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Мелоксикам

Нимесулид

Набуметон

#### IV Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2

Целекоксиб

Парекоксиб

#### V Селективные ингибиторы ЦОГ-3

Ацетаминофен

Метамизол

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, действующие преимущественно в ЦНС

Парацетамол

**ИСТОРИЯ**

Применение НПВС для лечения человека насчитывает несколько тысячелетий.

***Цельс*** (1 век до н.э.) описал 4 классических признака воспаления:

гиперемия, повышение температуры, боль, отек

и использовал экстракт коры ивы для облегчения этих симптомов.

***Гиппократ*** рекомендовал сок коры ивы для уменьшения болей при родах и лечении лихорадки.

В 1827 г. из коры ивы был выделен гликозид салицин.

В 1869 г. сотрудник компании ***«Bayer»*** (Германия) Феликс Хофман синтезировал ацетилсалициловую кислоту

(по просьбе отца, страдающего тяжелым ревматизмом) с более приемлемым вкусом, чем чрезвычайно горький экстракт коры ивы.

В 1899 г. компания *Bayer*  начала коммерческое производство аспирина.

В настоящее время насчитывается более 80 нестероидных противовоспалительных препаратов

Препараты получили общее название *нестероидные противовоспалительные,* поскольку отличаются от стероидных противовоспалительных глюкокортикоидов по химическим свойствам и механизму действия.

Ежегодно в мире НПВС принимают более 300 миллионов человек,

из них 200 миллионов приобретают препараты без рецепта врача.

30 млн. человек вынуждены принимать их постоянно

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**

ВОСПАЛЕНИЕ

**Основные компоненты воспаления**

-альтерация,

-гиперемия,

-экссудация

-пролиферация.

Совокупность этих явлений лежит в основе ***местных признаков*** воспаления:

-покраснение,

-повышение температуры,

-отёк,

-боль,

-нарушение функции.

В результате генерализации процесса наряду с местными изменениями развиваются и ***общие***

-интоксикация,

-лихорадка,

-лейкоцитоз,

-реакция иммунной системы.

По характеру течения воспаление может быть ***острым*** *и*  ***хроническим***.

***Острое воспаление*** длится от нескольких дней до нескольких недель.

Для него характерны:

-яркая выраженность признаков воспаления и

-преобладание либо альтерации, либо сосудисто-экссудативных явлений.

***Хроническое воспаление*** – это более вялый, длительно текущий процесс.

Преобладают:

-дистрофические и

-пролиферативные явления.

В процессе воспаления под влиянием различных повреждающих факторов

(микробы, их токсины, ферменты лизосом, гормоны)

включается ***«каскад» арахидоновой кислоты***

(при воспалении высвобождается арахидоновая кислота из мембранных фосфолипидов).

1) активируется фосфолипаза А2,

которая из фосфолипидов клеточных мембран освобождает арахидоновую кислоту.

Арахидоновая кислота - предшественник простагландинов (ПГ) – медиаторов воспаления.

2)Простагландины

в очаге воспаления принимают участие в развитии

-вазодилатации,

-гиперемии,

-лихорадки.

3)Арахидоновая кислота вовлекается в процесс метаболизма:

циклооксигеназный и липооксигеназный.

*При участии циклооксигеназы* арахидоновая кислота превращается в медиаторы воспаления

-циклические эндопероксиды1

-простагландины2

-простациклины

-тромбоксаны 3

*При участии липооксигеназы*

-арахидоновая кислота превращается в лейкотриены -

медиаторы аллергических реакций немедленного типа и медиаторы воспаления.

**Циклооксигеназа** (ЦОГ) - ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты.

*Этот фермент катализирует две независимые реакции:*

1) циклооксигеназную

присоединение молекулы кислорода к молекуле арахидоновой кислоты с образованием ПГG2

2) пероксидазную - приводит к конверсии ПГG2 в более стабильный ПГН2

1Синтез эндопероксидов, простагландинов и лейкотриенов сопровождается

появлением свободных радикалов кислорода, способствующих

-развитию воспалительного процесса,

-повреждению клеток

-повреждению субклеточных структур

-возникновению болевых реакций

2Сами простагландины (Е1, I2) *наиболее активные медиаторы воспаления*

-повышают активность медиаторов воспаления и боли (гистамина,серотонина,брадикинина)

-расширяют артериолы

-увеличивают проницаемость капилляров

-участвуют в развитии отека и гиперемии

-участвуют в нарушении микроциркуляции

-участвуют в формировании болевых ощущений

3Простагландины F2α и тромбоксан А2

-вызывают сужение венул

Тромбоксан А2

-способствует образованию тромбов, усугубляющих нарушения микроциркуляции

*Простагландиновые рецепторы расположены*

*-на мембранах клеток в периферических тканях*

*-на окончаниях чувствительных нервов*

*-в ЦНС*

*Большинство простагландиновых рецепторов выполняет активирующую функцию.*

*Усиление образования простагландинов в ЦНС (локальное) облегчает проведение болевых импульсов, приводит к гипералгезии, повышению температуры тела.*

ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВС

Расшифровалив 1971 г. Вэйн, Смит.

В основе – угнетающее влияние на биосинтез простагландинов.

***НПВС вызывают***

-блок или

-ингибирование перехода циклооксигеназы в активный фермент.

*В результате* ***резко уменьшается образование провоспалительных ПГ*** *типов Е и F****.***

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

# *ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ*

# НПВС обладают противовоспалительным действием широкого спектра –

# уменьшают проявления воспалительного процесса любой этиологии и любого характера течения.

# Угнетают

# -процессы *экссудации* при остром воспалении (выраженный эффект),

# -*пролиферативную* активность фибробластов при хроническом воспалении (умеренный эффект).

на процесс альтерации препараты влияют мало.

***1) Подавление экссудативной фазы* связано с**

-блокадой циклооксигеназы

-торможением синтеза простагландинов (Е1, I2, F2α), тромбоксана А2

Это приводит к уменьшению гиперемии, отека, боли.

Угнетение образования тромбоксана А2 и активности гиалуронидазы

Способствует нормализации микроциркуляции.

2) Подавление интенсивности пролиферативных процессов

Блокируя синтез простагландинов, препараты уменьшают проницаемость сосудистой стенки и проникновение в ткани плазменных факторов.

При этом снижается активность гуанилатциклазы и уровень цГМФ.

Угнетается деление фибробластов, синтез коллагена, мукополисахаридов,

образование ревматических гранулем и соединительной ткани.

Антипролиферативное действие

частично связано и с торможением активности серотонина и брадикинина.

Особенности действия

*1) Препараты не тормозят деструктивные процессы в хрящевой и костной ткани.*

*2) Подавляют способность хондроцитов секретировать ингибиторы «разрушающих» протеолитических ферментов (коллагеназы и эластазы).*

*Ферменты накапливаются, вызывая деструкцию хрящевой и костной ткани.*

3) Снижается синтез протеинов, необходимых для регенерации хрящевой и костной ткани.

*4) Подавляется гемоперфузия в очаге воспаления,*

*что также нарушает процесс регенерации, особенно в головках костей..*

*Только* ***пироксикам*** *не вызывает деструкции хряща и кости,*

*так как блокирует интерлейкин-1, стимулирующий продукцию «разрушающих» протеолитических ферментов (коллагеназы и эластазы).*

Максимальная выраженность противовоспалительного эффекта у пиразолонов (кроме анальгина и амидопирина) > салицилатов > производных индолуксусной кислоты > производных фенилуксусной кислоты > производных фенилпропионовой кислоты.

### АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ

НПВС составляют также группу неопиатных анальгетиков, они эффективно подавляют слабую боль и боль умеренной интенсивности. По активности они уступают наркотическим (опиатным) анальгетикам и в большинстве своем малоэффективны при боли висцерального генеза или острой травматической боли, но по сравнению с опиатами не вызывают эйфории, угнетения дыхания, обстипации. К ним не развивается привыкание, пристрастие (зависимость) и они гораздо более доступны. При боли воспалительного генеза наиболее активные НПВС не уступают по эффективности опиатным анальгетикам. При необходимости, например, при хронической упорной боли у онкологических больных НПВС могут применяться одновременно с опиатными анальгетиками, потенцируя их эффект.

Ряд веществ, образующихся при повреждении тканей и воспалении, способны вызывать боль, возбуждая чувствительные нервные окончания. Данные медиаторы могут активировать сенсорный нерв напрямую (например, Н+, АТФ, глутамат, серотонин, гистамин, брадикинин), или сенсибилизировать нервное окончание к действию других факторов (простагландины и простациклин, ряд цитокинов, таких как интерлейкин-1β, интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор-α некроза опухоли и др.). Впрочем, в работе McQueen D.S. и соавторов (1991) было продемонстрировано не только сенсибилизирующее, но и прямое активирующее действие PGI2 на высокопороговые механоноцицепторы в условиях ограниченного адъювант-вызванного моноартрита у собак. Болеутоляющий эффект НПВС во многом связан с противовоспалительным действием и обусловлен подавлением синтеза простагландинов как в очаге поражения, так и в ЦНС.

Механизм болеутоляющего действия НПВС складывается из 2-х компонентов:

периферического и центрального.

# Периферический

Тесно связан с противовоспалительным.

За счет антиэкссудативного действия

В основном снижают боль, связанную с воспалением.

За счет уменьшения алгогенного действия медиаторов воспаления

уменьшение воспалительного отека, оказывающего давление на болевые рецепторы тканей

Уменьшается воздействие на нервные окончания таких биологически активных веществ как

*-простагландины,*

*-брадикинин,*

*-гистамин,*

*-серотонин*

Ингибирование синтеза простагландинов уменьшает вызываемую ими сенсибилизацию

болевых рецепторов к действию других химических и механических раздражителей.

***Парацетамол*** не обладает противовоспалительным действием.

# Центральный

Снижается уровень ПГ в структурах головного мозга, участвующих в проведении боли,

(ПГЕ1, ПГЕ2 и ПГF2-α), участвующих в проведении болевой информации в ЦНС.

Угнетается поступление болевых импульсов по восходящим путям спинного мозга, в области таламуса.

*Полагают, что снижение уровня простагландинов в ЦНС вызывает подавление боли вследствие усиления высвобождения норадреналина и повышения его стимулирующего влияния на α-адренорецепторы.*

*Показано также, что в центральное болеутоляющее действие ненаркотических анальгетиков и НПВС вовлечена нисходящая тормозная серотонинергическая система и это действие реализуется, в частности, через серотониновые рецепторы спинного мозга и чувствительного ядра тройничного нерва.*

Наиболее сильное анальгетическое действие: индометацин, диклофенак натрия, ибупрофен, кетопрофен, напроксен.

Несколько слабее: метамизол натрия (анальгин), ацетилтилсалициловая кислота.

### Механизм гипералгезии, вызываемой PGE2 и PGI2 при воспалении, объясняется рецептор-опосредованной активацией аденилатциклазы через Gs-протеины с увеличением образования цАМФ, что приводит к активационному изменению катионных токов (Ih) и увеличению частоты потенциалов действия в нерве

### Важная роль в гипералгезии, вызываемой PGE2, принадлежит активации тетродотоксин-резистентных натриевых каналов (TTX-R I Na+) (Khasar S.G, Gold M.S., Levine J.D, et al., 1998). Эти изменения ионных токов приводят к увеличению выхода нейропептида субстанции Р из окончаний С-волокон

### Таким образом, простагландины, в частности PgI2, PgE2, сенсибилизируют периферические ноцицепторы к алгогенному действию гистамина, серотонина и кининов и вызывают гипералгезию. Сенсибилизация сенсорных нейронов под действием PgE2 происходит в результате понижения порога активации натриевых каналов. Простагландины также вызывают сосудистый стаз и отек тканей, что приводит к изменению ионного состава тканевой среды, сдавлению ноцицепторов и усилению боли. Кроме того, в ЦНС PgE2 и PgF2α повышают активность нейронов, которые участвуют в передаче болевой импульсации в ядрах таламуса. НПВС ингибируют активность ЦОГ и синтез простагландинов в периферических тканях и нейронах спинного и головного мозга, что приводит к развитию анальгезии.

### ЖАРОПОНИЖАЮЩИЙ

Жаропонижающее действие отличается от гипотермического и является уникальным свойством НПВС. Эти препараты не изменяют нормальную температуру тела, но при лихорадочных состояниях способны эффективно снижать повышенную температуру до нормального уровня, то есть обладают избирательным антипиретическим эффектом. Снижать температуру тела с помощью НПВС следует лишь тогда, когда она превышает 38,5°С и плохо переносится пациентом.

экзогенные пирогенные факторы (инфекционные или неинфекционные) вызывают в макрофагах и других лейкоцитах выработку эндогенных пирогенов, основным из которых является интерлейкин-1 (ИЛ-1). Эндогенные пирогены с кровотоком поступают в головной мозг и возбуждают специфические рецепторы эндотелия сосудистого сплетения конечной пластинки гипоталамуса. В результате в эндотелии индуцируется экспрессия ЦОГ (вероятно, ЦОГ-3, но могут быть задействованы и другие типы ЦОГ [Botting R., 2003]) и в результате повышается образование PgE2, который проникает к нейронам расположенного рядом центра терморегуляции. Повышение уровня PgE2 в центре терморегуляции приводит к стимуляции аденилатциклазного механизма нейронов, повышению уровня цАМФ и в итоге облегчает поступление ионизированного кальция в клетку

Следует подчеркнуть, что жаропонижающий и болеутоляющий эффекты НПВС обычно развиваются через 0,5-2 ч после приема препарата. Но не следует ожидать такого же быстрого развития противовоспалительного действия, при серьезном воспалении оно может проявиться лишь через 3-4 дня и более после начала терапии.

Кроме перечисленных основных эффектов ряд НПВС обладает антиагрегантным,

Жаропонижающий эффект проявляется только при повышенной температуре тела.

При лихорадке пирогены стимулируют синтез простагландинов в цереброспинальной жидкости.

Препараты уменьшают содержание простагландинов в спинномозговой жидкости и тормозят их активирующее влияние на клетки гипоталамуса, нормализуя состояние теплорегулирующих структур и способствуя увеличению теплоотдачи и усилению потоотделения.

Простагландины в поддержании нормальной температуры тела не участвуют, препараты на нее не влияют.

Препараты применяют при температуре выше 38,5-39оС, когда есть опасность возникновения гипоксии с отеком мозга, гипертермических судорог, нарушения микроциркуляции почечного кровотока и деятельности сердца.

При более низкой температуре препараты лучше не назначать, так как лихорадка активирует механизмы защиты организма.

По интенсивности жаропонижающего действия:

# индометацин, ибупрофен, анальгин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота.

# *АНТИАГРЕГАНТНЫЙ*

Наибольшая активность у ацетилсалициловой кислоты,

необратимо ацетилирующей ЦОГ тромбоцитов.

НПВС, ингибируя ЦОГ-1 тромбоцитов, снижают синтез тромбоксана А2, что приводит к уменьшению агрегационной активности тромбоцитов и выраженности сосудистых изменений. Этот эффект различается у разных препаратов (Рис. 5). Как показано на рисунке, ацетилсалициловая кислота в низких дозах (100-200 мг/сут) вызывает избирательное необратимое угнетение ЦОГ-1 и синтеза тромбоксана, поэтому ее эффект после однократного приема сохраняется до 48 ч. (в безъядерных тромбоцитах синтез белков-ферментов не восстанавливается). При действии индометацина, эффект которого обратим, агрегационная способность тромбоцитов восстанавливается по мере снижения концентрации препарата в плазме крови. В клетках эндотелия экспрессированы и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, при участии которых синтезируется простациклин. В условиях патологии сосудистой стенки, в частности, при воспалении увеличена экспрессия ЦОГ-2 и он приобретает большее значение для регуляции выработки PgI2.

# Селективные ингибиторы ЦОГ-2 при поражении сосудов заметно подавляют синтез естественного антиагреганта простациклина в эндотелиоцитах, не влияя на синтез тромбоксана. Такое нарушение равновесия в сторону преобладания эффектов тромбоксана может повысить риск тромбоэмболии и артериальной гипертензии.

***Другие ЦОГ-зависимые эффекты НПВС***

Отмечено влияние НПВС на развитие болезни Альцгеймера – дегенеративного заболевания ЦНС, характеризующегося прогрессирующим снижением интеллекта, расстройством памяти и изменением поведения. При воспалении в периферических тканях индуцируется экспрессия ЦОГ-2 в различных отделах спинного и головного мозга (Tocco G, Freire-Moar J, Schreiber SS, et al., 1997). Главным стимулом при этом является интерлейкин-1. Считается, что повышение экспрессии ЦОГ-2 в нейронах гиппокампа на ранней стадии болезни Альцгеймера (слабая деменция) способствует развитию поздних воспалительных нейродегенеративных процессов, потенцируя токсичность глутамата (Pasinetti GM, 2001). Эпидемиологические исследования показали, что у лиц, принимающих НПВС, особенно в течение 2 лет и более, риск развитияболезни Альцгеймера значительно снижается (Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ, 1997).

Показано, что ряд НПВС, таких как аспирин и сулиндак, снижают смертность от коло-ректальных форм рака (Thun MJ, Henley SJ, Patrono C.,2002). Также обнаружено, что исключительно важную роль в канцерогенезе играет ЦОГ-2 (Bakhle YS., 2001). Отметим, что первым описанным индуктором ЦОГ-2 был вирусный онкоген (вирус саркомы) (Xie W, Chipman JG, Robertson DL, et al., 1991). Тогда как ЦОГ-1 постоянно присутствует в слизистой ЖКТ в нормальных условиях, ЦОГ-2 экспрессируется преимущественно при предраковых изменениях слизистой. Простагландины стимулируют пролиферацию клеток различных линий, полученных из разных отделов ЖКТ. Неудивительно поэтому, что НПВС, как ингибиторы синтеза простагландинов, подавляют пролиферацию злокачественных клеток in vitro и рост опухоли in vivo.При этом избирательные ингибиторы ЦОГ-2 угнетают развитие опухоли в большей степени, чем традиционные НПВС (Gupta RA, Dubois RN. 2001; Waskewich C, Blumenthal RD, Li H, et al., 2002).

Кроме того, повышенная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках приводит к торможению апоптоза (программированной гибели клеток), что также приводит к ненормальному росту ткани и повышает риск малигнизации.

Апоптоз клеток может протекать двумя путями – через посредство активации надсемейства рецепторов гибели клетки, таких как Fas-рецепторы (рецепторы CD95 и ФНО-α) и митохондриальным путем. Лиганды Fas-рецепторов рекруитируют Fas-асоциированный протеин с доменом гибели (death) в составе (FADD). FADD рекруитирует каспазу-8, один из ферментов-протеаз апоптоза, которая активирует другие каспазы (каспазный каскад гибели клетки). В митохондриальном пути ключевым этапом является выделение цитохрома С из митохондрий, которое контролируется семейством bcl-2 протеинов – как антиапоптических (bcl-XL, bc-w), так и проапоптических (bax, bak) (Cummings J, Ward TH, Ranson M, Dive C., 2004). ЦОГ-2-зависимые простагландины снижают скорость программированной гибели клетки путем подавления выделения цитохрома С из митохондрий, влияния на bcl-протеины и ослабления активации каспазы-9 и каспазы-3 (Wang D, Mann JR, Dubois RN. 2005).

В эксперименте показано, что ЦОГ-2 ингибиторы дозозависимым образом замедляют ангиогенез и рост опухоли (Masferrer JL, Koki A, Seibert K., 1999). Также обнаружено, что простагландины PgE2 и PgI2, синтезируемые при участии ЦОГ-2, могут усиливать продукцию факторов ангиогенеза раковыми клеткамитолстой кишки. Тем самым эти простагландины стимулируют формирование кровеносных сосудов и рост опухлевых клеток. Активность ЦОГ-1 в эндотелии также играет важную роль в усилении ангиогенеза (Wang D, DuBois RN., 2004; Wang J, Wu K, Bai F, et al., 2006). Таким образом, НПВС подавляют ангиогенез и стимулируют апоптоз клеток путем ингибирования и ЦОГ-2, и ЦОГ-1.

Повышенный уровень ЦОГ-2 обнаружен также при раке легких, молочных желез, желудка и предстательной железы, при аденокарциноматозе поджелудочной железы и раке почек (Sakurai M, Oishi K, Watanabe K., 2005; Harris RE, e.a, 1999; Ristimaki A, e.a, 1997). Поэтому в перспективе возможно применение ЦОГ-2-ингибиторов в качестве средств вспомогательной терапии в лечении и профилактике злокачественных новообразований (Kawamori T, e.a, 1998).

В последние годы появились сообщения о клинических испытаниях новой группы НПВС – оксид азота(NO)-отдающих, или NO-НПВС. Их получают путем присоединения радикала (нитробутила или нитрозотиола) к молекуле традиционного НПВС. В организме происходит медленное выделение оксида азота из таких соединений. Оксид азота (NO) является липофильным и активно диффундирующим в ткани свободным радикалом, который участвует в регуляции разнообразных функций, в том числе вызывает вазодилатацию, снижает адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке и снижает опасность тромбообразования. В ЦНС NO служит нейротрансмиттером, выполняет ряд функций, включая функцию памяти. Часть эффектов вегетативной нервной системы опосредована NO-зависимой активацией гуанилатциклазы с последующим ростом уровня цГМФ в клетке-мишени

Фармакокинетика НПВС является весьма важной их характеристикой, поскольку влияет и на фармакодинамику препаратов. Препараты этой группы могут вводиться различными путями и выпускаются в разнообразных лекарственных формах. Многие препараты применяются ректально (в свечах) или местно (в гелях и мазях). Не все НПВС можно вводить инъекционно, однако большое количество их выпускается в виде растворов для внутримышечного введения, а ряд препаратов – и для внутривенного введения (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам). Но наиболее частый и простой путь введения, обычно приемлемый для пациента – прием внутрь. Все НПВС могут применяться энтерально - в капсулах, драже или таблетках. При пероральном приеме все препараты этой группы хорошо (до 80-90% и более) абсорбируются в верхних отделах кишечника, однако скорость всасывания и время достижения максимальной концентрации в плазме может значительно отличаться у отдельных препаратов. Большинство НПВС являются производными слабых органических кислот. Благодаря кислотным свойствам, эти препараты (и/или их метаболиты) обладают высоким сродством к белкам (связываются с белками плазмы более чем на 90%), более активно накапливаются в воспаленной ткани, в слизистой желудка и в его просвете, в печени, корковом слое почек, в крови и костном мозге, но создают низкие концентрации в ЦНС (Brune K, Glatt M, Graf P, 1976; Rainsford KD, Schweitzer A, Brune K. 1981). Такой характер фармакокинетики играет важную роль для проявления не только противовоспалительных, но и нежелательных, побочных эффектов НПВС. Высокое сродство к белкам плазмы является причиной конкурентного вытеснения из связи с альбуминами лекарственных средств других групп (см. раздел «Взаимодействие НПВС с другими лекарственными препаратами»). При снижении уровня альбуминов в крови возрастает свободная (несвязанная) фракция НПВС, что может привести к усилению эффектов НПВС вплоть до токсических. Некислотные производные, нейтральные (парацетамол, целекоксиб) или слабо-щелочные (пиразолоны – метамизол) препараты распределяются в организме достаточно равномерно, за исключением просвета ЖКТ, почек и печени, где они могут накапливаться; в отличие от кислот они не накапливаются в воспаленной ткани, но создают достаточно высокую концентрацию в ЦНС, при этом побочных эффектов в отношении ЖКТ не вызывают или вызывают крайне редко (Brune K, Rainsford KD, Schweitzer A., 1980; Hinz B, Renner B, Brune K, 2007). Пиразолоны создают относительно высокие концентрации в костном мозге, коже и слизистой полости рта. Время достижения стабильной концентрации НПВС в плазме при постоянном приеме обычно составляет 3-5 периодов полувыведения.

НПВС активно метаболизируются в организме, лишь незначительные количества препаратов выводятся в неизмененном виде. Метаболизм НПВС протекает в основном в печени путем глюкуронирования. Ряд препаратов – диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен, пироксикам, целекоксиб - предварительно гидроксилируется при участии цитохрома *P*-450 (преимущественно изоферментов семейства CYP 2С). Метаболиты и остаточные количества препарата в неизмененной форме выводятся почками с мочой и, в меньшей степени, печенью с желчью (Венгеровский А.И., 2006). Длительность периода полувыведения (Т50) у разных НПВС может значительно отличаться, от 1-2 ч у ибупрофена, до 35-45 ч у пироксикама. Показатели периода полувыведения препарата в плазме и в очаге воспаления (например, в полости сустава) также могут быть различны, в частности, для диклофенака они составляют 2-3 ч и 8 ч, соответственно. Поэтому длительность противовоспалительного эффекта не всегда коррелирует с клиренсом препарата из плазмы.

Ряд НПВС являются препаратами безрецептурного отпуска не только в России, но и за рубежом. Свободный отпуск таких средств основан на особенности фармакодинамики (преимущественное, но не селективное ингибирование ЦОГ-2) и, что более важно, особенностях фармакокинетических характеристик, которые делают их наиболее безопасными препаратами, если они используются в низких дозах и ограниченным (несколько дней) курсом приема. Такие НПВС, как, например, диклофенак и ибупрофен являются весьма активными, но при этом относительно безопасными средствами в связи с особенностями их распределения и метаболизма. Эти особенности заключаются в накоплении и длительном присутствии препаратов в воспаленной ткани (эффективный компартмент) и, одновременно, быстром клиренсе их из центрального компартмента, включая кровь, сосудистую стенку, сердце и почки, то есть из компартмента возможных побочных эффектов. Поэтому такие препараты лучше подходят для безрецептурного отпуска, чем другие НПВС (Brune K., 2007).

Для снижения риска системных побочных эффектов многие НПВС выпускаются в форме гелей или мазей для наружного применения (индометацин, диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.). Биодоступность и концентрации НПВС в плазме при наружном применении составляют от 5 до 15% от значений, достигаемых при системном ведении (Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC, 2000), но в месте нанесения (в области очага воспаления) создается достаточно высокая концентрация. Ряд работ подтверждают высокую эффективность НПВС при наружном применении как на экспериментальных моделях боли у человека, так и в клинических условиях (McCormack K, Kidd BL, Morris V., 2000; Steen KH, Wegner H, Meller ST. 2001; Moore RA, et al., 1998; Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC, 2000). Однако при наружном применении НПВС относительно высокие концентрации препаратов создаются в дерме, тогда как в мышцах эти концентрации эквивалентны уровню, достигаемому при системном введении (Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC, 2000). Нанесенные на кожу в области суставов, НПВС достигают синовиальной жидкости, но остается неясным, что это - эффект местного проникновения препарата или следствие его попадания в системный кровоток. (Vaile JH, Davis P, 1998) При остеоартрите и ревматоидном артрите местное применение НПВС дает весьма вариабельный (колебания эффективности от 18 до 92%, Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC, 2000), но в целом достаточно умеренный эффект. Такой разброс может объясняться большими колебаниями уровня кожной абсорбции, а также выраженным плацебо-эффектом препаратов при ревматических заболеваниях.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОСТАГЛАНДИНАМИ.

Торможение синтеза простагландинов, имеющих важное значение для течения физиологических и патологических процессов в тканях, может привести к возникновению ряда общих осложнений.

# Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

1) В основном она *обусловлена снижением в стенке желудка синтеза простагландинов*,

которые регулируют ее защитные свойства, нормализуя кровоснабжение, усиливая образование слизи, снижая секрецию соляной кислоты.

Локальное раздражающее действие препаратов не является главной причиной гастропатии.

2) Препараты могут *повышать кислотность желудочного сока*, нарушать кровоснабжение слизистой, приводить к диспептическим расстройствам, желудочным кровотечениям, провоцировать эрозивно-язвенные процессы (ульцерогенное действие).

Наибольшая опасность - ацетилсалициловая кислота, индометацин, бутадион, пироксикам.

Особенно у больных, входящих в группу риска (гастрит).

В меньшей степени повреждают слизистую оболочку кишечно-растворимые лекарственные формы и

пролекарства (сулиндак).

Сулиндак в печени превращается в 2 метаболита, один из которых (сульфит) является активным ингибитором простагландинов.

*Для профилактики возникновения гастропатий* специфическим средством считается мизопростол (сайтотек) – аналог простагландина Е1, входящий в состав артротека (комбинация мизопростола и диклофенака натрия).

**«Аспириновая астма»**

Опасным осложнением терапии НВС является *бронхоспазм*.

Блокада простагландинов может вызвать сдвиг метаболизма арахидоновой кислоты в сторону образования лейкотриенов (возникает отек тканей, спазм гладкой мускулатуры и другие проявления аллергии немедленного типа).

Наиболее часто – при назначении аспирина.

Удушье, ринит, крапивница.

Наименьшая опасность - парацетамол.

# Отеки

Задержка жидкости и электролитов (результат блокирования ЦОГ в канальцах почек).

Уже через 4-5 дней после начала приема препаратов.

НПВС снижают диурез и вызывают отеки, так как подавляют образование почечных простагландинов, участвующих в регуляции почечного кровотока, клубочковой фильтрации, секреции ренина и водно-солевого баланса.

Падение уровня простагландинов способствует задержке натрия и возникновению отеков

Особенно характерно для бутадиона, диклофенака натрия, кетопрофена, кислоты мефенамовой, индометацина

Бутадион, кроме того, повышает чувствительность рецепторов почек к антидиуретическому гормону (диурез снижается)

***ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ПРОСТАГЛАНДИНАМИ.***

# Изменения со стороны крови

# *Метгемоглобинемия, гемолиз эритроцитов*

При использовании парацетамола у детей ( до 1 года) или у людей, имеющих генетическую предрасположенность.

# *Лейкопения, агранулоцитоз*

Группа пиразолона.Нарушения кроветворения

Индометацин, кислота мефенамовая.

# Геморрагический синдром

Чаще при применении ацетилсалициловой кислоты.

# Осложнения со стороны печени

Поражения печени вплоть до токсического гепатита (при длительном назначении).

Бутадион, индометацин, сулиндак, диклофенак натрия (ортофен).

**Осложнения со стороны ЦНС.**

Шум в ушах, снижение остроты слуха, головокружение, гипервентиляция.

При лечении аспирином.

При использовании индометацина в печени могут образовываться метаболиты, похожие по своему химическому строению на серотонин, что приводит к головокружению, нарушениям сна, галлюцинациям, возможны судороги.

**Осложнения со стороны кожных покровов.**

Кожный зуд, крапивница, эритродермия.

Бутадион, индометацин, оксикамы.

Афтозный стоматит, кровоточивость десен, раздражение слизистой оболочки полости рта.

Напроксен, кетопрофен, пироксикам.

# Ретинопатии и кератопатии

Результат отложения индометацина в сетчатке и роговице.

# Синдром Рея

Острое заболевание.

Токсическая энцефалопатия, острая жировая дегенерация печени, мозга, почек.

Чаще у детей младшего возраста. Этиология не выяснена (вирусная, токсическая гипотезы).

Ацетилсалициловая кислота – не применяется у детей младше 12 лет.

*Клиническая картина: через 3-7 дней на фоне выздоровления от банальной простуды или кишечной инфекции при приеме аспирина появляется рвота (неукротимая и постоянная), быстро изменяется поведение ребенка (возбудимость, немотивированные поступки, дезориентация, судороги), кома.*

### Лечение: экстренная реанимация.

Указывается на возникновение синдрома Рея в связи с приемом других салицилатов, тетрациклинов, препаратов висмута, антигистаминных, противорвотных, противосудорожных

**Применение при беременности** Тератогенные свойства.

*1) Аспирин* нельзя назначать в 1 триместре беременности, так как препарат вызывает расщелину верхнего неба у плода, тетраду Фалло, геморрагии.

*2)* При назначении *НПВС* во 2-й половине беременности возможно сужение (и даже закрытие) артериальрного протока и нарушение гемодинамики плода.

*3)* Опасно назначение *НПВС* (особенно *индометацина*) в предродовом периоде.

Снижая уровень простагландинов, они ослабляют сократимость матки и тормозят родовую деятельность.

*Индометацин* у недоношенных детей применяется для лечения незаращения Боталлова протока.

У недоношенных новорожденных он открыт вследствие постоянного образования простагландинов.

(Боталлов пороток – соединяет легочный ствол плода с аортой , после рождения быстро запустевает и редуцируется в фиброзный тяж. Незаращение – врожденный порок сердца).

**Фармакокинетические характеристики различных НПВС во многом схожи. Препараты группы хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. В крови практически полностью связываются с альбуминами, вытесняя из связи с ними молекулы других химических соединений, в том числе лекарственных средств. Это приводит к увеличению свободной фракции последних и усиливает их действие.**

**У новорожденных неопиоидные анальгетики и НПВС способны вытеснять билирубин из связи с белками, что может вызвать энцефалопатию.**

**Следует отметить, что НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость, и это позволяет применять данные лекарственные средства при воспалительных заболеваниях суставов.**

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Воспалительный синдром при ревматизме, артритах различной этиологии (ревматоидный, подагрический, инфекционно-аллергический и др.), анкилозирующем спондилите (болезнь Бехтерева).

Различные неврологические заболевания (невралгии, радикулоневриты, ишиас, люмбаго и т.п.).

Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, остеоартроз, миозит и др.).

С целью обезболивания в послеоперационном периоде (сначала вместе с наркотическими анальгетиками, а с уменьшением остроты боли — в монотерапии).

Бытовые и спортивные травматические повреждения опорно-двигательного аппарата.

Зубная и головная боли.

В качестве жаропонижающих средств при лихорадке. Ограничением служит степень повышения температуры (выше 38,5оС) и возраст пациента (противопоказаны у детей).

Энурез, связанный с повышенным синтезом простагландинов в почках и в стенке мочевого пузыря.

НПВС обладают нефротоксичностью и вызывают нарушения ауторегуляции почечного кровотока. Это побочное действие приводит к задержке воды, гипернатриемии, увеличению уровня креатинина в сыворотке крови и повышению артериального давления. Осложнением применения некоторых НПВС является интерстициальный нефрит; отдельные препараты (фенилбутазон) вызывают отеки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы, помимо уже отмечавшегося повышения артериального давления, возможно развитие сердечно-сосудистой недостаточности, стенокардии, нарушений сердечного ритма, цереброваскулярных явлений и т.п.

Прием лекарственных средств группы может вызвать такие серьезные реакции, как угнетение кроветворения, метгемоглобинемия, анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения. Возможны поражения печени, сопровождаемые, как правило, желтухой.

Аллергические реакции вероятны при приеме любого представителя группы. Развитие «аспириновой триады» (синдрома Видаля), а у детей — формирование синдрома Рейя (гепатоэнцефалопатия с высоким риском летального исхода) являются наиболее тяжелыми проявлениями побочного действия НПВС и, прежде всего, ацетилсалициловой кислоты.

Могут наблюдаться нарушения со стороны нейросенсорной сферы; возможны головные боли, головокружение, расстройства сна, иногда галлюцинации и спутанность сознания.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, хотя и в меньшей степени, но тоже вызывают побочные реакции. Так, при применении первого препарата с этим механизмом действия — целекоксиба — отмечены артериальная гипертензия, кардио- и цереброваскулярные явления, единичные случаи перикардиального выпота и эндокардита.

### ПРИМЕНЕНИЕ

**-Болевой синдром**

### -Артриты

### -Миозиты

**-Невралгии**

Различные препараты неодинаково влияют на биосинтез различных простагландинов в тканях.

Индометацин угнетает синтез всех типов простагландинов.

Парацетамол избирательно ингибирует синтез простагландинов в головном мозге, но не в других тканях.

**ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

Преимущественно назначаются перорально.

Хорошо всасываются в тонких отделах кишечника (до 80%),

максимальная концентрация в крови через1-2 часа.

Хорошо растворимые аспизол (действующее начало – ацетилсалициловая кислота) и натрия салицилат можно вводить парентерально.

# Ацетилсалициловая кислота

**Применяется более 100 лет.**

**До 80% препарата всасывается в верхних отделах тонкой кишки.**

**Максимальная концентрация в плазме через 1-2 часа.**

Ощелачивание желудочного содержимого значительно уменьшает скорость всасывания препарата.

Период полувыведения 3 часа.

**Элиминируется препарат почками (80%) частично в неизмененном виде, частично в виде метаболитов.**

Метаболизируется в салицилаты.

Если суточная доза составляет 2г и более, интервалы между приемами могут быть увеличены,

поскольку с увеличением дозы период полувыведения салицилатов возрастает.

50% дозы инактивируется при первом прохождении через печень (пресистемная элиминация).

Доза 300-600 мг. Интервал 4 часа. Максимальная суточная доза 3600 мг.

**Применение**

-ревматизм, ревматоидный артрит, инфекционно-аллергический миокардит.

-лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях

-болевой синдром (невралгия, миалгия, артралгия, головная, зубная боль)

-подавление агрегации тромбоцитов

(для профилактики тромбозов коронарных сосудов, тромбозов сосудов мозга, тромбофлебитов).

Агрегация тромбоцитов регулируется системой тромбоксан – простациклин.

Тромбоксан А2 синтезируется в тромбоцитах,

способствует агрегации тромбоцитов и сужению сосудов.

Простациклин (ПГI2) образуется эндотелием сосудов,

является мощным антиагрегационным фактором и вазодилятатором.

Ацетилсалициловая кислота нарушает синтез тромбоксана А2

Эффект возникает при использовании небольших доз препарата (0,1 – 0,3 г в сутки).

Большие дозы тормозят также образование простациклина,

что нивелирует антиагрегационный эффект.

Препарат обладает небольшой антикоагулянтной активностью (антагонизм с витамином К).

**Побочные эффекты**

**Наиболее часто, независимо от пути введения, возникают побочные эффекты со стороны ЖКТ.**

-тошнота, рвота, гастралгия, диарея

-эрозивные поражения желудки и двенадцатиперстной кишки (до желудочных кровотечений)

-диспептические расстройства

Аллергические реакции

-ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма, крапивница

-синдрома Видаля (сочетание ринита, полипоза слизистой носа, бронхиальной астмы и крапивницы).)

Синдром Рея (острая токсическая энцефалопатия с жировой дегенерацией печени и мозга)

Нарушение реологических свойств и свертывания крови

Нарушения функции печени, почек

Осложнения со стороны ЦНС (головная боль, транзиторное снижение слуха)

«Аспириновая астма» (удушье, ринит, крапивница).**Натрия салицилат**

**Салициламид**

Имеют меньшую антипростагландиновую активность (меньше побочных эффектов).

Практически не влияют на функцию тромбоцитов.

Не вызывают синдрома Рея.

**Применение**

Натрия салицилат при ревматическом артрите хорошо снимает боль, скованность в суставах.

**Метилсалицилат**

**Ацетилсалицилат лизина (ацелизин)**

Смесь ацетилсалицилата и глицина. Внутрь, внутримышечно, внутривенно

Обезболивающее, жаропонижающее, антиагрегационное действия.

# *ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛОНА*

Анальгин (Дипирон, Метамизол)**.**

Препарат был впервые представлен в 1922 г.

Выраженная анальгетическая и жаропонижающая активность.

Препарат до сих пор популярен в России. Его приобретают около 50% посетителей аптек.

*! Очень трудно объяснить продолжающуюся популярность анальгина в свете известных фактов, свидетельствующих о высоком риске развития агранулоцитоза и анафилактического шока после его применения.*  **Дань национальной традиции.**

Анальгин или комбинированные продукты его содержащие запрещены более чем в 40 странах мира.

Баралгин, Пенталгин, Седалгин, Темпалгин.

В 1977 г изъят из употребления в США в связи с его способностью вызывать **фатальный агранулоцитоз.**

Индия (один из крупнейших производителей баралгина) запретила его применение в национальной практике поскольку эта комбинация анальгина с питофеноном и фенпивиринием повышает риск развития токсических эффектов.

**Применение**

-болевой синдром (невралгия, миалгия, артралгия, головная, зубная боль)

-лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях

**Побочные эффекты.** **Серьезные** **!** :

-Агранулоцитоз (начальные стадии агранулоцитоза выражены в

общей слабости, ознобе, лихорадке, боли в горле, появлении язв в полости рта)

-аллергические реакции

-отек слизистых

-анафилактический шок

**Бутадион**

Противовоспалительная активность, болеутоляющая активность.

Хорошо всасывается в ЖКТ (85-100%).

**Применение**

-ревматизм, ревматоидный артрит

(воспалительное поражение внесуставных мягких тканей ревматического характера)

-бурсит, капсулит, синвиит

(воспалительное поражение внесуставных мягких тканей неревматического характера)

-подагрический артрит(уменьшает содержание в крови мочевой кислоты)

-инфекционно-аллергический миокардит.

Не рекомендуется детям до 15 лет из-за высокой токсичности.

У больных старше 60 лет длительность терапии не должна превышать 7 дней

(в этом возрасте особенно высок риск развития апластической анемии и агранулоцитоза)

**Побочные эффекты**:

-ульцерогенное действие (меньше, чем у аспирина)

(угнетает в слизистой желудка синтез белка и деление клеток непосредственно, а не только через ПГ)

-гипохромная микроцитарная анемия.

-гемолитическая анемия

-лейкопения, агранулоцитоз (следствие угнетения кроветвореня в костном мозге)

-при длительном приеме – задержка натрия и воды, отеки, возможно повышение АД

(из-за повышения чувствительности рецепторов почек к АДГ и блокады синтеза ПГ

-нарушение функции почек (прямое токсическое действие на почечную ткань).

**ПРОИЗВОДНЫЕ АНИЛИНА**

Парацетамол(Ацетаминофен)

Продукт метаболизма фенацетина.

Жаропонижающее, болеутоляющее действие.

Оба эффекта связаны со снижением ПГ в структурах **головного мозга.**

(Ингибирует простагландиновую синтетазу в гипоталамусе,

Препятствует выработке спинального простагландина),

Болеутоляющая активность примерно такая же, как у аспирина.

Хорошо всасывается из ЖКТ.

**Максимальная концентрация в плазме через 30-90 минут.**

Терапевтическая концентрация 5-29 мкг/мл,

Токсическая – от 150 мкг/мл и выше.

Период полувыведения 2-3 часа.

Рекомендуемая дозировка для взрослых 0,5-1,0 г каждые 4-6 часов

Максимум 4 г в сутки.

Суппозитории с парацетамолом. Дозы идентичны.

Обезболивающий эффект парацетамола достигает «плато» после разовой дозы 600 мг,

в течение короткого времени остается на этом уровне.

рационально разбивать максимальную дозу 4 г на большее число приемов.

**Применение**

-анальгезия при умеренной боли, особенно мягкотканного и костно-мышечного происхождения

(невралгия, миалгия, головная, зубная боль)

-умеренная боль при процедурах

-лечение лихорадки

-дополнение к опиоидам при более сильной боли, что позволяет уменьшить дозу опиоидов

**Побочные эффекты**

Парацетамол малотоксичен в среднетерапевтических дозах.

Не влияет на агрегацию тромбоцитов, не дает бронхоспазм.

Длительная монотерапия парацетамолом не вызывает нефропатии.

**Практически нет ульцерогенного действия.**

**Редко – аллергические реакции*.***

-при длительном применении высоких доз – гепатотоксичен и нефротоксичен.

(образует в процессе биотрансформации в печени метаболиты – производные цистеина и меркаптуровой

кислоты - повреждающие ткань печени и почек)

Вероятность токсичности увеличивается при повышенной активности ферментов цитохрома Р450,

в особенности CYP2E1.

Это встречается у алкоголиков \* или у лиц, принимающих индуцирующие энзимы препараты

(противоэпилептические, рифампицин).

\*Актуален вопрос, действительно ли безопасны парацетамолсодержащие препараты,

использующиеся для снятия похмельного синдрома («эндрюс ансвер»)?

Голодание или рвота, которые приводят к уменьшению печеночного глютатиона, также могут

быть важным фактором в развитии токсичности.

-тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

**Не рекомендуется прием препарата более 7 дней.**

Передозировка

При передозировке (однократная доза более 100 мг/кг)может вызвать:

-токсическое поражение печени

-гипогликемию

-острый некроз почечных канальцев.

Назначают прием ацетилцистеина и метионина.

**ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

**В целом препараты этой группы относятся к токсичным препаратам.**

**Индометацин**

Одно из наиболее эффективных противовоспалительных средств.

Один из сильнейших ингибиторов синтеза ПГ.

**Блокирует циклооксигеназу лимфоидной ткани, снижая активность b-лимфоцитов,**

**синтез иммуноглобулинов и образование иммунных комплексов.**

Жаропонижающие свойства не выражены.

Выраженный анальгетический эффектом, уступает только кеторолаку, кетопрофену и диклофенаку.

Хорошо абсорбируется из ЖКТ, почти полностью связываются с белками плазмы.

**Максимальная концентрация в крови через 2 часа.**

Период полувыведения 7 часов.

**Основной путь выведения – связывание с глюкуроновой кислотой, конъюгаты которой выделяются с мочой и желчью.**

**Доза 50-100 мг.**

Интервалы 6-12 часов.

**Максимальная суточная доза 200 мг.**

**Выпускается в суппозиториях для ректального применения.**

### Применение

**При патологии, обусловленной аутоиммунными и иммуннокомплексными повреждениями**

**-при воспалительных заболеваниях соединительной ткани, костно-мышечной системы**

**-при ревматоидном артрите**

**-при подагре**

### Побочные эффекты

**-со стороны ЖКТ (до эрозивно-язвенных поражений и кровотечений)**

-со стороны ЦНС (головокружение, головня боль, депрессия, галлюцинации, периферические нейропатии, светобоязнь)

**-со стороны крови (лейкопения, апластическая анемия)**

**-аллергические реакции, головные боли, расстройства сна, депрессия.**

Сулиндак=Клинорил

Превращается в активный метаболит сульфид.

Время достижения пика концентрации 2-4 часа.

Время полувыведения 7 часов.

Доза 100-200 мг.

Интервал 12 часов.

Максимальная суточная доза 400 мг.

**Применение**

-полиартрит, остеоартрит

-острая подагра

-острые и хронические болевые синдромы – кеторолак.

**Побочные эффекты**

Достаточно токсичны.

-осложнения со стороны ЖКТ

-депрессии, галлюцинации

-ретинопатия и кератопатия – индометацин

-гемолитическая анемия

Кеторолак

Применение кеторолака было приостановлено в 90-е годы в Германии и во Франции из-за частых случаев острой почечной недостаточности и желудочно-кишечных кровотечений.

**Максимальная концентрация в крови через 30-40 минут после энтерального приема.**

**Период полувыведения 3-4 часа.**

Доза 10 мг.

**Интервал 4-6 часов.**

**Максимальная суточная доза 40 мг.**

**Кеторолак не рекомендуют назначать более 5 дней подряд, несмотря на его высокую анальгетическую активность**

**ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

# Диклофенак

Выраженный противовоспалительный эффект.

**Выраженное жаропонижающее и болеутоляющее действие**

***По силе анальгетического действия близок к кетопрофену.***

*По силе противовоспалительного действия уступает только индометацину.*

Практически полностью всасывается в ЖКТ.

**На 95-99% связывается с белками плазмы крови.**

**Максимальная концентрация препарата в крови - через 30-60 минут.**

**Период полувыведения 2 часа**

Отличительная особенность – способность накапливаться в очаге воспаления (в синовиальной жидкости). .*При ревматоидном артрите хорошо проникает в полости суставов.*

**Доза 25-75 мг.**

**Интервал 8-12 час.**

**Максимальная суточная доза 150 мг.**

Выпускается в суппозиториях для ректального применения.

Применение

**-ревматизм**

**-ревматоидный артрит**

**-миозиты**

**-радикулиты**

### -невриты

### Побочные эффекты

Низкая токсичность.

-расстройства со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, анорексия, боли в эпигастрии).

**-**нарушения со стороны ЦНС (головная боль, бессоница)

***По ульцерогенной активности препарат существенно уступает аспирину, индометацину, напроксену.***

***Возможны кожные аллергические реакции*.**

**ПОИЗВОДНЫЕ ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Ибупрофен=Бруфен=Дигнофлекс

**Сильное жаропонижающее действие.**

**Малотоксичен.**

**Стимулирует образование эндогенного интерферона.**

**Медленно проникает в полость сустава, но длительно задерживается в синовиальной ткани.**

Время достижения пика концентрации 0,5-1,5 часа.

**Время полувыведения 2-2,5 часа.**

Доза 200-400 мг.

**Интервалы 6-8 часов.**

**Максимальная суточная доза 1600 мг.**

### Применение

**-лечение ревматоидного артрита**

-снижение температуры тела

-болевой синдром (невралгия, миалгия, артралгия, головная, зубная боль,

суставной синдром при обострении подагры, бурсит, радикулит).

**Побочные эффекты**

-изжога, тошнота, рвота, аллергия

-при длительном применении – нарушение функции печени и почек

-тромбоцитопении, гемолитическая анемия

-аллергические реакции

**-головокружения**

Напроксен

**Противовоспалительное, жаропонижающее действие.**

**По противовоспалительному – сильнее, чем ибупрофен.**

**По жаропонижающему – сильнее, чем аспирин.**

**Действует длительно, так как медленно выводится из организма (Т1/2 13 часов).**

Быстро проникает в ткани ижидкости организма (и в суставы).

### Побочные эффекты

**Боли в эпигастрии, изжога, тошнота, кишечные расстройства, головные боли, аллергические реакции.**

**Выпускается в суппозиториях для ректального применения.**

Выпускается в лекарственных формах быстрого или замедленного высвобождения.

**Время достижения пика концентрации 1-2 часа.**

**Время полувыведения 15 часов.**

Доза 250-500 мг.

**Интервалы 12 часов.**

**Максимальная суточная доза 1000 мг.**

Кетопрофен

Одно из наиболее эффективных НПВС.

**По анальгетической активности превосходит большинство НПВС (в эквивалентных дозах).**

**Есть данные о высокой эффективности препарата при лечении мигрени и головной боли др. этиологии.**

**Противовоспалительный и анальгетический эффект в дозе 200-300 мг в сутки,**

превышает эффект других НПВС при болях различной природы.

Хорошо всасывается после приема внутрь.

**Максимальная концентрация в плазме через 0,5-1,5 часа.**

Период полувыведения до 2 часов.

**Быстрое и достаточно полное выведение препарата делает маловероятным развитие побочных эффектов***.*

Для купирования очень сильных головных болей

препарата вводится внутримышечно по 100 мг 1-2 раза в сутки.

**Для купирования острых болей также применяется** *Кетонал форте* **(таблетки 100 мг).**

Может применяться в виде свечей (100мг).

*Есть форма ретард (150 мг).*

**Доза 50-150 мг.**

**Интервалы 8-24 часа.**

Максимальная суточная доза 300 мг.

### Применение

**-ревматические заболевания**

**-радикулиты**

***Вводится внутрь и внутримышечно.***

***Хорошо переносится.***

### Побочные эффекты

**Препарат считается одним из самых безопасных «стандартных» НПВС.**

**-небольшая частота гастроэнерологических побочных эффектов.**

**-иногда аллергические реакции, головокружение, сонливость.**

**-при длительном применении у групп риска вероятность нарушения функций печени и/или почек.**

Тиапрофеновая кислота=Сургам

Время достижения пика концентрации 1,5 часа.

**Время полувыведения 3 часа.**

**Дозы 200-300 мг.**

**Интервалы 8-12 часов.**

**Максимальная суточная доза 600 мг.**

**ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

Мефенамовая кислота

По противовоспалительному действию превосходит в 2-4 раза ацетилсалициловую кислоту.

По жаропонижающему действию = ацетилсалициловой кислоте.

По анальгетической активности = бутадиону.

Время достижения пика концентрации 2-4 часа.

Время полувыведения 3-4 часа.

**Доза 500 мг**

**Максимальная суточная доза 1500 мг.**

## Применение

**-при ревматизме**

**-при мышечных и суставных болях**

**-при невралгиях**

**Местное использование малых концентраций улучшает процессы регенерации, с**

**тимулирует эпителизацию поврежденной слизистой оболочки,**

**оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и анестезирующее действие.**

### Побочные эффекты

**Тошнота, боли в брюшной полости, поносы.**

**Аллергические реакции.**

Гемолитическая анемия, лейкопения.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 (ЦОГ-2)

В 1994 г. J. Vane сформулировал гипотезу, согласно которой противовоспалительное действие НПВС связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) - с подавлением активности ЦОГ-1.

Открыты две основные изоформы ЦОГ**:**

*ЦОГ-1* **обеспечивает синтез ПГ , регулирующих***физиологическую активность клеток*

**Структурный фермент,** *постоянно присутствующий в большинстве клеток* **(за исключением эритроцитов), регулирует продукцию ПГ, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток.**

## ЦОГ-2 обеспечивает синтез ПГ, вовлеченных в процессы воспаления и клеточной пролиферации

**В норме обнаруживается в большинстве тканей лишь в следовых количествах**

**(за исключением головного мозга и коркового вещества почек), однако на фоне развития воспаления экспрессия ЦОГ-2 резко увеличивается.**

ЦОГ-1 локализуется в эндоплазматической сети, а ЦОГ-2 - как в эндоплазматической сети, так и в ядерной мембране (причем ЦОГ-1 и ЦОГ-2 используют различные пулы арахидоновой кислот, которые мобилизуются под влиянием различных стимулов).

## В структуре ЦОГ-1 и ЦОГ-2 имеются различия

**Присутствие небольшой боковой цепи валина в ЦОГ-2 приводит к появлению новой полости (отсутствующей в ЦОГ-1), с которой взаимодействуют селективные ингибиторы ЦОГ-2.**

**В последние годы изучается роль ЦОГ-2**

**1) в регуляции физиологических процессов, выходящих за рамки воспаления (эмбриогенез, репродукция)**

**2) некоторые формы патологии ЦНС (эпилепсия, инсульт)**

**3)атеросклеротическое поражение сосудов**

**4) злокачественные новообразования (аденоматоз, рак толстой кишки)**

**5) остеопороз**

**6)бронхиальная астма.**

При патологической активации клеток микроглии, выполняющие роль фагоцитирующих клеток в ЦНС, они экспрессируют ЦОГ-2.

При этом ингибирование ЦОГ-2 вызывает подавление апоптоза нейронов.

Это позволяет частично объяснить данные клинических исследований о том, что НПВС замедляют развитие симптомов болезни Альцгеймера.

### КОКСИБЫ – СПЕЦИФИЧЕСКИЕ (СЕЛЕКТИВНЫЕ) ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2.

Эти первые находки привели к формулированию гипотезы о том, что избирательное угнетение ЦОГ-2 приведет к подавлению патологии - воспаления и боли, не затрагивая физиологических, ЦОГ-1-регулируемых процессов в желудке, почках и тромбоцитах, то есть не вызывая побочных эффектов. Данная гипотеза стимулировала интенсивный поиск селективных ингибиторов ЦОГ-2, и с 1999 года на рынке лекарств появились такие высокоизбирательные ингибиторы ЦОГ-2, как целекоксиб и рофекоксиб (последний в настоящее время не используется).

Однако в настоящее время показано, что ЦОГ-2 экспрессируется и участвует не только в патологических процессах. В некоторых тканях ЦОГ-2 синтезируется постоянно, то есть также является «конститутивным» ферментом. ЦОГ-2 постоянно присутствует в головном и спинном мозге, почках, костной ткани (Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, et al., 2000; Warford-Woolgar L, Peng CY, Shuhyta J, et al., 2006). Данный фермент экспрессируется в эпителии матки в отдельные периоды на ранней стадии беременности и играет важную роль в ангиогенезе, необходимом для имплантации оплодотворенной яйцеклетки и формирования плаценты, в неонатальном развитии плода (поэтому применение ЦОГ-2 ингибиторов противопоказано при беременности) (Wallace JL, 1999; Xu Y, Knipp GT, Cook TJ, 2005). ЦОГ-2 также экспрессируется в тканях при разрешении воспаления слизистой, заживлении ран и язв. Следовательно, ингибиторы ЦОГ-2 замедляют заживление язв желудка (за счет влияния на факторы роста и ингибирование ангиогенеза) и могут не подойти пациентам, у которых уже существует язвенный дефект (Poonam D, Vinay CS, Gautam P, 2005; Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, 2005; Wallace JL, e.a, 1998). Имеются отдельные сообщения о том, что ЦОГ-2 может, как и ЦОГ-1, играть важную роль в защите слизистой желудка.

Кроме ингибирования циклооксигеназ, НПВС способны действовать и через **другие механизмы**. Имеет значение действие препаратов на клеточную инфильтрацию в поздние стадии острого воспаления. НПВС угнетают хемотаксис моноцитов и способность сегментоядерных гранулоцитов к фагоцитозу ([Tanaka S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Tanaka%20S%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), Tatsuguchi A., Futagami S., et al., 2006). Кроме того, они подавляют экспрессию и синтез молекул адгезии в эндотелии и тем самым уменьшают краевое стояние и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, чем снижают их флогогенную активность: снижение уровня инфильтрации очага воспаления снижает выработку антикейлонов, токсичных свободных радикалов и других лейкоцитарных факторов, что приводит к уменьшению митотической и синтетической активности фибробластов (Cryer В. Feldman M., 1998; Eisele G, Schwedhelm E, Scheiffer B, et al., 2004). Таким образом, происходит умеренное подавление пролиферативной стадии воспаления. Имеются данные о стабилизации мембран лизосом под действием НПВС, что препятствует высвобождению из них гидролитических ферментов. НПВС могут снижать активность биосинтеза гистамина, серотонина и брадикинина, что также способствует подавлению воспаления на любой стадии. Предполагают, что НПВП тормозят активность фактора транскрипции NFkB, ингибируя, таким образом, стимуляцию оксид азот-синтетазы (Насонов Е.Л., 2001; Pelletier IP. 1999).

Достаточно давно было отмечено, что парацетамол и некоторые производные пиразолона (феназон, метамизол) слабо влияют на синтез простагландинов в периферических тканях, но подавляют продукцию простагландинов в ЦНС (Vane JR. 1971; Flower RJ, Vane JR, 1972). В последние годы появились сведения о том, что в ЦНС экспрессирован третий, отличный от первых двух тип ЦОГ, названный ЦОГ-3. Высказывается предположение, что она является разновидностью фермента ЦОГ-1 (Chandrasekharan NV, e.a, 2002; Swierkosz TA, e.a, 2002). Ингибирование ЦОГ-3 головного мозга сопровождается подавлением боли и снижением температуры тела при лихорадке. Таким образом, ингибирование ЦОГ, в первую очередь ЦОГ-2 и подавление синтеза простагландинов приводит к уменьшению таких проявлений воспаления, как гиперемия, отёк, боль и лихорадка.

### Побочные эффекты со стороны ЖКТ встречаются гораздо реже.

### Рекомендуются:

### -при высоком риске желудочно-кишечных кровотечений

### -при приеме больших доз НПВС

### Целекоксиб

**Также эффективен как напроксен при остеоартрите и и ревматоидном артрите.**

**Время достижения максимальной концентрации 1,7-2,1 часа.**

**Период полувыведения 9-10,5 часов.**

**Суточная доза 200-400 мг.**

**Обычно дается 2 раза в день.**

**Подвергается полному метаболизму в печени и может приниматься во время еды.**

**Противопоказан лицам с аллергией на сульфаниламиды.**

### Рофекоксиб

**Время достижения максимальной концентрации 2-3 часа.**

**Период полувыведения 17 часов.**

**Суточная доза 12,5-25 мг.**

**Может применяться 1 раз в сутки.**

**Биодоступность выше 90%.**

**Таблетки и суспензии биоэквивалентны.**

**Метаболизируется до неактивных продуктов, больше половины препарата выделяется с мочой в виде метаболитов.**

### ОКСИКАМЫ - ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2.

### Нимесулид

Высокое противовоспалительное и анальгетическое действие. Пролонгированный эффект.

### Биодоступность: 100.

Время достижения максимальной концентрации 1,2-3,2 часа.

**Период полувыведения 1,8-4,7 часа.**

**Суточная доза 100-200 мг**

**Применение**

-хронически текущие ревматические заболевания

-невралгии, миалгии, травматические воспаления мягких тканей, опорно-двигательного аппарата.

**Побочные эффекты**

-умеренная ульцерогенная активность

-головокружение, бессоница, депрессия

### Мелоксикам

### Биодоступность: 100.

### Время достижения максимальной концентрации 5-6 часов.

### Период полувыведения 20 часов.

### Суточная доза 7,5-15 мг.

### Печеночная или почечная недостаточность не нарушают фармакокинетику.

Пироксикам

**Анальгетический эффект сильнее, чем у ибупрофена, напроксена и бутадиона**

Действует длительно.

**Период полувыведения – 36-50 часов.**

**Время достижения пика концентрации 2-4 часа.**

**Доза 10-40 мг. Интервалы 12-24 часа.**

**Максимальная суточная доза 40 мг.**

**Хорошо проникает в суставы, не повреждая хрящевой ткани.**

# Теноксикам

Время достижения пика концентрации 1-2,5 часа.

**Время полувыведения 72 часа.**

**Доза 10-20 мг.**

**Интервалы 24 часа.**

**Максимальная суточная доза 20 мг.**

## Комбинированные препараты НПВС

Из-за высокого риска побочных эффектов не используется сочетание двух или более НПВС. Исключение - безопасные для ЖКТ комбинации ряда НПВС с ацетаминофеном.

**Амбене:** фенилбутазон 0,375 дексаметазон 0,00332 лидокаин 0,004

салициламид ацетат 0,15 цианокобаламин 0,0025 лидокаин 0,002

**Андипал:** метамизол 0,25 бендазол, папаверин, фенобарбитал по 0,02

# Артротек диклофенак 0,05 мизопростол 0,2

**Аскофен П**: аспирин 0,2 ацетаминофен 0,2 кофеин 0,04

**Аспифат**: аспирин 0,1 сукральфат 0,2

**Баралгин** **(Спазмалгон)**: метамизол 0,5 питофенон 0,005 фенпиверина бромид 0,0001

**Залдиар**: трамадол 0,0375 ацетаминофен 0,325

**Каффетин**: ацетаминофен 0,25 пропифеназон 0,21 кофеин 0,05 кодеина фосфат 0,01

**Каффетин ск**: ацетаминофен 0,25 пропифеназон 0,21 кофеин 0,05

**Колдрекс**: ацетаминофен 0,5 фенилэфрин 0,05 кофеин 0,025 терпингидрат 0,02

аскорбиновая кислота 0,03

**Нурофен плюс**: ибупрофен 0,2 кодеина фосфат 0,0128

**Панадол экстра**: ацетаминофен 0,5 кофеин 0,065

# Панадол бэби суспензия приятного вкуса (в 5 мл 0,1 парацетамола)

**Паноксен:** ацетаминофен 0,5 диклофенак натрия 0,05

# Панадеин парацетамол 0,5 кодеин 0,008

**Пенталгин**: ацетаминофен и метамизол по 0,3 кофеин 0,05 фенобарбитал 0,01

кодеина фосфат 0,008

# Реопирин раствор амидопирина и бутадиона по 0,75 в ампулах по 5 мл

**Солпадеин**: ацетаминофен 0,5 кофеин 0,03 кодеин 0,008

**Терафлю**: ацетаминофен 0,65 псевдоэфедрин 0,06 хлорфенамин 0,004

**Томапирин** ацетилсалициловая кислота 0,25 парацетамол 0,2 кофеин 0,05

**Цитрамон П**: аспирин 0,24 ацетаминофен 0,18 кофеин 0,04

с добавлением какао и лимонной кислоты

###### Средства, которые добавляются к НПВС

-усиливают противовоспалительное действие

(блокаторы Н1-гистаминорецепторов, сосудосуживающие средства)

-усиливают болеутоляющее действие

(кофеин, фенобарбитал, кодеин, трамадол),

-придают дополнительные спазмолитические свойства

(папаверин, фенпиверин, питофенон и др.) или

-гастропротективные свойства

(сукральфат, артротек)

НИ ОДНО ИЗ НПВС НЕ ИМЕЕТ ОБЩЕГО ПРЕИМУЩЕСТВА НАД ДРУГИМИ.

Выбор анальгетика для лечения болевого синдрома напрямую зависит от степени безопасности препаратов.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ

*Препарат Связь с белками Тmax T 1|2*

*% час час*

**Аспирин 80-85 1-2 2-4**

**Парацетамол 50 0,5-1,5 2-4**

**Ибупрофен 99 1-2 1-2**

**Кетопрофен 99 0,5-1,5 1,6-1,9**

**Напроксен 99 2-3 13**

**Диклофенак 95 0,5-1,0 2**

**Индометацин 90 2-4 7**

# СПЕКТР ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

## Препарат ЖКТ Другие системы

*Язва Диспепсия Кожа ЦНС Кровь Печень Почки*

**Аспирин +++ ++++ + + + + +**

**Парацетамол +- + - ++ ++ ++ +**

**Ибупрофен + ++ + + + 0 0**

**Кетопрофен ++ ++ - + +- +- +-**

**Диклофенак ++ ++ + + +- + +-**

**Индометацин +++ ++++ + ++ + 0 +**

**Напроксен ++ ++ + ++ - 0 0**

**Процент встречаемости побочных эффектов:**

**+- <0,1 %**

**+ 0,1-5%**

**++ 5-10%**

**+++ 10-15%**

**++++ 20%**

**0 нет эффекта**

1. **сравнимые данные отсутствуют**

ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА

**Поддержание одинаковой температуры** *всего тела* **потребовало бы неоправданных затрат энергии.**

**Эволюция разместила**

**В периферических частях тела (оболочка тела) -**

клетки и ткани, способные выполнять функции при очень разных температурах.

**Ядро тела составили органы, очень чувствительные к изменению режима температур.**

**В постоянном уровне температур очень нуждаются:**

**нейроны головного мозга**

**гепатоциты (поддержание скорости биохимических реакций)**

**Организм стремится поддерживать температуру оболочки тела около +350С.**

**Температуру** *ядра* **тела можно измерить, погрузив термометр**

**- в прямую кишку**

**- под язык (не точно)**

**- в пищевод на уровень сердца (сложно)**

**- в наружный слуховой проход на расстоянии 2 мм от барабанной перепонки (опасно)**

### Температуру оболочки тела измеряют на открытых участках поверхности

### (лоб, щеки, шея, грудь, живот, спина).

### В практической медицине приблизительно оценивают температуру ядра тела

**В подмышечной впадине, если прижать плечо к туловищу.**

**Впадина прогревается и ее температура постепенно приближается к средней температуре тела.**

**Именно этим, а не инерционностью ртутных термометров, вызвано требование держать термометр в подмышечной впадине не менее 10 минут.**

ТЕМПЕРАТУРНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ.

**Для сложной мыслительной творческой деятельности необходимы условия теплового комфорта.**

**Для поддержания высокого уровня внимания – температура на 40С ниже зоны комфортных ощущений.**

#### ЛИХОРАДКА

Лихорадка **– одно из наиболее частых и характерных проявлений инфекционных болезней.**

**При неинфекционных заболеваниях также может наблюдаться лихорадка.**

У здорового человека **в обычных условиях всегда повышается температура тела**

**-после еды**

**-после физической нагрузки**

**-около16-18 часов**

### Врач принимает во внимание

**-начало**

**-выраженность**

**-длительность**

**-тип температурной кривой**

**-сроки появления**

**-характер органных поражений**

**-оказывают ли препараты влияние на лихорадку и какое**

### По выраженности повышения температуры тела

**-субфебрильная (не выше 37,90С)**

**-умеренная (38,0-39,00С)**

**-высокая (39,1-41,00С)**

**-гипертермическая (более 410С)**

**Как исключение описаны случаи подъема температуры до 44-450С при столбняке с последующим выздоровлением.**

# ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ

У новорожденных различают следующие наиболее частые причины гипертермии:

**-дегидратационная лихорадка (транзиторная гипертермия)**

**-перегревание**

**-инфекции**

**-внутричерепные геморрагии**

**Высокую температуру тела ребенка следует устранять**, так как она может нарушить функцию как периферических органов, так и ЦНС.

#### Особенности лихорадки у детей

Незавершенность формирования гематоэнцефалического барьера в детском организме приводит к тому, что при том же заболевании повышение температуры у ребенка может быть большим, чем у взрослого.

**Лихорадка у детей протекает очень тяжело с изменениями в ЦНС.**

Педиатры используют термин «нейротоксикоз».

**В его основе всегда – отек мозга.**

**У новорожденных гораздо хуже развита регуляция физической теплоотдачи, т.к.**

**у них меньше способность к периферической вазодилятации и периферической вазоконстрикции.**

**Поэтому отдача тепла у новорожденных осуществляется плохо, и они тяжело переносят перегревание.**

**Hyman et al. (1973) обнаружили ранний симптом инфекционных заболеваний у новорожденных –**

**разницу температуры живота и стопы больше, чем на 2,50С,**

**тогда как у перегретых детей эта разница не превышала 2,00С.**

**Назначение жаропонижающих рекомендуют при температуре выше 38,5 – 390С.**

**Повышение температуры тела стимулирует специфический иммунный ответ организма на всех его фазах,**

увеличивает образование и активность интерферона – эндогенного противовирусного вещества..

Кроме жаропонижающих**:**

**-применяют жидкости**

для профилактики обезвоживания, легко наступающего у ребенка с высокой температурой

в связи с учащением дыхания, увеличением потоотделения

**-холодные обертывания (или влажные салфетки на запястья, лоб, или обтирание тела)**

***увеличивают отдачу тепла с поверхности тела***

***можно использовать при температуре выше 390С, но при обязательном условии – хорошем***

***кровоснабжении кожи, наличии теплых конечностей***

***Обертывание увеличит отдачу тепла с поверхности тела, но при этом может вызывать сужение***

***сосудов кожи и последующее ограничение отдачи тепла.***

***Холодные обертывания категорически противопоказаны при наличии холодных бледных конечностей,***

***так как в этом случае усугубляются нарушения микроциркуляции и***

***может происходить их рефлекторная провокация во внутренних органах.***

***Оптимальный жаропонижающий эффект дает обтирание губкой водой с температурой 30-320С***

***(а не комнатной температуры 20-250С).***

##### Добавление спирта (40%) или уксуса (9%) не увеличивает жаропонижающее действие процедуры

ЛЕЧЕНИЕ ТЕПЛОВОГО УДАРА

-снижение температуры тела

-восстановление жидкостного и электролитного баланса

-поддержание функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем

-борьба с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием

-предупреждение развития почечной недостаточности

##### ПРОФИЛАКТИКА ГИПОТЕРМИИ

**-при пребывании в холодной воде**

***неподвижное тело окружено слоем воды, который оно уже прогрело – активные движения***

***бессмысленны***

**-даже при очень низких температурах не следует спешить с констатацией смерти**

***теоретически возможно возвращение к жизни теплокровного организма***

***при любых положительных температурах***

### Главный патогенетический принцип лечения переохлаждения

**Рациональное и контролируемое согревание организма**

##### Бытовой опыт подсказывает:

***-поместить пациента в теплую или горячую ванну***

***-при появлении устойчивых признаков жизни предложить алкоголь***

*ЭТО УТЯЖЕЛЯЕТ СОСТОЯНИЕ ПЕРЕОХЛАЖДЕННОГО И МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ЛЕТАЛЬНОМУ ИСХОДУ*

**1) Быстрое наружное согревание ускоряет метаболизм в оболочке тела.**

**Периферические ткани начинают активно поглощать из крови кислород, нужный мозгу и сердцу.**

**Температура внутренних органов (в том числе и сердца) еще ниже нормальных значений и не может**

**развить усилие, достаточное для поступления дополнительных количеств кислорода в кровь.**

**Из сосудов оболочки тела к сердцу возвращается кровь, все еще холодная,**

**но насыщенная неддоокисленными продуктами метаболизма, которые вызывают**

**дезинтеграцию мозговой деятельности и окончательно нарушают работу миокарда.**

**2)Внутривенное вливание теплых жидкостей не решает проблемы.**

**Причина та же – скорость метаболизма и потребность в кислороде возрастают быстрее, чем**

**возможность его доставки.**

**3) Действие алкоголя**

**Причины применения алкоголя при начинающемся переохлаждении имеют**

**не физиологический, а психологический характер:**

**-возникает ощущение тепла**

**-притупляется «чувство отвращения к окружающему», которое является субъективным**

проявлением крайнего напряжения терморегуляторных механизмов.

### Алкоголь -усиливает периферическую вазодилятацию – усиление теплоотдачи

### -нарушает реологические свойства крови

### Лучшая тактика при переохлаждении

**-отказ от попыток быстро согреть пострадавшего**

**-сухая одежда, укутать одеялами (открыто только лицо)**

### Задача симптоматической терапии

-восстановление жизненно важных функций:

**поддержание капиллярного кровотока**

**улучшение реологических свойств крови**

**стабилизация кислотно-основного состояния крови**

**детоксикация**

**десенсибилизация**

Для этого:

**-вливание водно-солевых растворов и растворов с глюкозой (2:1)**

***коллоидные растворы не применяют, чтобы не увеличить нагрузку на сердце***

**-по мере согревания вновь появляется дрожь**

**(что приведет к усиленному потреблению глюкозы и к гипогликемии), но**

**водить большие количества глюкозы нельзя – возникнет состояние гиперосмолярности, а затем –**

**отек головного мозга.**

Препараты:

**-антиаритмические не дают эффекта**

**-сердечные гликозиды могут вызывать стойкие (до нескольких дней) атриовентрикулярные блокады**

**можно применять антигипоксанты (янтарная, фумаровая кислота, гутимин).**