

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Часть I

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Уфа
2019

ISBN 978-5-907209-10-7



9 785907 209107

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Часть I
НЕСТЕРОИДНЫЕ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
Учебное пособие

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

*Основание: Протокол № 041 от «02» июля 2020 г. заседания Экспертной комиссии
по работе с учебными изданиями (далее ЭКУ) ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский университет).*

Регистрационный номер рецензии: 1078 ЭКУ от «02» июля 2020 г.

Уфа
2020 г.

УДК 615.015:615.212(075.8)

ББК 52.812+52.817.103

Н 43

Рецензенты:

Д.м.н., профессор лаборатории экспериментальной фармакологии
ИОЭБ СО РАН *С.М. Николаев*

Зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, д.м.н., профессор *А.Л. Ураков*

Зав. кафедрой фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ
профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент *Е.Н. Зайцева*

Н 43 Нежелательные лекарственные реакции. Взаимодействие лекарственных средств. Часть I. Нестероидные противовоспалительные препараты: учеб. пособие / Н.А. Муфазалова, Л.А. Валеева, Р.А. Давлетшин, Д.Д. Сакаева, Л.Ф. Муфазалова. — Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. — 195 с.

ISBN 978-5-907209-10-7

ISBN 978-5-907209-10-7

В пособии представлена современная классификация и краткая характеристика нежелательных лекарственных реакций. Освещены общие вопросы взаимодействия лекарственных средств.

Подробно рассмотрена группа лекарственных препаратов — нестероидные противовоспалительные средства: принципы их классификации, механизм действия, фармакологические эффекты, механизмы развития нежелательных лекарственных реакций, а также способы их лечения и предупреждения. Рассмотрены вопросы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов, риски развития нежелательных эффектов, особенности применения у беременных и лиц пожилого возраста.

Особое внимание уделено взаимодействию нестероидных противовоспалительных препаратов с лекарственными средствами других групп. Дана характеристика ряда нестероидных противовоспалительных препаратов, наиболее широко применяемых в клинической практике.

Пособие предназначено для обучающихся медицинских вузов по направлению 31.05.01 Лечебное дело в соответствии с ФГОС специальностей для формирования общепрофессиональных и профессиональных компетенций.

УДК 615.015:615.212(075.8)

ББК 52.812+52.817.103

ISBN 978-5-907209-10-7

© Муфазалова Н.А., Валеева Л.А.,
Давлетшин Р.А., Сакаева Д.Д.,
Муфазалова Л.Ф., 2020

© ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение.....	7
Нежелательные лекарственные реакции.....	12
Терминология НЛР.....	13
Классификация НЛР.....	14
Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов.....	27
Классификация НПВП.....	27
Показания и противопоказания к применению НПВП.....	29
Механизм действия НПВП.....	31
Основные фармакологически эффекты НПВП.....	32
Класс-специфические побочные эффекты НПВП.....	33
Факторы риска развития НЛР НПВП.....	35
Влияние НПВП на желудочно-кишечный тракт.....	36
Гепатотоксическое действие НПВП.....	51
Нефротоксическое действие НПВП.....	53
Влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему.....	59
Влияние НПВП на свертывающую систему крови.....	66
Гематотоксичность НПВП.....	69
Бронхоспазм при применении НПВП.....	71
Влияние НПВП на состояние хрящевой ткани.....	72
Реакции гиперчувствительности при применении НПВП.....	73
Другие НЛР при применении НПВП.....	75
Особенности применения НПВП во время беременности.....	76
Особенности применения НПВП у лиц пожилого возраста.....	83
Взаимодействие лекарственных препаратов.....	87
Фармакокинетическое взаимодействие.....	89
Фармакодинамическое взаимодействие.....	101
Взаимодействие НПВП с другими лекарственными препаратами.....	105
Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие НПВП с другими лекарственными средствами.....	106
Применение НПВП с другими лекарственными препаратами.....	108

Взаимодействие отдельных НПВП с другими лекарственными препаратами.....	112
Особенности отдельных НПВП.....	132
Общие принципы лечения НПВП.....	157
Отравления НПВП.....	159
Задания для самоконтроля.....	166
Эталоны ответов к заданиям для самоконтроля.....	184
Список рекомендованной литературы.....	188

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ — антибиотики
- АД — артериальное давление
- АКНД — антикоагулянты непрямого действия
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
- АСК — ацетилсалициловая кислота
- АХЭ — антихолинэстеразные средства
- БКК — блокаторы кальциевых каналов
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- И-АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИМ — инфаркт миокарда
- И-МАО — ингибиторы моноаминооксидазы
- ИПП — ингибитор протонной помпы
- ЛП — лекарственный препарат
- ЛС — лекарственное средство
- МАО — моноаминооксидаза
- МОС — монооксигеназная система
- МНО — международное нормализованное отношение
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- НЛР — нежелательная лекарственная реакция
- НЯ — нежелательное явление
- ОПН — острая почечная недостаточность
- ПГ — простагландины
- СА — сульфаниламиды
- СГ — сердечные гликозиды
- СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ФХ — фторхинолоны

ЦНС — центральная нервная система

ЦОГ — циклооксигеназа

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лекарственные препараты широко используются во всех областях медицины. Их использование существенно повышает результативность и эффективность проводимой терапии, улучшает прогноз заболевания, снижает смертность и значительно повышает качество жизни пациентов.

Однако, появление высокоактивных ЛП, высокая сенсibilизация населения к биологически активным и химическим веществам, полипрагмазия, нерациональное комбинирование ЛП значительно повышают риск развития нежелательных лекарственных реакций, в том числе серьезных, представляющих угрозу жизни пациента.

Известно, что часто НЛР становятся причиной госпитализаций, требуют дополнительного лечения и даже могут приводить к смерти пациента. Показано, затраты, связанные с НЛР, составляют от 5,5% до 17% общих затрат на здравоохранение. По данным ВОЗ, НЛР входят в десятку ведущих причин смертности во многих странах мира. После талидомидовой трагедии 1957–1961 гг. ВОЗ было сформулировано утверждение: «нет лекарств абсолютно безопасных, любой лекарственный препарат имеет определенные риски развития нежелательных реакций».

При назначении любого лекарственного препарата следует учитывать соотношение «польза / риск» и использовать ЛП только в том случае, когда вероятная польза от его применения существенно превышает риск.

Знание возможных НЛР при применении ЛП, а также риски их развития позволит существенно снизить вероятность развития тех или иных НЛР и повысить безопасность и эффективность проводимой терапии.

Так, по данным ряда исследований развитие почти 72% НЛР можно было бы избежать, зная фармакологические свойства ЛП и факторы риска развития нежелательных реакций.

Не меньшее значение в эффективности проводимой терапии занимают вопросы лекарственного взаимодействия. В медицинской практике

часто используют несколько лекарственных средств одновременно. При сочетанном применении ЛП возможно не только усиление либо снижение лечебного эффекта каждого из ЛП, но и появление новых, нежелательных, даже опасных эффектов.

Известно, что лекарственные взаимодействия являются причиной развития от 17% до 59% НЛР. При этом, чем больше ЛП одновременно получает пациент, тем выше риск развития НЛР.

С другой стороны старение популяции и закономерное увеличение числа людей пожилого возраста, страдающих различными хроническими заболеваниями, предполагает применение одновременно нескольких групп ЛП, и, следовательно, увеличение количества ЛП, приходящихся на одного больного. При этом хронические заболевания часто требуют длительного многолетнего приема ЛП.

Это является причиной возросшего интереса к проблеме лекарственного взаимодействия и важности изучения механизмов развития фармакологических эффектов и рисков возникновения НЛР при сочетанном применении ЛП.

Нестероидные противовоспалительные препараты — наиболее широко используемые лекарственные средства в лечебной практике. Ежегодно в мире НПВП принимают более 300 миллионов человек в качестве обезболивающих, противовоспалительных, жаропонижающих и антиагрегантных средств.

НПВП используются для лечения не только ревматологических, неврологических, терапевтических заболеваний, но и широко применяются в хирургии, офтальмологии, стоматологии, дерматологии и других областях медицины, что обусловлено широким спектром фармакологической активности, а также наличием большого количества различных лекарственных форм этих препаратов.

НПВП в настоящее время рассматривают как необходимый компонент патогенетической терапии острого и хронического болевого синдрома

при различных заболеваниях и состояниях. Несмотря на достижения в области создания новых противоревматических препаратов, влияющих на прогрессирование заболевания, высокоэффективных современных методов реабилитации, НПВП сохраняют важнейшее значение в терапии огромного спектра заболеваний и состояний, в том числе распространенных и социально значимых ревматологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз. Именно в ревматологической практике НПВП используются длительно и в высоких дозах.

Рост применения НПВП обусловлен резким увеличением к концу XX века распространенности и тяжести костно-мышечно-суставной патологии. Общее число зарегистрированных больных с этими болезнями увеличилось с 8,6 до 15,5 млн за период с 1990 по 2006 г. Также в 2 и 2,2 раза возросло число детей и подростков с ревматическими заболеваниями. Увеличилось число больных с инфекционными и реактивными артритами, хроническими ювенильными артритами, диффузными болезнями соединительной ткани, системными васкулитами, гапермобильным синдромом.

Также частота применения НПВП увеличивается с возрастом. До 30 % людей пожилого возраста получают НПВП, при этом не менее 6% из них принимают НПВП в течение 9 и более месяцев в году.

Это обусловлено увеличением распространенности среди пожилых пациентов полиостеоартроза, являющегося причиной нарушения двигательной активности больных и постоянных болей, а также числа асептических некрозов, в первую очередь, в области тазобедренных суставов.

Так, в США не менее 70% жителей старше 65 лет принимает НПВП не менее 1 раза в неделю, а затраты на покупку препаратов данного класса составляют в год более 5 млрд долларов. В Дании более 58% жителей получают НПВП.

Кроме того, повышение продолжительности жизни обуславливает увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста. В России более 14% населения составляют люди старше 65 лет, что также влечет за собой

рост числа пациентов, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и другими, требующими применения НПВП.

НПВП также широко используют в педиатрии, акушерстве и гинекологии.

Наряду с высокой эффективностью и востребованностью НПВП могут вызвать различные нежелательные эффекты, которые в целом встречаются, примерно, в 25% случаев, а у 5% больных представляют серьезную угрозу для жизни.

Прием НПВП является одной из самых типичных причин нежелательных реакций на фармакотерапию. В Великобритании НПВП составляют 5% всех назначаемых лекарств, однако на их долю приходится 25% всех побочных эффектов, о которых сообщается в Комитет по безопасности медикаментов. По официальным оценкам, в Великобритании 3–4 тыс. смертельных случаев ежегодно обусловлены побочными эффектами НПВП. В США использование НПВП ежегодно приводит к более 70 тыс. госпитализаций и 7 тыс. смертельных случаев.

Так, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ обнаруживаются при эндоскопическом исследовании практически у 40% больных, длительно принимающих НПВП, риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП возрастает в 3–5 раз, риск прободения — в 6 раз, а риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ — в 8 раз. У 40–50% пациентов, госпитализируемых с диагнозом острого желудочно-кишечного кровотечения, оно обусловлено приемом данной группы ЛП. Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в два раза чаще, чем в популяции.

Также НПВП вызывают ряд серьезных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, печени, органов дыхания, гемостаза, костно-мозгового кроветворения, ЦНС и т.д.

Это требует индивидуализированного подхода к выбору препаратов данной группы с учетом особенностей ЛП, наличия у пациента факторов риска развития НЛР, коморбидной патологии и лекарственного взаимодействия, т.е. в каждом конкретном случае необходимо взвешивать соотношение «польза / риск» для пациента.

В данном пособии представлены современные данные по нежелательным лекарственным реакциям и лекарственному взаимодействию нестероидных противовоспалительных препаратов. Особое внимание уделено факторам риска развития нежелательных лекарственных реакций, методам их профилактики и коррекции. Представлены отличительные, имеющие практическое значение, особенности действия отдельных нестероидных противовоспалительных препаратов, их выбора и применения у разных категорий пациентов.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Нежелательные лекарственные реакции — любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникшая в ответ на прием ЛС в рекомендуемых дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций (International drug monitoring the role of the hospital. Geneva WHO, 2008 г.).

НЛР имеют медицинское, экономическое, социальное значение вследствие того, что они могут приводить к:

- возникновению временной или стойкой нетрудоспособности;
- госпитализации или продлению ее сроков;
- необходимости дополнительной фармакотерапии;
- росту материальных затрат на лечение;
- снижению качества жизни пациентов;
- развитию недоверия больного к врачу;
- гибели больного.

Кроме того, НЛР:

- способствуют резкому уменьшению назначений данного препарата, которое зачастую не соответствует реальной вероятности развития НЛР;
- развиваются у 10–20 % пациентов, находящихся на стационарном лечении;
- могут симулировать различные заболевания, что приводит к ненужным обследованиям больного и ошибкам в тактике лечения пациентов.

Факторы риска развития НЛР:

- крайние возрастные группы:
 - дети (особенно новорожденные);
 - больные пожилого и старческого возраста;
- женщины;

- больные с заболеваниями печени и почек;
- больные в тяжелом и крайне тяжелом состоянии: чем тяжелее пациент, тем больше у него риск развития НЛР;
- применение ЛС с узким терапевтическим диапазоном;
- больные с генетической предрасположенностью к развитию НЛР при применении тех или иных ЛС;
- больные, злоупотребляющие алкоголем;
- больные atopическими заболеваниями: atopическая форма бронхиальной астмы, atopический ринит, пищевая аллергия и т.д.;
- применение белковых препаратов (в том числе и иммунологических ЛС);
- применение ЛС растительного происхождения (фитопрепаратов).

Причины роста частоты НЛР:

- внедрение в практику новых препаратов;
- полипрагмазия и нерациональное использование ЛС;
- медицинские ошибки;
- распространение некачественных и фальсифицированных ЛС;
- растущая сенсibilизация населения к биологически активным и химическим веществам;
- взаимодействие с другими ЛС и продуктами питания.

ТЕРМИНОЛОГИЯ НЛР

Нежелательное явление — любое неблагоприятное событие, выявленное после применения ЛС, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением.

Непредвиденная НЛР — НЛР, характер и тяжесть, которой не согласуется с имеющейся информацией о ЛС.

Серьезная НЛР/НЯ — любое неблагоприятное медицинское событие, случившееся после применения ЛС, повлекшее за собой:

- смерть пациента;

- угрожающее жизни состояние;
- необходимость экстренной госпитализации или продления ее сроков;
- стойкую или значительную потерю трудоспособности, инвалидизацию №;
- врожденную аномалию или порок развития;
- злокачественное или доброкачественное новообразование;
- состояние, подвергающее здоровье пациента опасности;
- невынашивание плода, досрочное прерывание беременности.

Серьезная непредвиденная НЛР — реакция, которая одновременно является и серьезной и непредвиденной.

Непереносимость — НЛР, связанные с фармакологическими свойствами активных веществ, входящих в состав ЛС, и возникающие при использовании терапевтических и субтерапевтических доз

КЛАССИФИКАЦИЯ НЛР

Реакции типа А (ожидаемые)

НЛР дозозависимые и обусловленные фармакологическими свойствами препарата:

- токсичность, связанная с передозировкой ЛС (парацетамол — печень);
- второстепенные ПЭ (седативный эффект α/гистаминных);
- вторичные ПЭ (дисбактериоз при применении АБ);
- токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями (теофиллин – эритромицин).

При использовании ЛС в высоких дозах эти НЛР развиваются у большинства больных и составляют 80% НЛР. Наиболее часто развиваются у лиц:

- пожилого возраста;
- с патологией почек, печени;
- получающих одновременно нескольких ЛС.

Эти НЛР относятся к предотвращаемым, т.е. их можно избежать при правильном использовании ЛС и их комбинаций.

Токсический эффект при применении ЛС развивается при использовании высоких доз ЛС и не развивается при использовании терапевтических доз ЛС. Может развиваться при использовании терапевтических доз у пациентов с сопутствующей патологией (почечная, печеночная недостаточность, гипоальбуминемия и др.).

Вторичные НЛР ЛС — реакции, возникающие из-за действия ЛС не только в области развития заболевания, но и во всем организме.

Реакции типа В (странные)

Не зависят от дозы, не связаны с фармакологической активностью ЛС (Табл. 1, 2, 3, 4). В основе их развития лежат индивидуальные особенности организма:

- аллергия;
- генетически обусловленные нарушения в ферментных системах.

К ним относятся:

- лекарственная непереносимость;
- идиосинкразия (нехарактерные реакции ЛС, которые не объясняются свойствами БАВ, входящими в состав ЛС);
- гиперчувствительность (реакции, связанные с вовлечением иммунных механизмов в ответ на введение ЛС и протекающие с повреждением тканей организма);
- псевдоаллергические реакции (реакции на ЛС, протекающие также, как и аллергические, но отличающиеся механизмом развития, отсутствием сенсibilизации и иммунологической фазы).

Их трудно предвидеть и предотвратить. Возникают редко. Приводят к тяжелым последствиям, включая смертельные исходы.

Реакции гиперчувствительности

Реакции	Патогенез	Клинические проявления	Лекарственный препарат
Реакции гиперчувствительности I типа	IgE – опосредованные (гиперчувствительность немедленного типа). Взаимодействие аллергена с IgE, сорбированным на тучных клетках и базофилах, приводит к высвобождению медиаторов (гистамин, серотонин, эозинофильный и нейтрофильный хемотаксические факторы, протеазы). Медиаторы взаимодействуют с рецепторами мышечных, секреторных и многих других клеток, что приводит к сокращению гладкой мускулатуры, повышению проницаемости сосудов и отёку.	<ul style="list-style-type: none"> • анафилактический шок • крапивница • ангионевротический отек • бронхоспазм • ринит • конъюнктивит 	<ul style="list-style-type: none"> • пенициллины • цефалоспорины чужеродные • сыворотки • пиразолонны • миорелаксанты и др.
Реакции гиперчувствительности II типа	Цитотоксические реакции. Образующиеся антитела (обычно IgG или IgM) связывают чужеродные антигены, фиксированные на клетках организма. Формирование иммунных комплексов на клеточной поверхности активирует систему комплемента. Активированные компоненты образуют мембраноповреждающий комплекс и стимулируют фагоцитарные реакции.	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопения 	<ul style="list-style-type: none"> • метилдопа • пенициллины • хинидин • фенитоин • гидралазин • прокаинамид и др.

Реакции	Патогенез	Клинические проявления	Лекарственный препарат
<p>Реакции гиперчувствительности III типа</p>	<p>Иммунокомплексные реакции. Обусловлены образованием иммунных комплексов, фиксирующихся в тканях и вызывающих их повреждение. Иммунные комплексы запускают местные или системные воспалительные реакции. Фагоциты выделяют протеолитические ферменты и другие медиаторы воспаления, повреждающие ткани, в которых фиксирован иммунный комплекс.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • сывороточная болезнь/крапивница • феномен Артюса • васкулит 	<ul style="list-style-type: none"> • пенициллины и др. антибиотики • сыворотки • вакцины • сульфаниламиды • пиразолоны • НПВС • анестетики и др.
<p>Реакции гиперчувствительности IV типа</p>	<p>Гиперчувствительность замедленного типа. Обусловлена клеточными иммунными реакциями. Распознавание антигена иммунокомпетентными клетками вызывает активацию Т-хелперов, что приводит к клональной пролиферации Т-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа. Сенсибилизированные лимфоциты секретируют цитокины, привлекающие другие лимфоциты и макрофаги в очаг аллергической реакции. На более поздних этапах в реакцию включаются полиморфно-ядерные фагоциты, стимулирующие воспалительный ответ.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Экзема • контактный • аллергический • дерматит • макулопапулезная экзантема 	<ul style="list-style-type: none"> • пенициллины и другие антибиотики • сульфаниламиды • местные анестетики • металлы и их соединения • фторхинолоны • стрептомицин • противосудорожные препараты и др.

Таблица 2

ЛС, наиболее часто вызывающие реакции гиперчувствительности

Анафилаксия	Реакции со стороны крови	Гепатотоксичность	Кожные Реакции
<ul style="list-style-type: none"> • АСК • Пенициллины • ЦФ • СА • Тиопентал • Тубокурарин 	<ul style="list-style-type: none"> • Парацетамол • Вальпроевая к-та • Каптоприл • СА • Хлорпромазин 	<ul style="list-style-type: none"> • ГИНК • Тетрациклины • Галотан • Диклофенак • Карбамазепин • Фенитоин 	<ul style="list-style-type: none"> • СА • Карбамазепин • Лидокаин • Фенитоин • Фенобарбитал

Таблица 3

Характерные признаки анафилаксии

Орган или система	Признаки	
• Кожа	<ul style="list-style-type: none"> • зуд • гиперемия 	<ul style="list-style-type: none"> • крапивница • ангионевротический отек
• Глаза	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд 	<ul style="list-style-type: none"> • слезотечение
• Дыхательная система	<ul style="list-style-type: none"> • ринит • кашель • дисфония 	<ul style="list-style-type: none"> • отек гортани • бронхоспазм • густой слизистый секрет
• ССС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ЧСС, ↓ЧСС • ↓↓АД • Аритмии 	<ul style="list-style-type: none"> • коллапс • шок • остановка сердца
• ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • тошнота, рвота • диарея 	<ul style="list-style-type: none"> • вздутие живота • спазм

Таблица 4

Реакции со стороны кровеносной системы

Вид реакции	Лекарственные препараты	
• Апластическая анемия	<ul style="list-style-type: none"> • β-лактамы АБ 	
• Гемолитическая анемия	<ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины 	<ul style="list-style-type: none"> • диклофенак
• Тромбоцитопения	<ul style="list-style-type: none"> • Гепарин 	
• Агранулоцитоз	<ul style="list-style-type: none"> • хлорамфеникол • фенилбутазон 	<ul style="list-style-type: none"> • клозапин • хлорпромазин
• Нейтропения	<ul style="list-style-type: none"> • метамизол натрия 	

Реакции типа С (осложненные)

Проявляются увеличением частоты «спонтанного» заболевания, в том числе у второго поколения лиц, получавших ЛС. Возникают при длительной терапии. Расцениваются как серьезные, способные существенно влиять на здоровье человека.

Эти реакции:

- необратимы к моменту их возникновения;
- трудны для выявления.

К ним относятся:

- лекарственная зависимость;
- синдром отмены;
- кумуляция;
- толерантность и др.

Лекарственная зависимость — состояние, сопровождающееся непреодолимой потребностью в повторном приеме ЛС для купирования симптомов отмены ЛС (*абстинентный синдром*) (Табл. 5).

Формы лекарственной зависимости.

Психическая зависимость — психологическая невозможность обходиться без ЛП.

Симптомы:

- ↓ настроения;
- чувство неуверенности в себе;
- дискомфорт;
- беспокойство;
- страх.

Повторное введение ЛП приводит к эйфории. Лекарственная зависимость начинается с психической зависимости.

Физическая зависимость — физическая невозможность обходиться без ЛП.

Сопровождается *абстинентным синдромом*:

- тремор, бессонница, зевота;
- обильное слюно- и слезоотделение;
- боли в суставах;
- ↑ ЧСС, аритмии, изменения АД, др. с-мы.

Нарушается психическая деятельность:

- агрессия или апатия;
- страх, тоска, беспокойство;
- депрессия;
- протрация.

Таблица 5

Препараты, вызывающие лекарственную зависимость

Группа	Лекарственные препараты	
Наркотические анальгетики	<ul style="list-style-type: none">• морфин• тримеперидин	<ul style="list-style-type: none">• фентанил• героин и др.
Снотворные, седативные средства	<ul style="list-style-type: none">• барбитураты	<ul style="list-style-type: none">• бензодиазепины
Стимуляторы ЦНС, галлюциногены	<ul style="list-style-type: none">• фенамин	<ul style="list-style-type: none">• мескалин
Препараты растительного происхождения	<ul style="list-style-type: none">• опий	<ul style="list-style-type: none">• кокаин

Лекарственная зависимость является частным случаем *с. отмены (с. рикошета)* — это сложный комплекс явлений, возникающих после резкого прекращения приема ЛП.

Синдром отмены (синдром рикошета) — симптомокомплекс, который может развиваться после резкой отмены ЛС (для большинства ЛС — после длительного применения). Он характерен для самых разных препаратов — кортикостероидов, транквилизаторов, антигипертензивных препаратов, противоэпилептических средств, снотворных и др. (Табл. 6). Проявления могут быть самые разнообразные в зависимости от ЛС, вызвавшие

го развитие СО: учащение приступов стенокардии, бессимптомной ишемии миокарда, снижение переносимости физической нагрузки, вплоть до развития острого инфаркта миокарда и т.д.

СО может развиваться и при быстром выведении ЛС из организма (характерен для ЛС с коротким периодом полувыведения), а интервал между приёмом очередных доз ЛС достаточно велик.

Таблица 6

Основные группы ЛП, которые могут вызвать синдром отмены

Группа	Препараты
Гормональные ЛП	<ul style="list-style-type: none"> • глюкокортикоиды • тиреоидин и др.
Гипотензивные средства	<ul style="list-style-type: none"> • клонидин и др.
Антиангинальные средства	<ul style="list-style-type: none"> • β-блокаторы
Барбитураты, Бензодиазепины	<ul style="list-style-type: none"> • диазепам и др.
Непрямые антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • варфарин и др.
H ₂ -гистаминоблокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • циметидин и др.

ЛС могут приводить к развитию **толерантности** — *снижение эффекта ЛП при его повторном введении.*

Быстро развивающуюся толерантность называют **тахифилаксией**.

Толерантность к ЛП может быть **относительной и абсолютной**.

Относительная толерантность развивается после изменения фармакокинетики ЛП:

- ↓ всасывания;
- ↑ скорости биотрансформации;
- ↑ скорости выведения.

В результате снижается концентрация ЛП в плазме крови, поэтому для преодоления относительной толерантности необходимо повысить дозу ЛП.

Абсолютная толерантность не связана со снижением концентрации ЛП в плазме крови.

Является результатом изменения действия ЛП на уровне клетки:

- ↓ чувствительности β -АРС к β 2-миметикам при их длительном использовании, ↓ бронходилатирующего эффекта β 2-миметиков;
- ↓ эффекта нитратов при их длительном использовании в результате ↓ количества тиоловых групп и активности цГМФ в клетках.

При абсолютной толерантности увеличение дозы не приводит к усилению эффекта, необходима замена ЛП на другой с иным механизмом действия.

Реакции типа D (отсроченные)

НЛР, которые включают в себя:

- мутагенность — изменение генетического набора пациента;
- канцерогенность — способствует развитию доброкачественных или злокачественных новообразований (Табл. 7);
- тератогенность — развитие аномалий и уродств плода.

Эти реакции могут возникать через месяцы или годы после прекращения лечения.

Диагностика этих НЛР затруднительна.

Таблица 7

Примеры ЛП, вызывающих развитие опухолей

ЛП	Опухоль
<ul style="list-style-type: none">• Анаболические стероиды• Андрогены• Контрацептивы• Метотрексат	<ul style="list-style-type: none">• Гепатоцеллюлярная карцинома
<ul style="list-style-type: none">• Контрацептивы	<ul style="list-style-type: none">• Фокальная узловая гиперплазия
<ul style="list-style-type: none">• Эстрогены конъюгированные	<ul style="list-style-type: none">• Новообразования эндометрия
<ul style="list-style-type: none">• Изотопы йода	<ul style="list-style-type: none">• Опухоли щитовидной железы

Непредвиденная неудача лечения (дополнительная группа НЛР)

Отсутствие ожидаемого эффекта от применения одного или нескольких ЛП.

По частоте возникновения НЛР делятся на:

- *частые* — НЛР, которые возникают у 1–10% пациентов, принимавших подозреваемое ЛС;
- *нечастые* — НЛР, которые возникают у 0,1–1% пациентов, принимавших подозреваемое ЛС;
- *редкие* — НЛР, которые возникают у 0,01–0,1% пациентов, принимавших подозреваемое ЛС;
- *очень редкие* — НЛР, которые возникают менее, чем у 0,01% пациентов, принимавших подозреваемое ЛС.

Нежелательные лекарственные реакции могут быть **предотвратимые** и **непредотвратимые**.

Предотвратимые НЛР — клинические проявления, которые развиваются в условиях несоблюдения предписаний применения ЛС. Они являются результатом нерационального использования ЛС врачами (врачебные ошибки) или пациентами (ошибки пациентов в процессе самолечения).

Причины врачебных ошибок:

- назначение ЛС, непоказанного больному;
- назначение ЛС, показанного при данном заболевании, но противопоказанного данному больному;
- ошибки режима дозирования;
- нерациональные комбинации, когда пациентам назначают 2–3 и более ЛП одновременно, не учитывая возможности их отрицательного взаимодействия между собой;
- полипрагмазия (необоснованное назначение большого количества ЛП).

Непредотвратимые — клинические проявления, которые развиваются в условиях соблюдения предписаний, содержащихся в инструкции по применению ЛС.

В зависимости от дозы и времени назначения НЛР делят на несколько типов (Табл. 8).

Таблица 8

Классификация НЛР

(в зависимости от дозы и времени назначения)

Тип Реакции	Характеристика	Примеры	Тактика ведения больных
Дозозависимые	<ul style="list-style-type: none"> частые связаны с фарм. активностью ЛВ предсказуемы низкая смертность 	<ul style="list-style-type: none"> токсичность дигоксина серотониновый с-м при назначении СИОЗС холинолитические эффекты трициклических антидепрессантов 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ дозы или отмена
Дозонезависимые	<ul style="list-style-type: none"> нечастые не связаны с фарм. д-ем ЛВ непредсказуемы высокая смертность 	<ul style="list-style-type: none"> аллергич. р-ции на пенициллин псевдоаллергич. р-ции идиосинкразия 	<ul style="list-style-type: none"> отмена и отказ от применения в будущем
Дозозависимые и времязависимые	<ul style="list-style-type: none"> нечастые связаны с кумуляцией и дозой 	<ul style="list-style-type: none"> супрессия гипоталамо-гипофизарной системы ГК 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ дозы или отмена прекращение терапии д/б постепенным
Времязависимые	<ul style="list-style-type: none"> нечастые дозозависимые возникают или становятся явными ч/з некоторое время после начала лекарственной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> канцерогенез поздняя (тардивная) дискинезия при приеме нейролептиков, ЗНС 	<ul style="list-style-type: none"> часто необратимые и трудноизлечимые

Реакция отмены	<ul style="list-style-type: none"> • нечастые • возникают после прекращения лекарственной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • с. отмены опиатов • ишемия миокарда после отмены β-АБ 	<ul style="list-style-type: none"> • повторное назначение и постепенная отмена
Неудачная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • частые • дозозависимые • часто вызываются лекарственным взаимодействием 	<ul style="list-style-type: none"> • неадекватное дозирование оральных контрацептивов при использовании индукторов микросомальных ферментов 	<ul style="list-style-type: none"> • изменение дозы • рассмотреть эффекты сопутствующей терапии

Принципы предупреждения НЛР:

- рациональность применения ЛС;
- адекватность применения ЛС;
- соответствие лечебного процесса современным стандартам лечения;
- безопасность лекарственной терапии.

Безопасность применения ЛС обеспечивают:

- мониторинг НЛР;
- информирование врачей и образовательные меры;
- учет международного и национального опыта работы, участие в работе профессиональных ассоциаций.

Цель мониторинга НЛР:

- выявление новых, ранее неизвестных НЛР;
- внесение изменений в действующие инструкции по медицинскому применению ЛС;
- сбор и анализ информации об особенностях развития, течения и лечения НЛР;
- формирование и предоставление объективной информации вниманию медицинской общественности.

Фармаконадзор — это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением НЛР или любых других проблем, связанных с ЛС.

В 2004 году ВОЗ определила фармаконадзор (англ. pharmacovigilance, vigilance — бдительность) как «научные исследования и виды исследования, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с лекарственными препаратами».

В Федеральном законе от 12.04.2014 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» фармаконадзор — «вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных средств».

Первыми встречаются с НЛР на ЛП практикующие врачи. В России извещения о НЛР врачу следует заполнять и отсылать в центры по мониторингу безопасности ЛС в следующих случаях:

- 1) обо всех НЛР на новые лекарственные средства (новыми считаются препараты в течении 5 лет после их регистрации);
- 2) о неожиданных НЛР при применении любого ЛС;
- 3) обо всех серьезных НЛР;
- 4) о НЛР вследствие взаимодействия ЛС между собой, пищей, БА-Дами.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП

Во всем мире НПВП ежедневно употребляют примерно 30 млн человек, а ежегодно — более 300 млн. Существуют разные классификации НПВП. Наиболее удобными для практикующих врачей являются классификации по химической структуре и активности, а также по селективности воздействия на различные изоформы ЦОГ (Табл. 9 А, Б).

Таблица 9 А

Классификация НПВП (по химической структуре и активности)

І Группа — НПВП с выраженной противовоспалительной активностью	
Салицилаты	Производные индолуксусной кислоты
• Ацетилсалициловая кислота	• Индометацин
• Салицилат натрия	• Сулиндак
• Холинсалицилат	• Этодолак
• Салициламид	
Пиразолидины	Оксикамы
• Азапропазон	• Пироксикам
• Клофезон	• Теноксикам
• Фенилбутазон	• Мелоксикам
• Оксифенилбутазон	• Лорноксикам
Производные фенилуксусной кислоты	Алканоны
• Диклофенак натрия	• Набуметон
• Диклофенак калия	Производные пропионовой кислоты
• Фентиазак	• Ибупрофен
• Лоназалак кальция	• Напроксен
	• Натриевая соль напроксена
	• Кетопрофен
	• Флурбипрофен
	• Фенопрофен

II группа — НПВП со слабой противовоспалительной активностью	
Производные антраниловой кислоты	Пиразолоны
• Мефенамовая кислота	• Метамизол натрия
• Меклофенамовая кислота	• Аминофеназон
• Нифлумовая кислота	• Пропифеназон
• Толфенамовая кислота	
Производные Парааминофенола	Производные гетероарилуксусной кислоты
• Фенацетин	• Кеторолак
• Парацетамол	• Толметин
Разные	
• Проквуазон	
• Бензидамин	
• Нимесулид	
• Целекоксид	

Таблица 9 Б

**КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП
(в зависимости от селективности к ЦОГ)**

Неселективные ингибиторы ЦОГ	Селективные ингибиторы ЦОГ-1
• Большинство известных НПВП	• Низкие дозы АСК
Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2	Селективные ингибиторы ЦОГ-2
• Мелоксикам	• Целекоксиб
• Нимесулид	• Рофекоксиб
• Набуметон	• Вальдекоксиб
• Этодолак	• Эторикоксиб
	• Лумиракоксиб
	• Парекоксиб
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	• Деракоксиб
• Парацетамол (ацетаминофен)	• Тиракоксиб
• Метамизол натрия	• Цимикоксиб

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВП

НПВП применяют как средства патогенетической и симптоматической терапии при широком спектре заболеваний в качестве противовоспалительных, обезболивающих и антипиретических препаратов.

I. Ревматические заболевания:

- ревматическая лихорадка (ревматизм);
- артриты: ревматоидный*, подагрический и псориатический
- анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева)
- синдром Рейтера

II. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата:**

- остеоартроз;
- миозит;
- тендовагинит;
- различные травмы (бытовая, спортивная) и др.

III. Неврологическая патология:

- невралгия;
- радикулопатия;
- невралгия седалищного нерва;
- люмбаго.

IV. Колики (почечная, печеночная).

V. Болевой синдром различной этиологии (зубная боль, головная боль, мигренозные боли, послеоперационные боли).

VI. Лихорадка (при температуре тела выше 38,5°C).

VII. Профилактика тромбозов.

VIII. Дисменорея*.

* При ревматоидном артрите НПВП не являются «базисными» препаратами, оказывают только симптоматический эффект, не индуцируют ремиссию, не предотвращают развитие деформаций суставов и инвалидизацию больных. Однако пациенты ревматологического профиля вынуждены часто ежедневно принимать препараты группы НПВП в качестве симптоматических ЛС.

** Часто эффективно местное применение НПВП или их сочетанное применение (например, местное и энтеральное).

Противопоказания к применению НПВП:

- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, особенно при обострении;
- выраженные нарушения функции печени и почек;
- цитопении, агранулоцитоз;
- нарушение свертывания крови, продолжающиеся кровотечения;
- гемофилия, геморрагические диатезы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- аспириновая астма;
- неконтролируемая гипертензия;
- сердечная недостаточность (II–IV класс);
- инсульт, острый инфаркт миокарда в анамнезе, поражение коронарных сосудов (кроме низких доз АСК);
- периоперационный период при аортокоронарном шунтировании;
- индивидуальная непереносимость;
- беременность **, лактация;
- ректальное введение противопоказано при наличии проктита или недавно перенесенного ректального кровотечения
- индометацин и фенилбутазон не следует назначать амбулаторно лицам, профессии которых требуют повышенного внимания, высокой скорости психомоторных реакций.

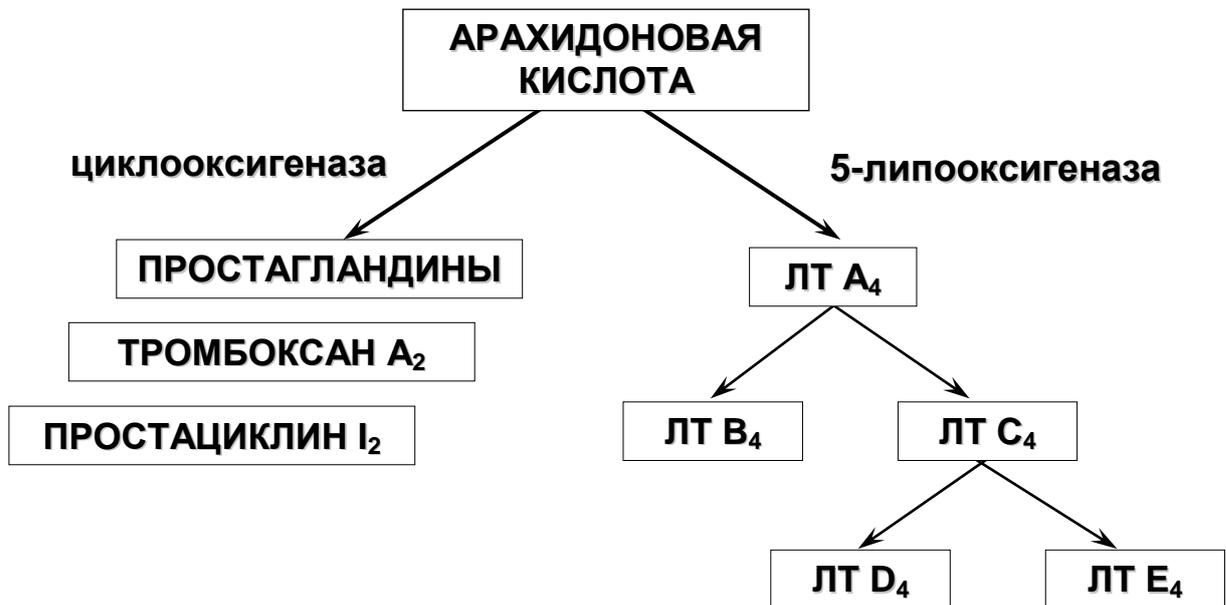
* При первичной дисменорее НПВП применяют для купирования болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки (гиперпродукция ПГ F2a). НПВП оказывают анальгезирующее действие и уменьшают объем кровопотери

** НПВП проникают через плаценту и действуют на плод. Следует избегать назначения НПВП в I триместре и с 32 недели беременности. В I триместре возможна индукция выкидыша, расщепление верхнего неба, в последние 6 недель беременности — комплекс осложнений — слабость родовой деятельности, преждевременное закрытие Боталлова протока, гиперплазия сосудов малого круга кровообращения, перивентрикулярные мозговые кровоизлияния, реже — токсическая нефропатия плода. На любом сроке беременности запрещено применение салицилатов и индометацина. Практически все НПВП пролонгируют беременность.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВП

Одним из основных механизмов действия НПВП является блокада фермента ЦОГ, что приводит к нарушению образования простагландинов, тромбксана A_2 , простациклина I_2 из арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота, в свою очередь, образуется из полиненасыщенных жиров клеточной мембраны под действием фермента фосфолипазы A_2 (Рис. 1).

Пути метаболизма арахидоновой кислоты



НПВП подавляют ЦОГ-зависимый путь метаболизма арахидоновой кислоты

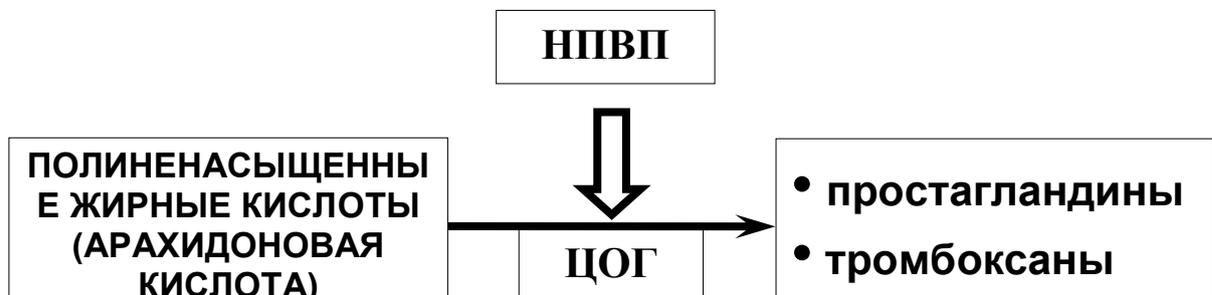


Рис. 1. Механизм действия НПВП.

Различают следующие изоформы ЦОГ:

ЦОГ-1

- контролирует выработку ПГ, регулирующих:
- целостность слизистой оболочки ЖКТ
- функцию тромбоцитов
- почечный кровоток

ЦОГ-2

- в нормальных условиях отсутствует
- участвует в синтезе ПГ при воспалении

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВП

Терапевтические эффекты

- Противовоспалительный
- Обезболивающий
- Жаропонижающий
- Антиагрегационный

Побочные (нежелательные) эффекты

Класс-специфические (связаны с подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза ПГ)

- Гастротоксичность
- Нефротоксичность
- Гепатотоксичность
- Гематотоксичность
- Нейротоксичность

Наряду с огромной востребованностью НПВП в качестве противовоспалительных, обезболивающих и жаропонижающих средств, НПВП вызывают значительное количество НЛР со стороны различных органов и систем. В среднем частота развития НЛР при применении НПВП составляет от 15 до 25%.

Выраженность НЛР при использовании НПВП определяется в значительной степени селективностью влияния препарата на различные изоформы ЦОГ:

**ОТНОШЕНИЕ
ЦОГ-1/ ЦОГ-2**



**СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О
ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ
ТОКСИЧНОСТИ НПВП**

То есть большее подавление ЦОГ-1 при применении НПВП свидетельствует о более высоком риске развития НЛР. Несмотря на то, что селективность препарата к ЦОГ-2 определяется его химической структурой, она также зависит от введенной дозы НПВП, так как при превышении средней терапевтической дозы селективность препарата снижается или теряется.

Применение неселективных НПВП сопровождается повышенным риском развития ряда НЛР, прежде всего ЖКТ-нарушений и нефротоксичности, который снижается по мере увеличения селективности к ЦОГ-2. Избирательность действия коксибов (селективных ЦОГ-2 – ингибиторов) в отношении ЦОГ-2 в 200–300 раз выше, чем в отношении ЦОГ-1. Следовательно, ЦОГ-2-ингибиторы менее опасны в плане развития НЛР, связанных с угнетением ЦОГ-1. Однако применение коксибов сопряжено с более высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений.

КЛАСС-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВП

(связаны с подавлением ЦОГ-1 зависимого синтеза ПГ)

ЖКТ:

- диспепсия;
- язвенное поражение;
- кровотечение;
- перфорация.

Кардиоренальные:

- артериальная гипертензия;
- периферические отеки.

Тромбоцитарные:

- нарушение агрегации;
- повышение риска кровотечения.

Печеночные:

- повреждение печеночных клеток.

Почечные:

- снижение клубочковой фильтрации;
- интерстициальный нефрит.

Наиболее часто встречаются следующие НЛР НПВП:

- гастротоксичность;
- кардиотоксичность;
- коагулопатия;
- гепатотоксичность;
- нефротоксичность;
- гематотоксичность;
- бронхообструктивный синдром;
- пролонгирование беременности;
- синдром Рейе;
- аллергические реакции.

НПВП часто вызывают неприятные, но редко тяжелые НЛР:

- наиболее частые:
 - тяжесть и боль в эпигастрии;
 - изжога;
- частые:
 - диарея;
 - головная боль, головокружение;
 - кожная сыпь;
- редкие:
 - язвообразование;
 - ЖКТ-кровотечения;
 - перфорации язв;
 - кардиотоксичность;

- очень редкие:
 - гепатотоксичность;
 - нефротоксичность;
 - дискразии крови;
 - тяжелые кожные синдромы;
 - анафилактический шок.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЛР НПВП

I. Общие:

- возраст старше 65 лет;
- патология ЖКТ в анамнезе;
- прием высоких доз НПВП.

II. Сочетанный прием НПВП и:

- глюкокортикоидов;
- низких доз АСК;
- метотрексата;
- циклоспорина А и др.

III. Сопутствующие заболевания:

- артериальная гипертония;
- сердечная недостаточность;
- почечная и печеночная недостаточность.

**Все НПВП, будучи слабыми органическими кислотами, хорошо всасываются в ЖКТ, связываются с альбумином и имеют примерно одинаковый объем распределения. Гипоальбуминемия ведет к увеличению сывороточной концентрации «свободного» препарата, что обуславливает увеличение риска НЛР.*

ВЛИЯНИЕ НПВП НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

В 1986 г. S.H. Roth был предложен термин «NSAID-gastropathy» (НПВП-гастропатия) для обозначения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, обусловленных приемом препаратов данной группы. НПВП наиболее часто вызывают нарушения со стороны ЖКТ, что существенно лимитирует их использование.

НПВП–гастропатия является одной из наиболее важных причин гибели больных, длительно получающих НПВП. Так, больные с ревматическими заболеваниями — основная группа пациентов, длительно и в высоких дозах получающих НПВП, погибают от желудочно-кишечных осложнений в 2 раза чаще, чем в популяции.

Применение НПВП может повлечь нарушения со стороны различных отделов ЖКТ: верхних отделов ЖКТ, тонкого и толстого кишечника.

Со стороны верхних отделов ЖКТ наиболее часто встречаются диспепсия, эрозивно-язвенные повреждения, могут быть кровотечения, реже — перфорация. При поражении тонкого и толстого кишечника возможны язвенные дефекты, стриктуры, энтеропатия, колиты, обострение хронических заболеваний кишечника (с. раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.), реже — кровотечения, перфорация (Табл. 10).

Таблица 10

Желудочно-кишечные нлр нпвп

Симптоматическая Непереносимость	НПВП-гастропатия
Частые	Редкие
<ul style="list-style-type: none">• изжога• тяжесть и боль в эпигастрии• диспепсия• тошнота• рвота и прочее	<ul style="list-style-type: none">• гиперемия• эрозия• язвы• кровотечение из язвы• перфорация язвы

Особенно часто при применении НПВП пациенты отмечают явления диспепсии (25–60%) — тяжесть, боли, тошнота, рвота. Это, как правило, не сопровождается повреждением слизистой оболочки. У некоторых пациентов, особенно страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, могут наблюдаться поражения пищевода — изжога, дисфагия, эрозивно-язвенные нарушения, стриктуры, кровотечения (Табл. 11).

Таблица 11

Основные формы поражения ЖКТ при терапии НПВП

Субъективные	Объективные	Тяжелые Осложнения
<ul style="list-style-type: none"> • тошнота • рвота • диспепсия • диарея • запоры • изжога 	<ul style="list-style-type: none"> • эрозии и язвы, выявляемые с помощью эндоскопического (или рентгенологического) исследования 	<ul style="list-style-type: none"> • прободные язвы • кровотечения

Гастротоксичность — наиболее характерная НЛР при применении НПВП, связанная с особенностями механизма действия препаратов, а также с дозой и длительностью их использования. При эндоскопическом исследовании пациентов, принимающих НПВП, язвенные дефекты слизистой оболочки выявляются у 10–35% , а осложнения — у 1–2% больных. По данным разных авторов частота встречаемости НПВП-гастропатии колеблется от 15% до 40%, при этом язвы желудка составляют 15–30%, а язвы двенадцатиперстной кишки — 5–10%, однако соответствующие жалобы предъявляют не более 40% пациентов, что, вероятно, обусловлено обезболивающим эффектом НПВП (Табл. 12, 13). При применении НПВП в течение 4–6 месяцев эрозивно-язвенные поражения желудка наблюдаются более, чем у 60% пациентов.

Ульцерогенный риск при приеме НПВП

Высокий	Средний	Низкий
• Индометацин	• Напроксен	• Целекоксиб
• Кетопрофен	• Ибупрофен	• Рофекоксиб
• Кеторолак	• Диклофенак	• Нимесулид
• Пироксикам	• Мелоксикам	• Фенопрофен
• Толметин	• Эторикоксиб	
• Азапропазон		

Риск возникновения эрозивно-язвенных поражений при приеме различных НПВП

Препарат	Относительный риск (M±m)
Ибупрофен	1,0±0
Деклофенак	2,3±0,5
Дифлунизал	3,5±0,5
Фенопрофен	3,5±1,2
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	4,8±0,5
Сулиндак	6,0±0
Напроксен	7,0±0
Индометацин	8,0±0
Пироксикам	9,0±0
Кетопрофен	10,3±0,5
Толметин	11,0±0,9
Азапропазон	11,7±0,5

Факторы риска развития гастротоксичности НПВП:

- язвенный анамнез;
- пожилой возраст (старше 65 лет);
- сопутствующие заболевания: ЗСН, АГ, почечная или печеночная недостаточность;
- прием: диуретиков, антикоагулянтов, ГК, нескольких НПВП;

- прием низких доз аспирина;
- длительность лечения;
- лечение высокими дозами НПВП;
- женский пол;
- курение или злоупотребление алкоголем;
- сопутствующая хеликобактерная инфекция.

Другой формой поражения ЖКТ на фоне терапии НПВП является энтеропатия — патология тонкого кишечника, обусловленная, как правило, длительным приемом НПВП. В последние годы, однако, отмечается рост НЛР при приеме НПВП со стороны нижних отделов ЖКТ при относительном снижении ЖКТ-гастропатий.

НПВП подавляют синтез ПГ не только в очагах воспаления, но и на системном уровне, поэтому развитие ЖКТ-нарушений — это «запрограммированный» фармакологический эффект НПВП. Вследствие этого НПВП-гастропатии развиваются при любых способах введения НПВП, в т.ч. при парентеральном их введении или при использовании НПВП в суппозиториях. В целом, применение НПВП в 2–4 раза повышает риск развития ЖКТ-нарушений.

Частота встречаемости НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ:

- диспепсия — 25–60%;
- язвы желудка — 10–35%;
- язвы двенадцатиперстной кишки — 5–10%;
- кровотечения, перфорация язвы, нарушение проходимости ЖКТ — 1–1,5%.

Механизмы возникновения

эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при приеме НПВП

НПВП ингибируют фермент циклооксигеназу, в результате чего блокируется синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка. Данный фермент имеет два изомера (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). ЦОГ-1 отвечает за образова-

ние простаглицлина и простаглицдина Е, обеспечивающих цитопротективные свойства слизистой оболочки желудка, а ЦОГ-2 участвует в активации воспалительных реакций. Подавление ЦОГ-2 определяет противовоспалительное действие НПВП, тогда как ингибирование ЦОГ-1 приводит к возникновению побочных эффектов НПВП (Рис. 2).

Неодинаковая ульцерогенность различных НПВП обусловлена разным соотношением ингибирующего воздействия на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которое является более благоприятным у таких препаратов, как ибупрофен и диклофенак, и менее благоприятным — у индометацина и кетопрофена.

При применении селективных ЦОГ-2 – ингибиторов частота повреждения слизистой оболочки ЖКТ в несколько раз ниже, чем при использовании неселективных НПВП и фактически не отличается от плацебо. Однако, это справедливо для пациентов, имеющих менее 2 факторов риска развития НПВП-гастропатии, а также нивелируется при сочетанном применении с АСК.

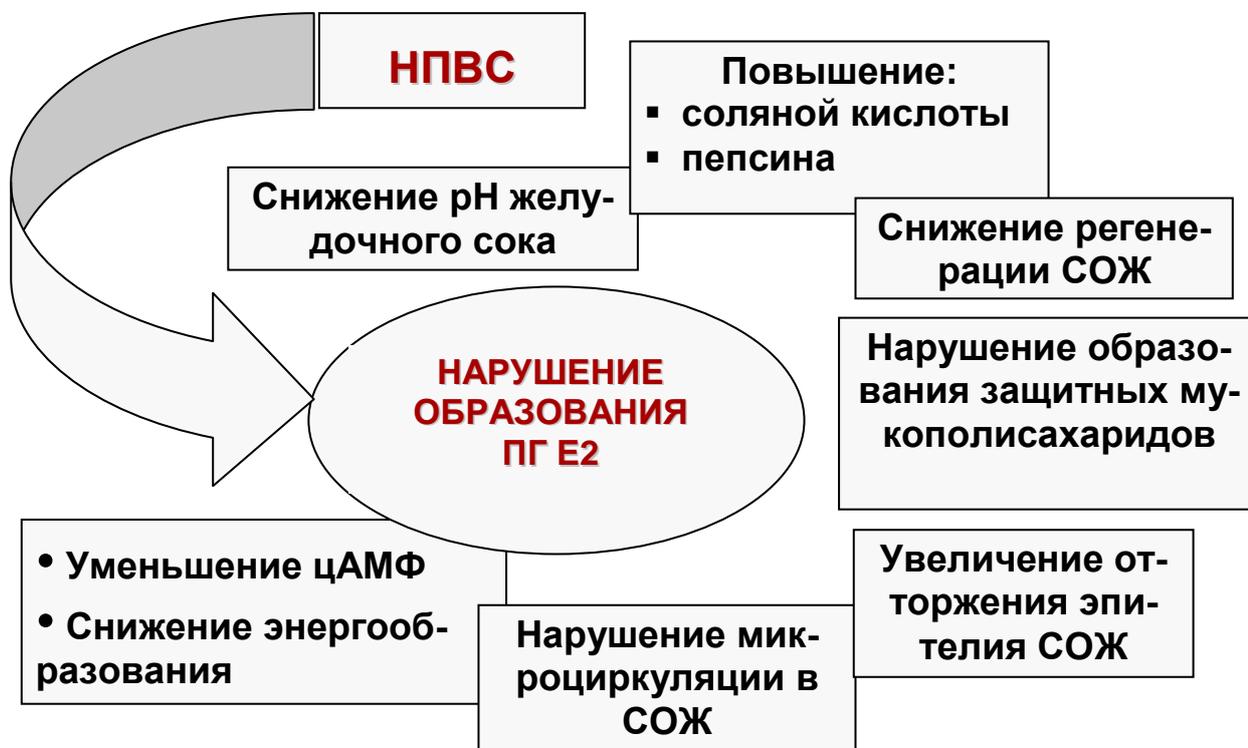


Рис. 2. Механизм повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку желудка.

В реализации ulcerогенного действия НПВП имеет значение также снижение кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляция секреции соляной кислоты и продукции пепсиногена, способность НПВП вызывать апоптоз эпителиальных клеток, повышать образование свободных радикалов, ФНО- α и увеличивать хемотаксис нейтрофилов.

Возможная роль *Helicobacter pylori* (НР) в развитии эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, связанных с приемом НПВП, остается спорной. С одной стороны, наличие НР в слизистой оболочке желудка повышает риск возникновения гастродуоденальных эрозий и язв, а с другой стороны, служит прогностическим признаком быстрого заживления эрозий и язв, связанных с приемом НПВП.

В целом, механизмы повреждающего воздействия НПВП на слизистую оболочку ЖКТ можно суммировать следующим образом:

1) ингибирование синтеза простагландинов (ПГЕ₂ и ПГ I₂), в результате чего:

- ↓ защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ;
- ↓ секреция слизистого геля, бикарбонатов;
- ↓ образование защитных мукополисахаридов;
- ↑ продукция соляной кислоты, пепсина, ↑ кислотность желудочного сока;

ного сока;

- нарушается микроциркуляция в подслизистом слое;
- нарушается регенерация слизистой ЖКТ;
- активируются нейтрофилы;

2) локальное раздражение слизистой ЖКТ и последующее образование язвенного поражения в результате:

- непосредственного повреждения клеток покровного эпителия;
- ↑ проницаемости слизистой оболочки для ионов водорода и натрия;
- активации перекисного окисления липидов в слизистой ЖКТ;

- ↓ образования глутатиона;
- разобщения окислительного фосфорилирования в митохондриях;
- апоптоза эпителиальных клеток;

3) ЦОГ-независимые механизмы повреждения слизистой оболочки ЖКТ:

- нарушение образования окиси азота (NO) вследствие ингибции экспрессии синтазы NO (АСК);
- ↑ синтез лейкотриенов (ЛТ В₄), которые стимулируют адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов и, тем самым, индуцируют развитие локального воспаления.

Лечение и профилактика

эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, связанных с приемом НПВП

Лечение.

Лечение гастродуоденальных эрозий и язв, обусловленных приемом НПВП, предполагает отмену, уменьшение дозы НПВП или их замену парацетамолом. Если отмена данных препаратов по каким-либо причинам оказывается невозможной, противоязвенную терапию проводят на фоне продолжающегося приема НПВП, причем сроки заживления гастродуоденальных язв и эрозий в таких случаях увеличиваются.

Диагностические критерии НПВП-гастропатий:

- четкая связь поражения с приемом НПВП;
- острота возникновения;
- множественность поражений;
- малосимптомное течение (у 80% пациентов);
- высокий риск манифестации желудочным кровотечением (до 60% случаев);
- подавляющая локализация в антральном отделе желудка;
- отсутствие воспалительного вала вокруг язвенного дефекта;
- фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки;
- достаточно быстрое заживление после отмены НПВП.

Следует отметить, что у детей развитие НПВП-гастропатий является редкостью.

Единственный своевременный и точный метод диагностики НПВП-гастропатии — эндоскопическое исследование.

Наиболее эффективными препаратами для лечения гастродуоденальных эрозий и язв, согласно данным последних исследований, являются **ингибиторы протонной помпы** в стандартных дозах (назначают на 4–8 недель):

- омепразол — 20–40 мг/сут;
- лансопразол — 30 мг/сут;
- рабепразол — 20–40 мг/сут;
- эзомепразол — 20–40 мг/сут;
- пантопразол — 40 мг/сут.

Основой эффективности ИПП при повреждениях гастродуоденальной слизистой оболочки под действием НПВП является выраженное подавление желудочной секреции.

Лечение проводится в среднем 4 недели, далее целесообразно суточную дозу препарата уменьшить в 2 раза и продлить его прием с профилактической целью в течение всего срока приема НПВП.

При осложненном течении язв, множественном характере поражений, больших размерах язв, медленном заживлении, а также при необходимости продолжения приема НПВП дозы ингибиторов протонного насоса могут быть удвоены.

Факторы, снижающие эффективность ингибиторов протонного насоса:

- большой размер язвы (более 1 см);
- сопутствующий прием препаратов, замедляющих процессы репарации (глюкокортикоиды, цитотоксические препараты);
- отсутствие *Helicobacter pylori*;
- предшествующее безуспешное применение ИПП для профилактики НПВП-гастропатии.

В этом случае эффективным является использование комбинации ИПП (омепразол 20 мг 2 р/сут) и висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 р/сут).

Висмута трикалия дицитрат:

- стимулирует синтез ПГ E₂;
- повышает защитные свойства желудочной слизи (увеличивает концентрацию нейтральных муцинов, гликопротеидов и сиаловой кислоты);
- повышает эффективность эрадикационной терапии за счет преодоления резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам;
- хорошо сочетается с большинством антихеликобактерных препаратов;
- улучшает заживление эрозивно-язвенных дефектов СОЖ за счет цитопротективного действия и препятствует возникновению рецидивов;
- минимальный риск НЛР.

Применение *комбинации ИПП и висмута трикалия дицитрата* ускоряет процесс рубцевания язв до 4-х недель, тогда как при использовании монотерапии омепразолом для полного рубцевания требуется до 8 недель.

Комбинация ИПП и висмута трикалия дицитрата является эффективным и патогенетически обоснованным подходом при лечении язв желудка, индуцированных НПВП. Эта схема должна рассматриваться как средство выбора у больных с ревматоидными заболеваниями и у лиц пожилого возраста при большом размере язвы и необходимости приема глюкокортикоидов и цитотоксических препаратов.

Альтернативой ИПП при лечении НПВП-гастропатии являются синтетический аналог простагландинов мизопростол или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов.

Мизопростол достаточно эффективен для лечения НПВП-гастропатий, а механизм действия позволяет считать его истинным патогенетическим средством для лечения язв, индуцированных НПВП. Однако

клиническое применение мизопростола ограничивают:

- неудобная схема лечения (200 мкг 4 р/сут);
- большое число побочных эффектов, наиболее частым из которых является диарея;
- более низкая эффективность по сравнению с антисекреторными препаратами.

Другая группа препаратов для лечения НПВП-гастропатий — это блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, которые уменьшают продукцию соляной кислоты париетальными клетками желудка.

Эти препараты могут использоваться в стандартных или удвоенных дозах:

- ранитидин — 150 или 300 мг 2 р/сут;
- циметидин — 200 мг 2 р/сут;
- фамотидин — 20 или 40 мг 2 р/сут;
- низатидин — 150 мг 2 р/сут.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов не предупреждают возникновение эрозий, хотя и уменьшают степень микрокровоотечений. Важным недостатком этой группы препаратов является нарушение функции печени (повышение в крови уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы), сонливость, спутанность сознания, тахикардия или брадикардия, анемия, гинекомастия, тромбоцитопения. Описано также «привыкание» к препаратам данной группы, обусловленное феноменом «усталости рецепторов». Кроме того, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов проявляют низкую эффективность у курящих пациентов, что несвойственно для ИПП.

Эффективность мизопростола и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов при лечении эрозий и язв, обусловленных приемом НПВП, ниже, чем при использовании ингибиторов протонного насоса.

При эрозиях ЖКТ, индуцированных приемом НПВП, более чем у 75% больных встречается гастроудоденальный рефлюкс. В связи с этим патогенетически обоснованным является применение регуляторов мотор-

ной функции ЖКТ: домперидон (мотилиум), метоклопрамид (церукал) и антацидов. Регуляторы моторной функции ЖКТ повышают тонус желудка, нижнего пищеводного и пилорического сфинктеров, усиливают и нормализуют их моторику, стимулируют эвакуацию химуса.

Для восстановления защитных свойств слизистой оболочки ЖКТ используют цитопротекторы. Цитопротективной активностью обладают антациды, синтетические аналоги ПГ, висмута трикалия дицитрат, сукральфат, пентоксифиллин.

Висмута трикалия дицитрат превосходит по эффективности ранитидин при лечении НПВП-гастропатии. Висмута трикалия дицитрат обладает цитопротективным действием на слизистую ЖКТ. Он селективно связывается с белками дна язвы и эрозии и создает защитный слой — барьер для диффузии H^+ , препятствующий повреждению слизистой оболочки, увеличивает секрецию слизи и бикарбонатов, улучшает кровоток в подслизистом слое, подавляет продукцию цитокинов, обеспечивает реконструкцию экстрацеллюлярного матрикса, усиливает процессы репарации.

В случае обнаружения *Helicobacter pylori* висмута трикалия дицитрат повышает эффективность эрадикационной терапии за счет преодоления резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам, а также синергизма с бета-лактамами и макролидами в отношении *Helicobacter pylori*. Кроме того, висмута трикалия дицитрат оказывает прямое бактерицидное действие на *Helicobacter pylori*, эффективность которого составляет 81–98%.

Это делает висмута трикалия дицитрат безусловно необходимым компонентом лечения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области.

Достоинством висмута трикалия дицитрата является хорошая переносимость, отсутствие серьезных побочных эффектов. Однако любые соли висмута при длительном приеме потенциально способны оказывать токсическое действие, поэтому их использование возможно в течение не более 8 недель. Поэтому висмута трикалия дицитрат не может быть рекомендован в качестве препарата для длительной профилактики НПВП-гастропатии.

В комплексной терапии НПВП-гастропатий применяют препараты, улучшающие микроциркуляцию. Наибольшей эффективностью обладает пентоксифиллин, улучшающий не только микроциркуляцию, но также реологические свойства крови и снабжение тканей кислородом.

Профилактика.

Профилактическое назначение противоязвенных препаратов показано больным, у которых повышен риск развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при приеме НПВП (см. выше).

Необходим тщательный учет показаний и противопоказаний к назначению НПВП.

При необходимости кратковременного (в течение нескольких дней) применения анальгетиков и антипиретиков, целесообразна замена НПВП препаратами, не оказывающими неблагоприятного действия на слизистую ЖКТ (парацетамол).

Комбинация парацетамола и НПВП позволяет снизить дозу последних при лечении ревматических заболеваний и, соответственно, уменьшить риск ulcerогенного действия.

Согласно Маастрихтскому консенсусу—3 риск развития эрозий и язв при НПВП-гастропатии у *Helicobacter pylori*-положительных больных значительно выше, чем у *Helicobacter pylori*-отрицательных. В связи с этим перед началом приема НПВП у *Helicobacter pylori*-положительных пациентов необходимо провести эрадикационную терапию, что существенно снижает, хотя и не устраняет риск развития НПВП-гастропатии.

В связи с вышеизложенным, для снижения риска развития НПВП-гастропатий **при наличии основных факторов риска** используют следующие **стратегии профилактики НПВП-гастропатии:**

- 1) назначение селективных НПВП;
- 2) применение неселективных НПВП в комбинации с мощным гастропротектором, наиболее эффективными из которых на сегодняшний день признаны ингибиторы протонной помпы:

- омепразол;

- рабепразол;
- лансопразол;
- эзомепразол;
- пантопразол;

3) обследование больных на наличие инфицирования *Helicobacter pylori* и в случае положительного результата — проведение эрадикационной терапии (это значительно снижает вероятность возникновения рецидивов гастродуоденальных эрозий и язв и повышает устойчивость слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повторному действию НПВП).

С профилактической целью могут быть назначены ИПП в стандартных дозах (например, омепразол 20 мг/сут), мизопростол (100–200 мг 4 раза в сутки), блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов в удвоенных дозах.

Использование ИПП позволяет снизить риск развития НПВП-гастропатий на 50%.

Преимущества селективных ингибиторов ЦОГ-2 в отношении развития НПВП-гастропатий нивелируются при:

- наличии двух и более факторов риска;
- сочетанном применении НПВП и ацетилсалициловой кислоты.

НПВП-энтеропатии

НПВП-энтеропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов, развитием железодефицитной анемии и гипоальбуминемии, повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений — кровотечений, перфораций, появление циркулярных стриктур (диафрагм) и нарушения проходимости кишечника. При этом диспепсия не реагирует на применение ИПП, железодефицитная анемия не поддается лечению препаратами железа.

При длительном применении НПВП повреждения слизистой оболочки кишечника наблюдаются независимо от селективности используемого препарата.

Это свидетельствует о важной роли ЦОГ-2 в сохранении целостности слизистой оболочки тонкой кишки.

Прием НПВП здоровыми людьми вызывает как биохимическое, так и прямое макроскопическое повреждение тонкой кишки. У 40–70% больных, длительно получающих НПВП, возникает воспаление тонкой кишки, сопровождающееся потерей крови и белка. Эти нарушения возникают и при использовании НПВП в свечах. После отмены НПВП воспаление тонкой кишки сохраняется до 16 месяцев.

В патогенезе НПВП-энтеропатии имеет значение повреждение защитного барьера тонкой кишки вследствие нарушения межклеточных контактов энтероцитов с последующей транслокацией бактериальной флоры и компонентов бактерий в кишечную стенку с развитием хронического воспаления. В целом, НПВП-энтеропатия — это пошаговый процесс, включающий:

- негативное воздействие на слизистую;
- повреждение митохондрий;
- нарушение межклеточной целостности;
- энтерогепатическую рециркуляцию;
- активацию нейтрофилов содержимым кишечника (в т.ч. бактериями).

Повреждение НПВП защитного барьера тонкой кишки приводит к проникновению бактерий и/или липолисахаридов в общий кровоток, обуславливая развитие системного воспалительного ответа, что подтверждается повышением уровня ФНО-альфа. Длительное применение НПВП вызывает у большинства больных повышение проницаемости защитного барьера кишечника для макромолекул.

Независимо от длительности приема НПВП вызывают энтеропатию чаще, чем гастропатию.

Оптимизация применения НПВП:

- с появлением любых НЛР со стороны ЖКТ необходимо решить вопрос о целесообразности последующего приема НПВП;

- при невозможности отказа от приема НПВП следует максимально уменьшить дозу и лечение проводить под эндоскопическим контролем;
- использование НПВП с наименьшими НЛР (ибупрофен, диклофенак);
- применение ЦОГ-2 — селективных НПВП (сходны по эффективности со «стандартными» НПВП; более безопасны в отношении ЖКТ-осложнений).

При наличии у пациента сопутствующих ССЗ следует учитывать ряд факторов, что повысит безопасность применения НПВП (Табл. 14).

Гастропатии, индуцируемые НПВП — это не локальный, а системный побочный эффект НПВП, связанный в первую очередь с угнетением синтеза ПГ, а уже потом — с непосредственным воздействием препаратов на слизистую ЖКТ, поэтому изменение способа введения НПВП (парентеральное или прямокишечное введение, применение лекарственных форм с кишечным покрытием) не снижает риска эрозивно-язвенного поражения и не оказывает существенного влияния на скорость рубцевания.

Таблица 14

Повышение безопасности терапии НПВП

	Риск НПВП-повреждения слизистой оболочки ЖКТ (факторы риска)	
	Отсутствует или низкий (не более 1)	Высокий (более 1 фактора риска)
Риск ССЗ (необходим прием ацетилсалициловой кислоты)	Альтернативная терапия или НПВП+ ИПП	ИПП обязательно применяются вместе с НПВП или ингибиторами ЦОГ-2
Риск ССЗ низкий (прием ацетилсалициловой кислоты не нужен)	Неселективные НПВП	Ингибиторы ЦОГ-2 или НПВП+ИПП

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВП

Все НПВП в той или иной мере могут оказывать гепатотоксическое действие.

Таблица 15

Повреждающее действие НПВП на печень

ЧАСТО	РЕДКО
<ul style="list-style-type: none">• Фенилбутазон• Сулиндак• Диклофенак натрия• Напроксен• Кислота ацетилсалициловая• Индометацин• Кеторолак• Лумиракоксиб	<ul style="list-style-type: none">• Толметин• Кислота мефенамовая• Кислота меклофенамовая• Ибупрофен• Пироксикам

Частота встречаемости НПВП-индуцированных поражений печени составляет примерно 10% среди лекарственных поражений печени. Это обусловлено не только собственной гепатотоксичностью НПВП, но и широким применением препаратов данной группы, в том числе больными, имеющими коморбидную патологию с вовлечением печени. НПВП могут вызвать гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные поражения печени.

Механизм гепатотоксичности НПВП может быть:

- иммуноаллергический;
- токсический;
- смешанный.

Иммуноаллергические гепатиты при приеме НПВП:

- развиваются в начале приема НПВП;
- нет связи между дозой НПВП и тяжестью клинической симптоматики гепатита.

Токсические гепатиты при приеме НПВП:

- развиваются на фоне длительного приема НПВП;

- прослеживается связь между дозой НПВП и тяжестью клинической симптоматики гепатита;
- характеризуются развитием цитолитического и холестатического синдромов;
- клинические проявления: желтуха, кожный зуд, лихорадка, гастралгии, тошнота, рвота и кожная сыпь (могут появиться в сроки от 1 недели до 11 месяцев после начала приема НПВП).

НПВП-индуцированные гепатопатии, как правило, являются обратимыми: значения функциональных проб печени нормализуются в течение 6-12 недель после отмены препарата.

Однако возможно развитие фульминантной печеночной недостаточности, требующей пересадки печени (чаще — при использовании высоких доз парацетамола). Поэтому при длительном лечении препаратами этой группы необходимо каждые 4–8 недель определять в крови уровень печеночных ферментов.

При использовании НПВП заподозрить поражение печени следует при повышении уровня трансаминаз более, чем в 3 раза, а также при гипербилирубинемии, гипоальбуминемии, нарушении процессов свертывания крови.

Факторы риска гепатотоксичности НПВП:

- использование высоких доз НПВП;
- длительный прием НПВП;
- заболевания печени в анамнезе;
- сопутствующий прием других гепатотоксических препаратов;
- у женщин — возраст старше 40–50 лет;
- хроническое употребление алкоголя.

Из НПВП наиболее выраженное гепатотоксическое действие оказывает **парацетамол**, которое:

- носит дозозависимый характер (более 4 г/сут);

- может привести к тяжелой печеночной недостаточности;
- развивается особенно в условиях истощении запасов глутатиона или индукции монооксигеназ печени (особенно изоформы CYP2E1 цитохрома P-450, играющей основную роль в метаболизме парацетамола);
- гепатотоксичность наиболее выражена на фоне хронического употребления алкоголя.

НЕФРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВП

Все НПВП, независимо от селективности к ЦОГ-2, могут вызвать острые или хронические поражения почек.

Нарушение функции почек при применении НПВП связано в первую очередь с ухудшением почечного кровотока вследствие уменьшения продукции ПГЕ₂ и простаглицлина, уменьшением клубочковой фильтрации, а также с повышением секреции вазопрессина и альдостерона (Рис.3).

Нефротоксичность НПВП



Рис. 3. Механизм нефротоксического действия НПВП.

Это ведет к задержке натрия и воды, развитию отеков. Также возможна обратимая ишемия почек, снижение гидравлического давления в клубочках с возможным развитием острого повреждения почек, сужению сосудов и снижению почечного кровотока. Это ведет к снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза (Табл. 16).

Негативное влияние НПВП на функцию почек чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста, особенно имеющих «скрытую» сердечную или почечную недостаточность.

Таблица 16

Влияние НПВП на почки

НПВП оказывают:	
Системное действие	Прямое повреждающее действие
<i>Снижение синтеза ПГ E₂, I₂ в почках вызывает:</i>	<i>Интерстициальный нефрит — анальгетическая нефропатия</i>
<ul style="list-style-type: none"> • сужение почечных сосудов • снижение почечного кровотока • снижение клубочковой фильтрации • уменьшение диуреза • задержка электролитов и воды • повышение ОЦК • усиление отеков • повышение АД • снижение эффективности диуретиков, гипотензивных препаратов 	<p>Дегенеративные поражения канальцев, снижение канальцевой функции и концентрационной способности почек</p> <p><i>Отмечается при приеме:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • фенилбутазона • фенацетина • индометацина • фенопрофена • напроксена • толметина и некоторых других НПВП

Частота встречаемости анальгетической нефропатии с развитием терминальной почечной недостаточности представлена в таблице 17.

Частота встречаемости анальгетической нефропатии

	Почечная патология, %	Терминальная почечная недостаточность
Швейцария	18,1	
Бельгия	11,8	
Германия	6	
Чехия	4	
США	7–13	5
Великобритания	7–13	11
Венгрия	3,3	
Австралия		17
Южная Африка		22

Ряд НПВП могут оказывать прямое токсическое действие на паренхиму почек с развитием острого интерстициального нефрита, а затем — нефротического синдрома и острой почечной недостаточности (Рис. 4). Это встречается при использовании парацетамола (в высоких дозах), фенацетина, фенилбутазона и индометацина.

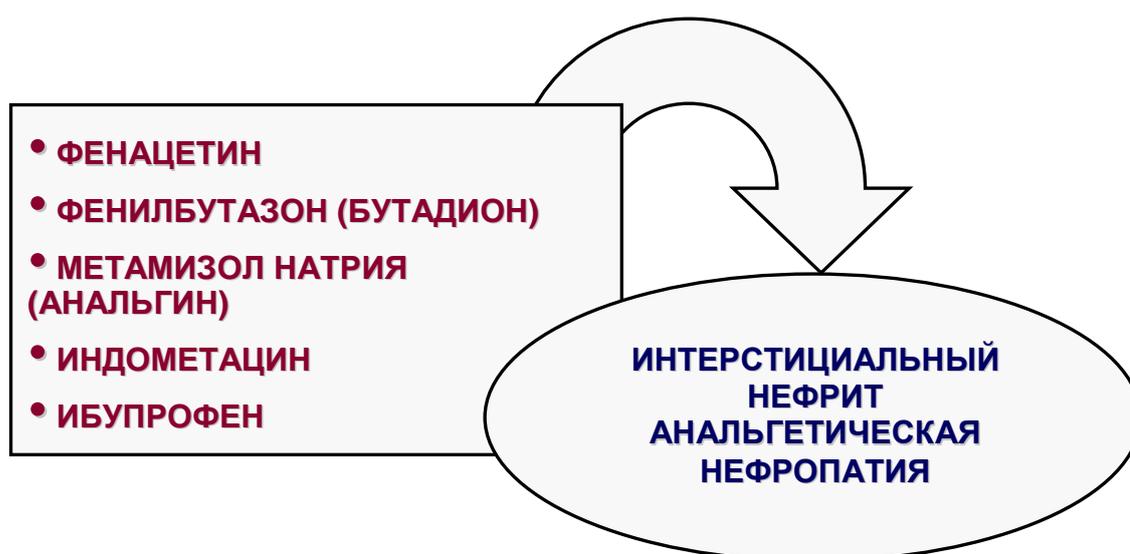


Рис. 4. НПВП, наиболее часто вызывающие интерстициальный нефрит.

При длительном приеме комбинированных НПВП, содержащих фенацетин, возможно развитие анальгетической нефропатии с последующей почечной недостаточностью. В основе развития анальгетической нефропатии лежит медленно прогрессирующий папиллярный некроз сосочков почек.

Также анальгетическая нефропатия возможна при приеме высоких доз АСК и парацетамола, особенно при их сочетании.

Большинство НПВП (особенно индометацин) за счет угнетения ЦОГ-1-зависимого синтеза почечных ПГ снижают:

- скорость клубочковой фильтрации;
- скорость образования мочи;
- клиренс свободной воды;
- экскрецию электролитов.

НПВП, снижая синтез почечных ПГ, уменьшают почечный кровоток *особенно у больных с:*

- сердечной недостаточностью, гипертонической болезнью;
- хронической почечной недостаточностью;
- нефротическим синдромом;
- а также у пожилых пациентов.

Ряд НПВП вызывают:

- *острый канальцевый некроз* — ибупрофен, напроксен, фенопрофен;
- *урикозурию* с кристаллизацией мочевой кислоты в канальцах — фенилбутазон;
- *тяжелый нефротический синдром* — фенопрофен, индометацин, напроксен, толметин (для лечения — гемодиализ).

Наиболее выраженной нефротоксичностью обладают:

- индометацин;
- фенилбутазон;
- кислота ацетилсалициловая;
- метамизол натрия.

При приеме **индометацина** могут наблюдаться:

- протеинурия;
- гематурия;
- цилиндрурия;
- снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции;
- гиперазотемия;
- диагностируется интерстициальный нефрит.

Нимесулид может вызвать нарушение функции почек даже при кратковременном (в течение 7 дней) применении.

Парацетамол в низких и среднетерапевтических дозах:

- не влияет на почечный кровоток
- не повышает артериальное давление

Факторы риска нефротоксичности НПВП:

- возраст старше 65 лет;
- заболевания печени;
- заболевания почек;
- снижение ОЦК;
- прием диуретиков;
- прием ингибиторов АПФ;
- прием антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, ванкомицин);
- сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия;
- избыточная масса тела;
- сахарный диабет.

Ингибиторы ЦОГ-2

Установлено, что ЦОГ-2 локализуется в эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий, вен и внутриклубочковых подоцитах почек здоровых людей, что указывает на участие изофермента в регуляции почечной гемодинамики. В связи с этим селективные ингибиторы ЦОГ-2, как

и неселективные НПВП, оказывают нефротоксическое действие, несмотря на то, что селективные ЦОГ-2 ингибиторы меньше влияют на синтез почечных простагландинов.

Ингибиторы ЦОГ-2:

- меньше влияют на гломерулярную фильтрацию,

но могут вызвать:

- развитие отеков;
- повышение артериального давления;
- гиперкалиемию;
- гипонатриемию;
- острую почечную недостаточность и почечный папиллярный некроз.

При лечении целекоксибом и рофекоксибом (отозван с рынка) описаны мембранозная гломерулопатия и острый интерстициальный нефрит.

Ингибиторы ЦОГ-2 снижают почечный кровоток, уменьшают отток мочи и повышают прессорный эффект ангиотензина-II, **в отличие** от этого ингибиторы ЦОГ-1 ослабляют прессорный эффект ангиотензина.

Ингибиторы ЦОГ-2 в большей степени, чем ингибиторы ЦОГ-1, подавляют продукцию ренина, индуцируемую ингибиторами АПФ. Изменения продукции ПГ под влиянием НПВП могут привести к манифестации почечных осложнений у больных сахарным диабетом.

С нефротоксичностью НПВП связана опасность прогрессирования/развития сердечной недостаточности, повышения артериального давления и ухудшения состояния пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Из НЛР селективные ингибиторы ЦОГ-2 наиболее часто вызывают:

- ↓ ЦОГ-2–зависимого синтеза ПГ₂ (простаглицина);
- задержку жидкости в организме;
- кардиоваскулярные осложнения.

ВЛИЯНИЕ НПВП НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Все НПВП в той или иной степени оказывают негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Основными побочными эффектами НПВП со стороны сердечно-сосудистой системы являются:

- задержка жидкости;
- повышение артериального давления;
- развитие сердечной недостаточности (СН);
- нарушение агрегации тромбоцитов;
- повышение риска кровотечений и развития тромбозов;
- острый инфаркт миокарда (ОИМ);
- инсульт.

Риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы повышается у больных с:

- гипертонией, заболеваниями сердца, перенесших ОИМ;
- недавно установленными стентами и перенесших аортокоронарное шунтирование;
- цереброваскулярными заболеваниями;
- нарушениями периферического кровообращения;
- заболеваниями почек в анамнезе.

Также риск кардиотоксичности НПВП увеличивается:

- у больных, получающих петлевые диуретики;
- при использовании НПВП с длительным периодом полувыведения — напроксен, пироксикам, теноксикам;
- при использовании высоких доз НПВП;
- при длительном применении НПВП.

В основе кардиотоксичности НПВП лежит изменение синтеза ТхА₂ и простациклина под влиянием НПВП, которые занимают важное место в поддержании реологических свойств крови, сосудистого тонуса и микроциркуляции. Под влияние низких доз АСК преимущественно подавляется обра-

зование TxA_2 при сохраненном образовании простаглицлина, что оказывает протективное влияние на реологические свойства крови, сосудистый тонус и микроциркуляцию и лежит в основе эффективности применения АСК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Под влиянием неселективных НПВП угнетается образование как TxA_2 , так и простаглицлина. Особо следует отметить, что при использовании селективных ЦОГ-2-ингибиторов подавляется образование простаглицлина при неизменном синтезе TxA_2 , что влечет за собой высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений и катастроф. Это обосновывает необходимость применения низких доз АСК на фоне селективных ЦОГ-2 НПВП, либо, по возможности, использовать другую группу препаратов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Выраженное отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему оказывают:

- индометацин;
- диклофенак натрия;
- осалицилаты;
- коксибы.

Салицилаты у больных ревмокардитом могут:

- вызвать ухудшение фазовой структуры систолы левого желудочка;
- способствовать развитию недостаточности кровообращения и отека легких.

Ухудшение сердечной деятельности под влиянием НПВП может быть также обусловлено:

- угнетением образования АТФ в миокарде;
- разобщением окислительного фосфорилирования;
- ухудшением кровоснабжения миокарда;
- повышением коронарного сосудистого сопротивления.

НПВП обладают дозозависимым, нарастающим по мере длительности их приема, отрицательным влиянием на функциональное состояние

сердца, обратимым на ранних этапах лечения, увеличивают летальность пациентов с сердечной недостаточностью.

Специально проведенное зарубежными исследователями ретроспективное когортное исследование, охватившее более 140000 больных в возрасте 66 лет и старше, показало, что риск госпитализации из-за развития у них сердечной недостаточности нарастает при применении как селективных, так и неселективных НПВП, равно как и риск развития острого инфаркта миокарда.

Снижение кровотока в органах под влиянием НПВП связано со снижением синтеза простагландинов, и прежде всего — ПГ I₂ ПГ E₂. Установлено, что НПВП нарушают кровоток в мозге, почках и желудочно-кишечном тракте.

В связи с этим НПВП необходимо назначать с препаратами, улучшающими микроциркуляцию и снижающими потребность сердца в кислороде.

В тоже время **флурбипрофен:**

- снижает частоту развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) после реокклюзии коронарных артерий

Препаратом выбора у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при применении НПВП является напроксен. Применение парацетамола в низких дозах достаточно безопасно, в то время как использование его в высоких дозах повышает риск кардиоваскулярных осложнений.

Ингибиторы ЦОГ-2:

- *преимущественные :*

- Мелоксикам;
- Нимесулид;
- Набуметон;
- Этодолак;

- *селективные;*
- Целекоксиб;
- Рофекоксиб;
- Вальдекоксиб;
- Эторикоксиб;
- Лумиракоксиб и др.

При использовании *селективных ЦОГ-2 ингибиторов* возможно повышение частоты развития ОИМ, транзиторной и нестабильной ишемии, внезапной сердечной смерти (целекоксиб, рофекоксиб) *вследствие:*

- отсутствия у селективных ингибиторов ЦОГ-2 антиагрегантных свойств (отсутствие ингибирования TxA_2);
- подавления продукции простаглицина — вазодилататора и ингибитора агрегации тромбоцитов.

Также показано, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут повышать риск развития фибрилляции и трепетания предсердий.

Согласно современным стандартам, *пациентам, принимающим НПВП* (независимо от их ЦОГ-селективности) и *имеющим факторы риска кардиоваскулярных осложнений*, рекомендуется профилактическое *назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты.*

Гипертензивные эффекты НПВП

Все НПВП в той или иной мере повышают артериальное давление, особенно у пациентов, склонных к гипертензии, страдающих хроническими заболеваниями почек, лиц пожилого возраста.

В почках синтезируются и метаболизируются ПГ, которые участвуют в регуляции:

- почечного кровотока;
- клубочковой фильтрации;
- секреции ренина;
- канальцевом транспорте ионов;
- обмене воды.

Подавляя синтез почечных ПГ, НПВП:

- снижают почечный кровоток;
- снижают диурез;
- повышают ОЦК;
- повышают АД.

Следует отметить, что простагландины подавляют выброс норадреналина из симпатических нервных окончаний – один из механизмов развития вазоконстрикции при применении НПВП.

НПВП, угнетая образование ПГЕ₂, могут не только повышать артериальное давление, но и снижать эффект антигипертензивных препаратов, причем это свойство более выражено у неселективных препаратов.

Учитывая, что все НПВП, независимо от селективности к ЦОГ-2, способны повышать артериальное давление, вызывать прогрессирование СН, при использовании НПВП должны соблюдаться следующие правила:

- больные, получающие гипотензивные препараты совместно с НПВП, должны регулярно измерять АД;
- в случае повышения АД дозы НПВП (независимо от селективности) и гипотензивных препаратов должны быть изменены.

НПВП как селективные, так и неселективные, являются антагонистами гипотензивного действия препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в частности ингибиторов АПФ, в меньшей степени — β-блокаторов. На гипотензивное действие блокаторов медленных кальциевых каналов как селективные, так и неселективные НПВП влияют мало.

При сочетанном приеме НПВП и ингибиторов АПФ рекомендуется исследовать сывороточный креатинин каждые 3 недели.

Влияние НПВП на почечный кровоток и артериальное давление.

Традиционные НПВП:

- *наибольший* гипертензивный эффект оказывает:
 - напроксен;

- **наименьший** гипертензивный эффект оказывает:
 - ибупрофен.

Ингибиторы ЦОГ-2:

- меньше влияют на гломерулярную фильтрацию, но:
 - могут вызвать развитие отеков;
 - повышение АД.

Европейское управление по контролю лекарственных препаратов (ЕМЕА) сформулировало методические указания по применению коксибов (селективных ингибиторов ЦОГ-2):

- ингибиторы ЦОГ-2 противопоказаны всем больным ИБС или инсультом;
- следует соблюдать осторожность при назначении ЦОГ-2 – ингибиторов больным с факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курением, с заболеваниями периферических артерий.

В Великобритании комитет по безопасности лекарственных препаратов (CSM) аналогичные рекомендации отправил всем практикующим врачам. Управление по регулированию производства лекарственных препаратов (MHRA) внесло дополнительные указания о том, что «больные ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, получающие лечение любым ингибитором ЦОГ-2, должны быть переведены на лечение неселективными НПВП так быстро, как это возможно». Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) в США распространило аналогичные рекомендации. Альтернативные препараты включают традиционные НПВП, парацетамол и опиоиды.

Парацетамол:

- не влияет на почечный кровоток;
- не повышает АД;
- не взаимодействует с антигипертензивными средствами.

Кардиоваскулярные риски применения НПВП:

- возраст старше 60 лет — независимый предиктор возникновения АГ и достоверно на 29% ухудшает возможности контроля уровня АД;
- у больных артериальной гипертонией частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме НПВП превышает 25%;
- риск развития ХСН возрастает в 2,2 раза, каждое пятое обострение у пациентов с декомпенсацией ХСН связано с приемом НПВП;
- риск развития почечной недостаточности возрастает в 2,1 раза;
- риск развития инсульта увеличивается на 15-20%.

При наличии у пациентов кардиоваскулярных рисков следует придерживаться определенной тактики применения НПВП (Табл. 18).

Таблица 18

Тактика применения НПВП при наличии риска кардиоваскулярных и гастроэнтерологических осложнений

Риск сосудистых осложнений*	Риск серьезных гастроэнтерологических осложнений**		
	низкий (< 0,2% в год)	Умеренный (0,2-0,5% в год)	высокий (более 0,5% в год)
Низкий (< 1% в год)	НПВП	Ингибиторы ЦОГ-2	Ингибиторы ЦОГ-2 + ИПП
Умеренный (1-3% в год)	НПВП (кроме ибупрофена) + НДА	Ингибиторы ЦОГ-2 + НДА + ИПП	Ингибиторы ЦОГ-2 + НДА + ИПП
Высокий (более 3% в год)	Ингибиторы ЦОГ-2 + НДА	Ингибиторы ЦОГ-2 + НДА + ИПП	Ингибиторы ЦОГ-2 + НДА + ИПП

Примечание:

* — инфаркт миокарда, инсульт;

** — пожилой возраст, язвенный анамнез, прием глюкокортикоидов, сопутствующие заболевания;

НДА – низкие дозы ацетилсалициловой кислоты;

ИПП – ингибиторы протонной помпы.

НПВП и атеросклероз

Важная роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов принадлежит ЦОГ-2 – зависимому воспалению. Пока-

зано, что в атеросклеротической бляшке наблюдается гиперэкспрессия ЦОГ-2, а ингибиторы ЦОГ-2 тормозят этот процесс. При этом улучшаются функции эндотелия (увеличивается синтез оксида азота, уменьшается окислительный стресс) и стабилизируется атеросклеротическая бляшка. Показано, что индометацин и рофекоксиб выражено тормозят прогрессирование атеросклероза.

ВЛИЯНИЕ НПВП НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ

Большинство НПВП влияют на свертывающую систему крови.

По антиагрегантному действию НПВП можно разделить на:

1) препараты, вызывающие медленное и обратимое конкурентное торможение фермента: индометацин, диклофенак;

2) препараты, вызывающие медленное и необратимое ингибирование фермента: салицилаты;

3) препараты, вызывающие быстрое и обратимое конкурентное торможение фермента: ибупрофен, напроксен, фенилбтазон.

АСК ингибирует ЦОГ-1 зависимый синтез TxA_2 в тромбоцитах, что ведет к снижению агрегации тромбоцитов, и этот эффект сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов (примерно 10 дней). Однако АСК подавляет активность ЦОГ-1 не только в тромбоцитах, но и в эндотелии, что является нежелательным, т.к. простациклин, секретируемый эндотелием, угнетает агрегацию тромбоцитов и обладает сосудорасширяющим эффектом. Однако, в отличие от безъядерных тромбоцитов, эндотелиальные клетки способны синтезировать активную ЦОГ-1 и делают это постоянно, даже на фоне действия АСК. В результате соотношение TxA_2 / простациклин смещается в пользу простациклина. Этот эффект АСК сохраняется при использовании ее в дозах 75–325 мг/сут (Рис. 5).

Ацетилсалициловая кислота (АСК):

- селективно ингибирует ЦОГ-1 зависимый синтез TxA_2 в тромбоцитах (эффект сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов, примерно 10 дней);

- подавляет ЦОГ-1 – зависимый синтез ПГ I₂ в эндотелии сосудов, что носит кратковременный характер (т.к. эндотелиальные клетки способны самостоятельно синтезировать активную ЦОГ);
- ↓ вероятность развития внезапной сердечной смерти, ОИМ и инсульта у пациентов группы риска;
- напроксен обладает «аспириноподобным» действием – он более длительно по сравнению с другими НПВП подавляет синтез ТхА₂ и агрегацию тромбоцитов;
- Ибупрофен, индометацин отменяют антитромботический эффект АСК.



Рис. 5. Антиагрегантное действие кислоты ацетилсалициловой.

Ингибиторы ЦОГ – 2:

- не влияют на образования ТхА₂, в результате соотношение ТхА₂ / простаглицлин смещается в пользу ТхА₂, что повышает риск развития тромбозов, инсульта, ОИМ

При использовании **селективных ингибиторов ЦОГ-2** у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (СН, ИБС, стенокардия, ГБ и др.) для предотвращения развития сердечно-сосудистых катастроф показано параллельное использование низких доз АСК.

НПВП могут вызвать развитие коагулопатии

Неселективные НПВП, блокируя ЦОГ-1, снижают агрегацию тромбоцитов и, в небольшой степени, уменьшают образование протромбина в печени, что обуславливает определенный антикоагулянтный эффект (Рис. 6).

В наибольшей мере антикоагулянтное действие свойственно АСК, так как **ацетилсалициловая кислота**, является антагонистом витамин К–зависимых факторов свертывания в печени. Также АСК повышает фибринолитическую активность плазмы (подавляет образование тромбина, нарушает структуру фибриногена, в результате нарушается образование фибрина; способствует растворению тромба).

Диклофенак и ибупрофен в среднетерапевтических дозах удлиняют время кровотечения по сравнению с плацебо в 1,7–2,2 раза, а напроксен — в 6,4 раза.

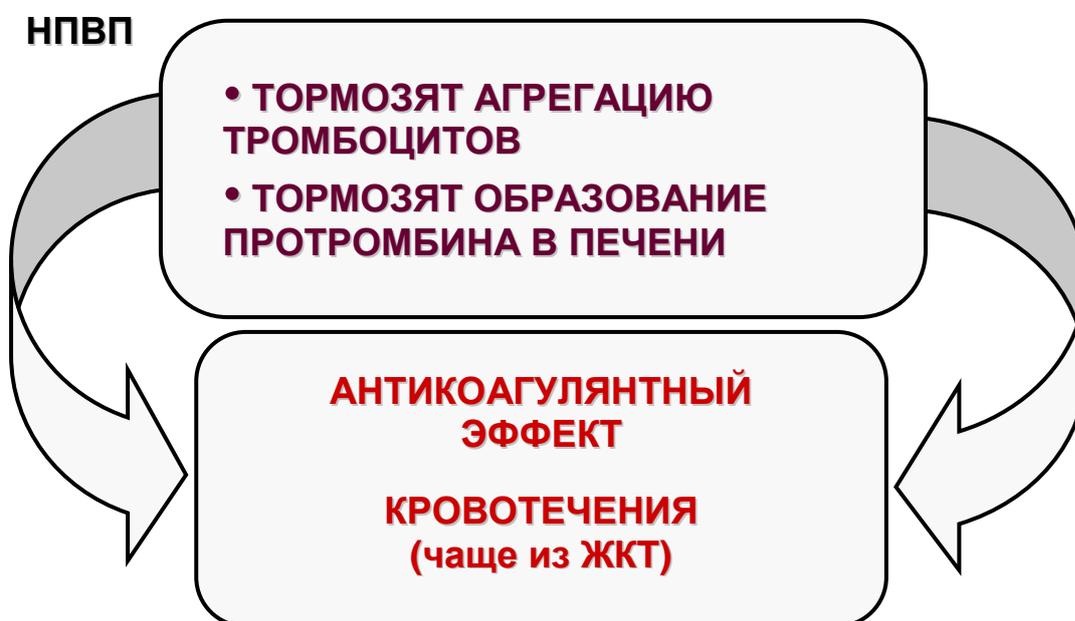


Рис. 6. Механизм антикоагулянтного действия НПВП.

Развитие коагулопатии при применении НПВП повышает риск развития кровотечений, особенно из органов ЖКТ.

В связи с этим не рекомендуется применять неселективные НПВП у пациентов с:

- тромбоцитопенией менее 50000/мкл;
- дефектами тромбоцитов (врожденными или приобретенными);
- миелопролиферативными заболеваниями;
- гемофилией и т.д.

Препаратами выбора для данной категории пациентов являются селективные ингибиторы ЦОГ-2 или парацетамол, так как эти препараты не оказывают антикоагулянтного эффекта, однако при сочетании с антикоагулянтами или низкими дозами АСК риск кровотечений повышается.

ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВП

При приеме НПВП со стороны крови могут наблюдаться следующие изменения:

- агранулоцитоз — развивается остро в начале лечения;
- панцитопения;
- тромбоцитопения — встречается чаще;
- апластическая анемия — развивается постепенно в условиях длительной терапии, чаще — у пожилых пациентов;
- лейкопения.

НПВП различаются по частоте развития НЛР со стороны крови (Табл. 19).

Таблица 19

Частота встречаемости изменений со стороны крови при приеме НПВП

Очень редко (отдельные сообщения)	Редко	Относительно часто
<ul style="list-style-type: none"> • Диклофенак • Ибупрофен • Флурбипрофен • Напроксен • Фенопрофен • Кетопрофен • Пироксикам • Сулиндак 	<ul style="list-style-type: none"> • Индометацин 	<ul style="list-style-type: none"> • Фенилбутазон • Метамизол натрия • Оксифенилбутазон

Ряд НПВП вызывают нарушения гемограммы, которые самостоятельно устраняются спустя 1–2 недели после отмены препарата.

Наиболее тяжелым НЛР со стороны крови является угнетение костномозгового кроветворения, которое часто встречается при использовании производных пиразолона, фенилбутазона, индометацина (Рис. 7). Миелосупрессивное действие метамизола натрия часто проявляется развитием агранулоцитоза (с частотой 1:1700), в связи с чем его применение запрещено более, чем в 40 странах.



Рис. 7. Гематотоксические эффекты НПВП.

Другим тяжелым, но редко встречающимся проявлением гематотоксичности НПВП является лекарственно обусловленная иммунная гемолитическая анемия, которую наиболее часто вызывают индометацин, производные пиразолона и АСК.

БРОНХОСПАЗМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НПВП

Применение НПВП может вызвать бронхиальную обструкцию особенно у лиц, страдающих бронхиальной астмой (Рис. 8). Это обусловлено:

- торможением синтеза ПГ E₂;
- преобладанием образования лейкотриенов (ЛТ C₄, D₄, E₄), вызывающих бронхоспазм.

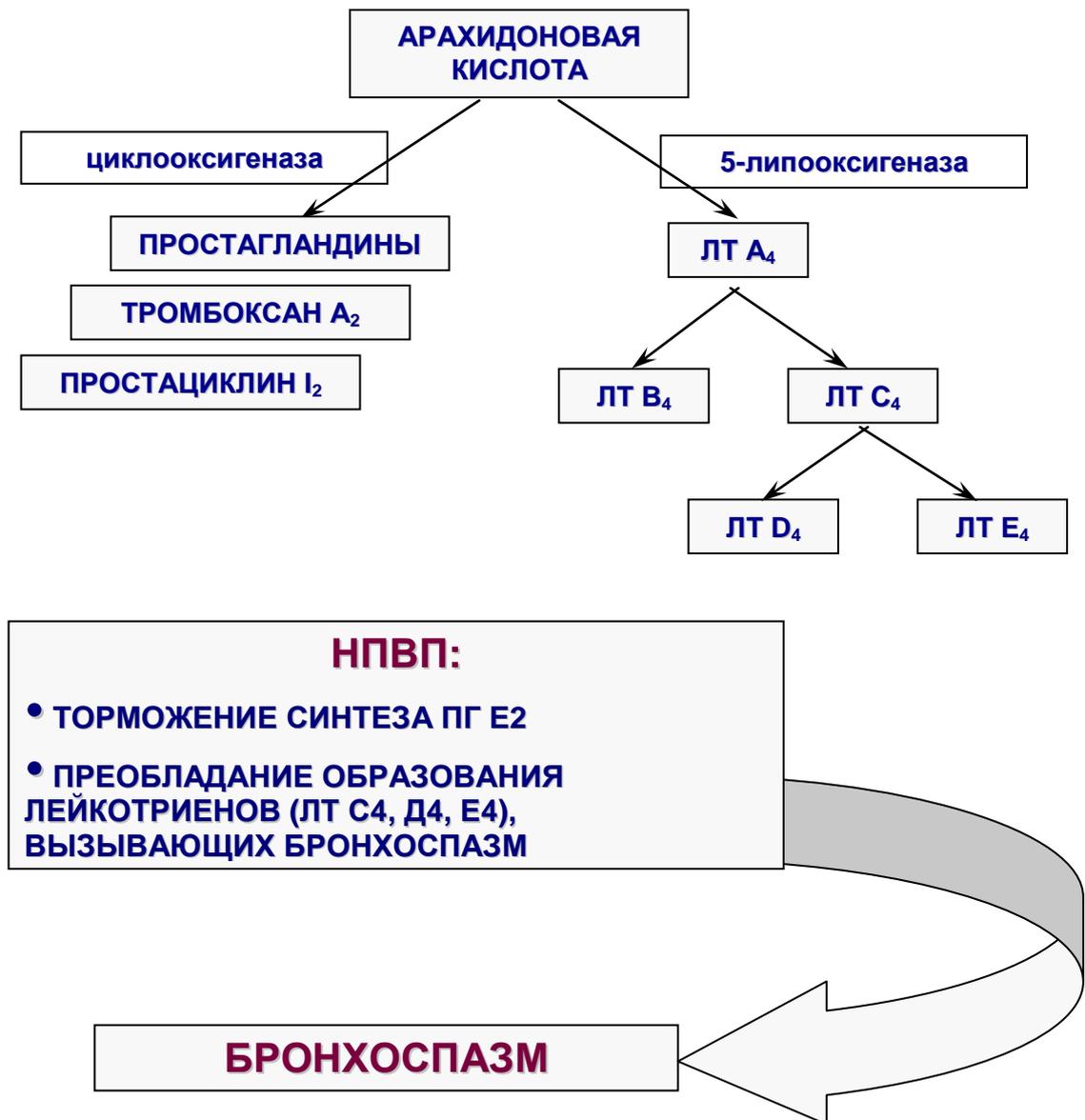


Рис. 8. Механизм бронхоспастического действия НПВП.

В связи с этим необходимо с осторожностью применять НПВП и АСК у пациентов с бронхиальной астмой, с носовыми полипами, рецидивирующим риносинуситом. Препаратами выбора у этой категории пациентов являются преимущественные и селективные ингибиторы ЦОГ-2.

ВЛИЯНИЕ НПВП НА СОСТОЯНИЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

НПВП оказывают неоднозначное влияние на состояние хрящевой ткани и суставы. Большинство НПВП при ревматических поражениях суставов оказывают обезболивающее и противовоспалительное действие, оказывая, в основном, симптоматический эффект. Вместе с тем, НПВП, влияя на симптомы заболевания, существенно улучшают качество жизни этой категории пациентов, оставаясь одной из самых широко применяемых групп препаратов.

Некоторые НПВП (ибупрофен, салицилаты, фенпрофен и др.) при систематическом применении в течение 4–6 месяцев ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез ПГ, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты хондроцитами, пролиферацию хондроцитов и ингибируя ферменты, необходимые для синтеза гликозаминогликанов, которые играют центральную роль в биохимической функции хряща. Ряд НПВП способствуют преждевременной гибели хондроцитов, а также нарушают процессы эндохондральной оссификации.

Однако не все НПВП способствуют прогрессированию остеоартроза. Некоторые из них стимулируют анаболическую функцию хрящевой ткани путем подавления продукции интерлейкина (ИЛ)-1 и экспрессии рецептора этого цитокина, способствуя интенсификации синтеза факторов роста, тормозят катаболизм хряща, нейтрализуют действие металлопротеиназ и снижают интенсивность апоптоза хондроцитов.

НПВП на процессы биосинтеза в хрящевой ткани оказывают действие:

- **I нейтральное:**

- ацетилсалициловая кислота, пироксикам, диклофенак, сулиндак, набуметон, инбупрофен;

- **II угнетающее:**

- индометацин, фенилбутазон, напроксен, нимесулид;

- **III стимулирующее:**

- беноксапрофен, тиапрофеновая кислота (сургам), парацетамол, ацеклофенак.

Применение НПВП может привести к снижению скорости заживления переломов и повреждений скелетных мышц, так как обе изоформы ЦОГ, особенно ЦОГ-2, влияют на процессы регенерации костно-суставного аппарата.

Более благоприятное влияние на хрящевую ткань оказывают преимущественные и селективные ингибиторы ЦОГ-2.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НПВП

При использовании НПВП достаточно часто развиваются реакции гиперчувствительности (табл. 20) от нетяжелых неспецифических кожных высыпаний до угрожающих жизни тяжелых генерализованных НЛР.

При применении АСК могут развиваться:

- аспиринпровоцируемое респираторное заболевание;
- ангионевротический отек ;
- анафилактический шок;
- синдром Рея.

Таблица 20

Реакции гиперчувствительности

Часто	Редко	Крайне редко
<i>Нетяжелые</i>	<i>Нетяжелые</i>	<i>Тяжелые</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Неспецифические кожные высыпания 	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд • Фоточувствительность • Алопеция 	<ul style="list-style-type: none"> • Мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона) • Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) • Эксфолиативный дерматит • Генерализованный экзантематозный пустулез

Прием АСК недопустим у детей в возрасте до 14 лет, особенно на фоне вирусных инфекций (ОРВИ, грипп, ветряная оспа) в связи с высоким риском развития синдрома Рея, летальность при котором составляет более 30%, а у детей в возрасте до 5 лет увеличивается до 50%.

Для пациентов с гиперчувствительностью к АСК и риском развития аспиринопровоцируемого респираторного заболевания (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD) препаратами выбора являются коксибы или парацетамол в дозах от 500 мг/сут до 1000 мг/сут.

В тоже время прием парацетамола может вызвать, особенно у детей, развитие астмы, риноконъюнктивита и экземы.

Применение парацетамола в дозах выше 1000 мг/сут резко возрастает риск развития НЛР, в том числе со стороны бронхов.

В 2013 г. по требованию FDA в инструкции препаратов, содержащих парацетамол, были внесены предостережения об опасности развития тяжелых аллергических реакций (с. Стивенса-Джонсона, с. Лайелла, эксфолиативный дерматит, генерализованный экзантематозный пустулез).

Редким, но тяжелым, осложнением НПВП является асептический менингит. Чаще он развивается у пациентов с коморбидной патологией соединительной ткани и на фоне применения ибупрофена.

При использовании как неселективных НПВП, так и коксибов возможно развитие интерстициального нефрита, сопровождающегося повышением уровня эозинофилов в крови. Предполагают, что в основе его развития лежат иммунные механизмы.

Наиболее часто аллергические реакции наблюдаются при использовании производных пиразолона, пиразолидинов. Особенно следует отметить такие НПВП, как фенклофенак, фепразон, дифлунизал, индометацин, пироксикам, вальдекоксиб. Реже реакции гиперчувствительности встречаются при использовании производных пропионовой к-ты, фенаматов, диклофенака и, особенно – коксибов, которые рассматриваются в качестве препаратов выбора у пациентов с гиперчувствительностью к неселективным НПВП.

ДРУГИЕ НЛР ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НПВП

Психические и неврологические расстройства и др.:

- головная боль, головокружение;
- деперсонализация;
- депрессия, сонливость;
- психические расстройства;
- галлюцинации, спутанность сознания;
- ототоксичность.

Индометацин:

- галлюцинации;
- спутанность сознания;
- головные боли;
- отложение в сетчатке;
- кератопатии, ретинопатии;
- развитие острой почечной недостаточности.

Ибупрофен:

- неврит зрительного нерва, диплопия, катаракта;
- галлюцинации, аномальные сновидения;
- псевдоопухоль мозжечка;
- парестезии;
- асептический менингит;
- токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек,

с-м красной волчанки, васкулит Шенлейна-Геноха;

- фотосенсибилизация;
- алопеция;
- гинекомастия, ↓↓ уровня тестостерона;
- гипогликемия, ацидоз;
- папиллярный некроз.

Пиразолон, оксикамы:

- токсикодермия;
- пемфигус;
- обострение псориаза;
- агранулоцитоз;
- бесплодие у женщин.

Коксибы:

- тромбозы;
- аллергия на сульфаниламиды.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НПВП ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

НПВП достаточно широко применяются и в период беременности и лактации. При этом часто НПВП используются беременными женщинами самостоятельно, без назначения врача, что ведет к неоправданному риску в отношении здоровья плода и самой женщины.

В течение беременности выделяют 4 критических периода, во время которых эмбрион и плод наиболее чувствительны к воздействию лекарственных средств.

I. 2 неделя беременности — повышенный обмен веществ эмбриона, риск тератогенного воздействия и внутриутробной гибели под влиянием ЛС очень высок.

II. 3–8 неделя беременности — период органогенеза, высокий риск формирования пороков развития внутренних органов и внутриутробной гибели под влиянием ЛС.

III. 18–22 неделя беременности — период наиболее значительных изменений в периферической нервной системе, гемопоэзе, функциях эндокринных желёз и биоэлектрической активности головного мозга.

IV. Непосредственно перед родами.

Развитие НЛР при применении беременными ЛП можно объяснить физиологическими особенностями организма женщины, которые наблюдаются в этот период:

- **гипоальбуминемия** приводит к повышению свободной фракции препарата в крови;
- **увеличение общего количества жидкости** в организме — изменение концентрации и распределения ЛП;
- **увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации** — уменьшение периода полувыведения отдельных препаратов;
- **изменение уровня стероидных гормонов** — изменение активности печеночных ферментов, что ведет к изменению метаболизма ЛП:
 - угнетение ферментативной активности в печени (в середине беременности) вследствие высокого уровня прогестерона и его метаболитов;
 - активация микросомальных ферментов печени (последний триместр беременности, период токсикоза) вследствие повышенного уровня кортизола и его метаболитов;
- **ослабление перистальтики желудка** и уменьшение его объема — изменение времени всасывания препаратов и уменьшение максимальных концентраций препарата в крови;
- **давление увеличенной матки на вены** малого таза и нижнюю полую вену — замедление оттока крови из прямой кишки, что может сказаться на всасывании ЛП при их ректальном введении;
- **увеличение толщины подкожно-жировой клетчатки** — снижение абсорбции ЛП при их подкожном введении;
- **изменения со стороны сердечно-сосудистой системы** — увеличение объема циркулирующей крови за счет возрастания эритроцитарной массы и объема плазмы, увеличение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, снижение сосудистого сопротивления вследствие расширения артериол под действием прогестерона.

На основании рекомендаций, разработанных FDA (США), выделяют следующие категории лекарственных средств в зависимости от их тератогенного воздействия:

- **категория А** — препараты безвредны для плода в течение всей беременности;
- **категория В** — в клинических и экспериментальных исследованиях на животных тератогенного действия не выявлено;
- **категория С** — на животных выявлено тератогенное и эмбриотоксическое действие, контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, либо действие препарата не изучено;
- **категория D** — применение лекарственного препарата несет определенные риски для плода, но польза превосходит возможное побочное действие ЛП;
- **категория Х** — доказано тератогенное действие, риск применения данных препаратов превышает любую возможную пользу, прием данных препаратов противопоказан до и в период беременности.

В соответствии с последними исследованиями были разработаны рекомендации по применению НПВП беременными женщинами.

- начинать прием ЛП следует под строгим контролем лечащего врача;
- назначать препарат следует по строгим показаниям, когда потенциальная польза превышает риск. Следует учитывать риски развития плода при самом заболевании (стрессовые ситуации, боль и т.д.);
- использовать только ЛП, прошедшие исследования и проверенные многолетней практикой. Применение новых ЛП несет определенные риски. Среди НПВП к таким препаратам относятся селективные ЦОГ-2 ингибиторы, влияние которых на организм беременной женщины и плод изучено недостаточно;

- следует придерживаться монотерапии и ограничить прием комбинированных препаратов;
- ЛП следует использовать в минимально эффективных дозах и максимально короткими курсами.

НПВП не рекомендуются женщинам в период зачатия и на ранних сроках беременности, так как могут нарушать имплантацию оплодотворенной яйцеклетки в полости матки и повышают риск ранних спонтанных абортов, что обусловлено угнетением синтеза ПГ.

НПВП пролонгируют беременность и замедляют родовую деятельность вследствие угнетения образования простагландинов E, F_{2α}, регулирующих сокращения матки и играющих важную роль в начале развития родовой деятельности. Это же является причиной усиления кровопотери, развития анемии, снижения объема амниотической жидкости, кровотечения у плода.

Применение НПВП в 3 триместре беременности (после 28–30 недели) способствует преждевременному закрытию артериального протока в сердце плода и развитию легочной гипертензии плода/новорожденного. Этот эффект связан с подавлением синтеза простагландинов, что приводит к сокращению гладкой мускулатуры, и соответственно прекращению его функционирования.

НПВП, подавляя синтез почечных ПГ, оказывают нефротоксическое действие, в связи с чем могут наблюдаться олигогидроамнион у беременных и почечная недостаточность у новорожденных.

Применение НПВП также связано с риском развития «спонтанной» перфорации подвздошной кишки и некротизирующего энтероколита.

По данным многочисленных исследований наиболее безопасным обезболивающим и жаропонижающим препаратом на всех сроках беременности является парацетамол. Во избежание развития НЛР использовать препарат следует лишь по строгим показаниям и в минимально эффективных дозах.

Однако следует отметить, что парацетамол хорошо проникает через плаценту и метаболизируется в печени плода. При его передозировке вследствие активации ферментов метаболизма в печени плода возможно образование токсических метаболитов и поражение ими печени и почек плода. При наличии факторов риска развития гепатотоксического действия у матери (жировая дистрофия печени, хронический гепатит и др.) парацетамол следует заменить на другой НПВП, предпочтение в данном случае отдается ибупрофену. В ряде исследований показано, что длительный (более 3-х недель) прием парацетамола во время беременности в 2 раза повышает риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей. В тоже время установлено, что кратковременная терапия беременных женщин с применением парацетамола не только не несет рисков для потомства, но даже снижает вероятность поведенческих расстройств у их детей.

По данным ряда авторов, возможен прием **АСК в низких дозах** (до 150 мг/сут) на протяжении почти всей беременности при отмене за 6–8 недель до родов (не рекомендуют в 3 триместре из-за возможного развития кровотечений, кровоизлияний, в т.ч. у плода, пролонгации беременности, удлинением периода родов).

Низкие дозы АСК могут быть использованы при беременности для профилактики преэклампсии, системных заболеваний соединительной ткани, антифосфолипидном синдроме. Следует отметить, что АСК в низких дозах не повышает риска потери беременности, развития кровотечений у матери и новорожденного, перинатальной смертности, задержки внутриутробного развития.

При использовании высоких доз АСК повышается риск развития внутримозговых кровоизлияний у плода, снижение веса при рождении, развитие ацидоза и интоксикации у ребенка, повышение риска перинатальной смертности.

В ряде исследований выявлена связь между развитием крипторхизма у родившихся мальчиков и приемом **парацетамола, АСК и ибупрофена**. Экспериментально было показано, что эти препараты способны влиять на эндокринную систему. Установлено, что АСК у людей блокирует андрогенный ответ на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Учитывая, что стимулированная ХГЧ продукция андрогенов играет ключевую роль для нормального опускания яичек, воздействие НПВП в уязвимый период беременности может нарушить этот процесс с формированием крипторхизма.

Следует отметить, что **индометацин** во II половине беременности хорошо проникает через плаценту и концентрация в крови плода эквивалентна таковой в крови матери. Более того, это может привести к преждевременному закрытию артериального протока и развитию легочной гипертензии у плода / новорожденного. С другой стороны, этот эффект индометацина используется в неонатологии для закрытия функционирующего артериального протока у новорожденных.

При применении парацетамола преждевременное закрытие Боталлова протока не отмечалось, вероятно вследствие слабого угнетения ЦОГ.

Известно, что НПВП пролонгируют беременность, в связи с чем их нередко используют в акушерстве для предупреждения преждевременных родов. Вместе с тем, применение индометацина в качестве токолитика сопряжено с риском развития перивентрикулярной лейкомаляции и некротизирующего энтероколита у новорожденного. В связи с ярко выраженным противовоспалительным эффектом индометацин может маскировать вялотекущий инфекционно-воспалительный процесс, в том числе скрыто протекающий хориоамнионит. Также использование индометацина на поздних сроках беременности может приводить к нарушению функции почек у новорожденного.

По мнению большинства экспертов, учитывая тяжесть возможных НЛР у беременных, плода и новорожденных, **метамизол натрия** использовать не следует.

При применении НПВП в период беременности наиболее часто встречаются ряд НЛР (Табл. 21).

НЛР при применении НПВП в период беременности

Все НПВП	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки • риск ранних спонтанных абортов • пролонгация беременности • преждевременное закрытие артериального протока • развитие легочной гипертензии у новорожденного • нефротоксичность • развитие олигогидроамниона • почечная недостаточность у новорожденных
АСК	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития гастрошизиса (эвентрация органов брюшной полости сквозь дефект передней брюшной стенки) • ↑↑ риск развития внутричерепных кровоизлияний у плода • ↑↑ риск пороков развития (расщелина верхнего неба у плода)
Парацетамол	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития астмы у детей
Индометацин	<ul style="list-style-type: none"> • перивентрикулярная лейкомаляция • некротизирующий энтероколит
Ибупрофен	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития гастрошизиса • ↑↑ риск развития дефектов сердца (межпредсердной и межжелудочковой перегородок)
Напроксен	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития дефектов сердца (межпредсердной и межжелудочковой перегородки) • ↑↑ риск развития орофациальных расщелин • нефротоксичность (почечная тубулярная дисгенезия у плода)
Кетопрофен	<ul style="list-style-type: none"> • нефротоксичность • ↑↑ риск развития почечной недостаточности у новорожденного
Кеторолак	<ul style="list-style-type: none"> • не дает врожденных аномалий • ↑↑ риск атонии матки • ↑↑ риск кровотечения во время родов и в послеродовом периоде
Диклофенак	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития пороков сердца • ↑↑ риск развития брадикардии у плода
Метамизол натрия	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития дефекта диафрагмы • ↑↑ риск развития сосудистых аномалий • ↑↑ риск развития опухоли Вильямса у детей • ↑↑ риск развития острой лейкемии у детей

При использовании в период беременности селективных ЦОГ-2 ингибиторов возможно развитие аналогичных нарушений. Следует отметить, что влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 изучено недостаточно, в связи с чем следует воздержаться от их применения в период беременности.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НПВП У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Пациенты пожилого возраста — наиболее широкая группа больных, которые вынуждены часто и длительно применять НПВП. Лицам пожилого возраста НПВП назначаются, примерно, в 4 раза чаще, чем молодым.

Однако даже кратковременный прием НПВП в небольших дозах (в том числе низких доз АСК) может приводить к развитию НЛР, которые в целом встречаются, примерно, в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни, особенно в пожилом и старческом возрасте. В ряде исследований показано, что в возрасте 65 лет и старше возникновение НЛР в 3 раза выше, чем у молодых пациентов, а в возрасте 70–79 лет — в 7 раз выше.

В связи с этим проблема безопасного применения НПВП у пожилых пациентов заслуживает особого внимания.

Высокий риск развития НЛР при приеме НПВП у лиц пожилого и старческого возраста обусловлен рядом физиологических особенностей организма в этот период жизни:

- ***снижение функции почек***, обусловленное снижением скорости почечного кровотока, замедлением канальцевой секреции, снижением массы почек и числа функционирующих клубочков — обуславливает повышение концентрации ЛП в крови;
- ***снижение функции печени***, обусловленное дистрофией и атрофией паренхиматозной ткани, снижением активности ферментативных систем, в том числе микросомальных ферментов печени — приводит к нарушению процессов биотрансформации и элиминации ЛП;

- **снижение функции ЖКТ**, обусловленное атрофическими процессами в слизистых, снижение секреции пищеварительных желез, изменения жевательного аппарата, гипокинезия желудка и кишечника, изменения микрофлоры — приводит к нарушению процессов всасывания и следовательно биодоступности ЛП;
- **гипоальбуминемия** — обуславливает повышение свободной фракции ЛП в крови, что повышает риск токсичности ЛП;
- **снижение сократительной способности миокарда**, изменение гемодинамики — приводит к нарушению процессов распределения ЛП;
- **изменения функционального состояния мишеней действия ЛП** (рецепторов, ферментов и т.д.) — обуславливают снижение, либо даже извращение, фармакологических эффектов ЛП;
- **возрастные изменения головного мозга** — приводят к усилению эффекта стандартных доз ЛП с центральным механизмом действия;
- **снижение массы мышечной ткани, уменьшение содержания воды** — приводит к уменьшению объема распределения, увеличению концентрации водорастворимых медикаментов с повышением риска развития токсических эффектов ЛП;
- **увеличение массы жировой ткани** — обуславливает увеличение объема распределения жирорастворимых препаратов, периода их полувыведения и длительности действия ЛП.

В связи с перечисленными физиологическими особенностями организма в пожилом и старческом возрасте значительно чаще встречаются гастротоксичность, нефро-, кардио- и гепатотоксичность НПВП. Увеличение проницаемости ГЭБ наряду с изменением экспрессии и функциональной активности рецепторов в ЦНС, несостоятельность ряда нейромедиаторных систем головного мозга у пациентов пожилого возраста обуславливают высокий риск развития побочных эффектов НПВП со стороны ЦНС, среди которых наиболее часто встречается спутанность сознания, головная боль, головокружение, депрессия.

Наиболее высокий риск развития ЖКТ-кровотечений при приеме НПВП наблюдается у пациентов:

- в возрасте старше 75 лет;
- применяющих глюкокортикоиды, антикоагулянты, антиагреганты.

У этой категории пациентов необходимо одновременно с НПВП применять ингибиторы протонной помпы или мизопростол, что существенно снижает риск развития серьезных НЛР со стороны ЖКТ.

Для снижения риска развития НЛР при приеме НПВП у пожилых пациентов следует соблюдать следующие рекомендации:

1) подбор дозы НПВП должен быть индивидуальным, начиная с минимально эффективной дозы, стандартные дозы ЛП следует уменьшать в 1,5–2 раза;

2) следует использовать максимально короткие курсы лечения;

3) предпочтение следует отдавать таблетированным формам ЛП;

4) необходимо учитывать совместимость НПВП с другими ЛП, которые получают пациенты для лечения коморбидной патологии;

5) проводить тщательный мониторинг эффективности и совместимости ЛП, а также контроль приема ЛП пациентом.

НПВП различаются по токсичности при применении у пациентов пожилого и старческого возраста (Табл. 22).

В связи с этим не следует использовать наиболее токсичные НПВП (фенилбутазон, индометацин, кеторолак) у этой категории пациентов.

Наиболее безопасным НПВП с выраженным обезболивающим эффектом у пожилых пациентов по данным большинства авторов является парацетамол (в дозах до 2 г/сут). При использовании парацетамола в дозах более 2–3 г/сут повышается риск гепатотоксичности.

**Особенности отдельных НПВП у пациентов
пожилого и старческого возраста**

НПВП, имеющие кислотную основу	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ
Салицилаты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ действие пенициллина, сульфаниламидов, фенилбутазона (из-за вытеснения ЛП из связи с белками плазмы крови) • ↓↓ активность пробенецида, индометацина, фенилбутазона, спиронолактона
Фенилбутазон	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития гематотоксичности
Индометацин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития нейротоксичности (спутанность сознания, головокружение) • ↑↑ риск развития нефротоксичности
Кеторолак	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ период полувыведения до 7 часов • ↑↑ риск развития ЖКТ-кровотечений

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Проблемы взаимодействия ЛП приобретают все большее значение в связи с рядом причин.

Во-первых, сочетанное применение ЛП может привести не только к снижению или усилению основных фармакологических эффектов, но и к усилению известных НЛР либо даже появлению новых, часто опасных нежелательных эффектов.

Во-вторых, необоснованная полипрагмазия является фактором высокого риска развития тяжелых НЛР наряду со снижением комплаенса (приверженности пациента к лечению), результатом чего является снижение эффективности проводимой терапии. Известно, что одновременное использование 1–5 ЛП приводит к развитию НЛР у 4% пациентов (8–10 ЛП — у 54%).

В-третьих, увеличение числа пациентов пожилого возраста, имеющих несколько интеркуррентных заболеваний, влечет за собой вынужденную необходимость одновременного приема нескольких ЛП.

Наконец, бесконтрольный самостоятельный прием пациентами различных ЛП является важным фактором повышения риска развития серьезных НЛР.

На результат взаимодействия ЛП влияет также возраст пациента, наличие коморбидной патологии, что может изменить фармакокинетику и фармакодинамику ЛП (почечная или печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, заболевания щитовидной железы и т.д.), использование ЛП с небольшой шириной терапевтического действия.

Факторы риска осложнений политерапии.

1. Со стороны ЛП:

- большие дозы ЛП или быстрый темп их увеличения;
- средства агрессивной терапии: интенсивная терапия, глюкокортикостероиды, антибиотики, цитотоксические ЛП, иммунодепрессанты.

2. Со стороны пациента:

- детский или старческий возраст;
- нарушение функции выделительных органов (почечная, печеночная недостаточность и др.);
- наличие сопутствующих заболеваний.

В Швеции была разработана классификация лекарственного взаимодействия по клинической значимости, которая включает 4 типа взаимодействий (Табл. 23).

Таблица 23

Классификация взаимодействия ЛП

Класс	Описание	Пример	Действия
А	Взаимодействие не описано	-	Корректировка фармакотерапии не требуется
В	Незначимое взаимодействие	Ранитидин + Фенобарбитал	
С	Изменение эффекта Терапии	Варфарин + Фенобарбитал	Корректировка дозы + мониторинг
Д	Неэффективность терапии Риск тяжелых НЛР	Пропранолол + Верапамил (полная AV-блокада, ↓↓ СВ)	Применение недопустимо

Лекарственные взаимодействия подразделяются на фармацевтические и фармакологические. К первым относятся физические и химические взаимодействия. Они должны учитываться при изготовлении ЛП и их актуальность для практических врачей со временем уменьшается, т.к. большинство ЛП в настоящее время производится на заводах и фабриках, а не в аптеках. Врач обязан знать эти взаимодействия в первую очередь при назначении так называемых коктейлей для внутривенного введения.

Фармакологические взаимодействия наиболее значимы. Они подразделяются на фармакокинетические (что происходит с лекарством в организме пациента) и фармакодинамические (что происходит в организме пациента при действии ЛП) (Рис. 9).

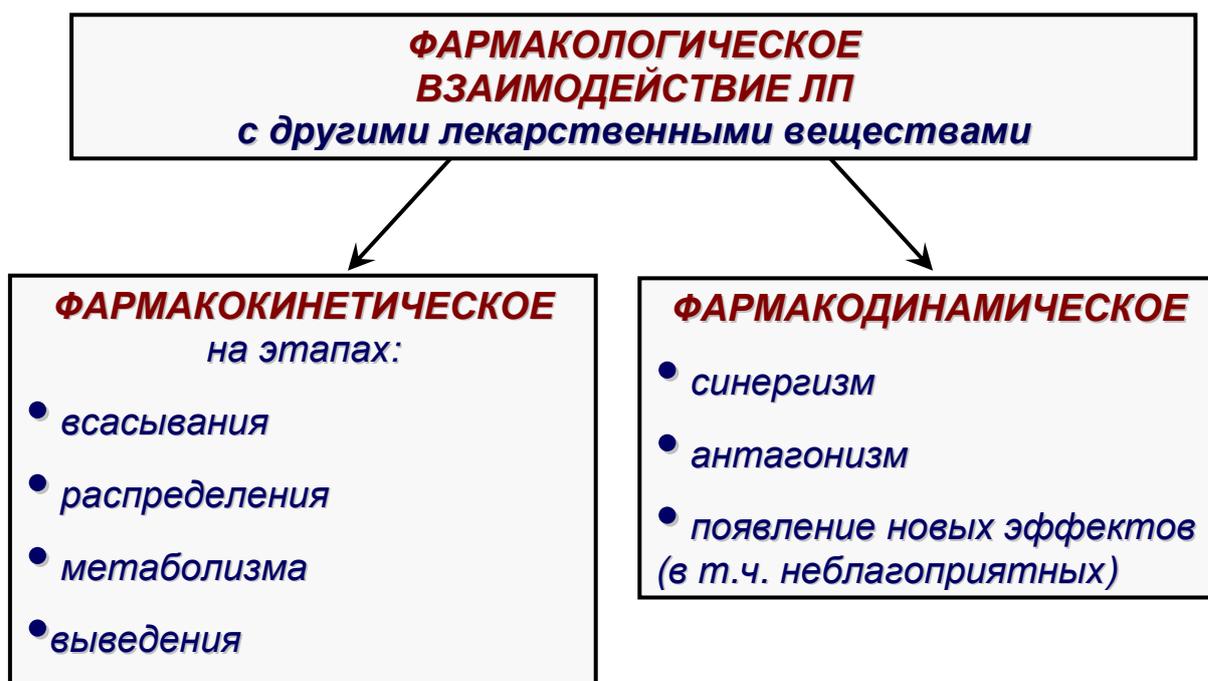


Рис. 9. Виды фармакологического взаимодействия лекарственных препаратов.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакокинетические взаимодействия могут происходить на всех этапах пребывания ЛП в организме человека: при всасывании, распределении, метаболизме и выведении.

При всасывании в ЖКТ имеют значение:

- скорость всасывания;
- полнота всасывания.

Взаимодействия при всасывании происходят либо за счет физических и химических реакций, либо за счет изменений со стороны желудочно-кишечного тракта. При этом существенную роль играют скорость пассажа химуса и изменения кислотно-щелочного баланса, влияющие на степень ионизации многих лекарственных средств.

Всасывание ЛП в ЖКТ меняется под влиянием других ЛП, если они:

- взаимодействуют с ним химически;
- изменяют кислотность ЖКТ;

- изменяют скорость прохождения ЛП по ЖКТ;
- конкурируют за транспортные системы тонкого кишечника;
- изменяют флору ЖКТ.

Химическое взаимодействие: образование нерастворимых комплексов тетрациклинов с ионами Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} и т.д.

Пример несовместимости:

Тетрациклины и препараты железа, соли кальция, алюминий- и магний-содержащие антацидные препараты

Изменение кислотности желудочного сока: изменение ионизации молекул ЛП, которые являются слабыми кислотами или основаниями. В результате изменяется всасывание и биодоступность ЛП (Табл. 24).

Таблица 24

Взаимодействие ЛП, влияющих на кислотность желудочного сока

Препарат I	Препарат II	Результат взаимодействия
Антациды Ингибиторы протонного насоса H ₂ -гистаминоблокаторы	Слабые кислоты	↓↓ всасывания препаратов II
	Слабые основания	↑↑ всасывания препаратов II
Адсорбенты	Тетрациклины ФХ Сердечные гликозиды Кетоконазол	↓↓ всасывания препаратов II
Антациды	Дигоксин И-АПФ Дипиридамол Макролиды Тетрациклины ФХ, хинолоны Рифампицин Итраконазол Кетоконазол НПВП АКНД Ингибиторы протонного насоса	↓↓ всасывания препаратов II

Интервал между приемом ЛП, влияющих на кислотность желудочного сока должен быть не менее 2 часов.

Влияние ЛП на моторику ЖКТ. Основная часть ЛП всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника, поэтому от скорости эвакуации содержимого желудка зависит время наступления эффекта и его интенсивность:

- ↑↑ перистальтики ЖКТ (АХЭ, слабительные) — ↓↓ всасывания ЛП;
- ↓↓ перистальтики ЖКТ (спазмолитики, холинолитики, опиаты и др.) — ↑↑ всасывания и биодоступности ЛП

Пример несовместимости:

М-холиноблокаторы и наркотические анальгетики ↓↓ эвакуацию и ↑↑ степень всасывания (токсичность) СГ и НПВП.

Влияние ЛП на мембранные транспортные системы ЖКТ:

- изменение активности ферментов и состояния мембран эпителия кишечника;
- конкуренция за односторонние насыщаемые транспортеры, осуществляющие перенос ЛП из кишечника в кровь.

Примеры:

Аминогликозиды, полимиксины, тетрациклины — ↓↓ резорбцию железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты.

Аминогликозиды в 3 раза ↓↓ уровень дигоксина в крови.

Фенитоин — ↓↓ всасывание фолиевой кислоты с развитием мегалобластической анемии.

Изменение флоры ЖКТ (применение АБ) ведет к изменению фармакологических эффектов другого ЛП.

Пример:

↓↓ синтеза витамина К ведет к ↑↑ эффекта АКНД (↑↑ риск кровотечений).

При парентеральном введении: сосудосуживающие ЛП ↓↓ всасывание местных анестетиков.

На скорость и степень распределения ЛП влияют:

- интенсивность кровотока;
- растворимость в липидах;
- степень связывания с белками плазмы.

Быстро ЛП попадают в сердце, печень, почки, медленно — в мышцы, слизистые оболочки, кожу, жировую ткань.

Липофильные ЛП могут накапливаться в жировой ткани и легко проникают ч/з ГЭБ.

Несовместимость ЛП на этапе связи с белками

Вытеснение одного ЛП из связи с белками крови другим ведет к ↑↑ его активной фракции, ↑↑ терапевтической эффективности и токсичности ЛП (Табл. 25).

Таблица 25

Взаимодействие ЛП на этапе распределения

ЛП I	ЛП II	Результат
<ul style="list-style-type: none"> • Салицилаты • Фенилбутазон • Оксифенилбутазон • Индометацин • Клофибрат 	<ul style="list-style-type: none"> • Варфарин • Фенитоин 	<ul style="list-style-type: none"> • вытеснение препаратов II из связи с белками крови • ↑↑ их свободной фракции
<ul style="list-style-type: none"> • Хинидин 	<ul style="list-style-type: none"> • Дигоксин 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ % дигоксина в крови
<ul style="list-style-type: none"> • Кофеин • Эуфиллин 	<ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ проницаемости ГЭБ для ЛП II
<ul style="list-style-type: none"> • Пробенецид 	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксициллин 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ проницаемости ГЭБ для ЛП II

Терапевтически значимое вытеснение ЛП из их связи с белками крови наблюдается при одновременном назначении с:

- антикоагулянтами;
- пенициллинами;

- пероральными сахароснижающими средствами;
- дигитоксином;
- метотрексатом.

Вытесняются большинством НПВП:

- *метотрексат* (особенно салицилатами, которые также угнетают его секрецию в проксимальных канальцах почек);
- *прямые* (включая малые дозы гепарина) и *непрямые антикоагулянты* (особенно при парентеральном введении диклофенака и кеторолака);
- *хинолоны* (включая ФХ) и *аминогликозиды* (включая III поколение — амикацин);
- *сульфаниламиды* (включая пероральные противодиабетические средства);
- *противоэпилептические средства* (особенно фенитоин).

На результат взаимодействия ЛП влияет конкуренция за связывание с транспортными системами крови (Табл. 26).

Таблица 26

Взаимодействия ЛП, связанные с конкуренцией за места связывания транспортных систем крови

Связанное ЛП	Вытесняющее ЛП	Результат взаимодействия
• Толбутамид	• Салицилаты • Фенилбутазон	• Гипогликемия
• Метотрексат	• Салицилаты • СА	• Агранулоцитоз
• Тиопентал натрия	• СА	• Пролонгация наркоза
• Варфарин	• Салицилаты • Клофибрат • Трихлорацетиловая к-та	• Геморрагии

Большое количество клинически значимых лекарственных взаимодействий происходит на этапе биотрансформации, которая, в основном, осуществляется в печени микросомальными ферментами (система цитохро-

ма Р-450). Результатом биотрансформации является инактивация ЛП и его выведение из организма либо повышение фармакологической активности ЛП. Лекарственные средства, влияющие на активность микросомальных ферментов печени, способны изменять скорость метаболизма других ЛП. Индукторы и ингибиторы ферментов монооксигеназной системы печени могут изменять метаболизм любого другого препарата, инактивируемого в печени, который метаболизируется той же монооксигеназой (Рис. 10).

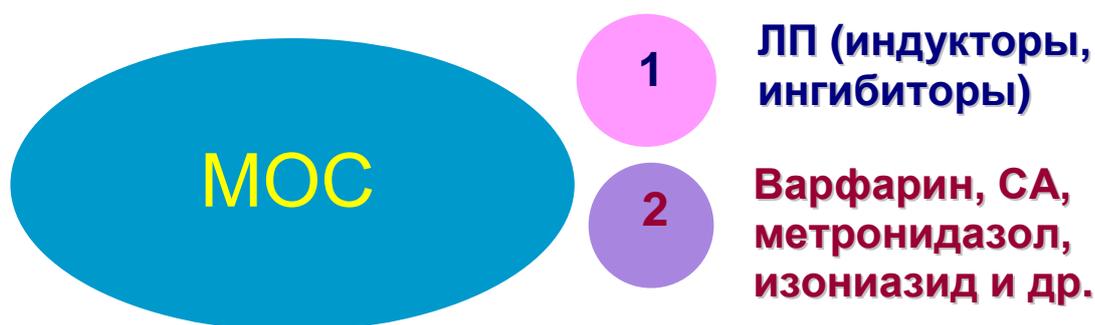


Рис. 10 Изменение скорости метаболизма ЛП под влиянием индукторов или ингибиторов МОС.

Индукция микросомальных ферментов ведет к снижению периода полувыведения ($T/2$) ЛП, возможно $\downarrow\downarrow$ активности ЛП (фенобарбитал, рифампицин, фенитоин $\downarrow\downarrow$ активность других ЛП).

Если $T/2$ $\downarrow\downarrow$ (индукция ферментов), то необходимо $\uparrow\uparrow$ дозы ЛП или $\downarrow\downarrow$ интервала между его приемами для поддержания терапевтической концентрации в плазме крови.

К индукторам печеночного метаболизма относят барбитураты, карбамазепин, фенитоин, хлордиазепоксид, хлорпромазин, трифтазин, рифампицин, хлоралгидрат, мепробамат, дифенгидрамин, фенилбутазон, кодеин, ментол, кофе, алкоголь, пищевые добавки.

Если ЛП-индуктор МОС применяется совместно с ЛП, который является пролекарством, то в этом случае ускоряется образование активной формы ЛП.

Ингибция микросомальных ферментов ведет к увеличению периода полувыведения ЛП, возможно ↑↑ токсичности ЛП (макролиды, верапамил, циметидин, флуконазол ↑↑ концентрации в крови других ЛП).

Если $T/2$ ↑↑ (ингибирование ферментов), то необходимо ↓↓ дозы ЛП или ↑↑ интервала между его приемами для поддержания терапевтической концентрации в плазме крови.

Различные ЛП метаболизируются на разных изоформах цитохрома Р-450, и могут выступать при этом индукторами либо ингибиторами этих ферментов, что ведет к изменению скорости метаболизма других ЛП, применяемых совместно (Табл. 27, 28).

Таблица 27

Изоферменты цитохрома Р-450

Изо-форма	Вклад в метаболизм	Индукторы	Ингибиторы
1A1	2,5	Полициклические углеводороды	
1A2	8,2	Полициклические углеводороды, барбитураты, дифенин, рифампицин	Амитриптилин, верапамил, тиклопидин, макролиды, фторхинолоны, нитрофураны, эстрогены
2B6	3,4	Барбитураты, гексамидин, дифенин	Орфенандрин
2C9	15,8	Дифенин Рифампицин	НПВС, амиодарон, изониазид, флуконазол, СА, флувастатин, СИОЗС, зафирлукаст, эстрогены
2C18	?	-	Циметидин
2C19	8,3	Барбитураты, гексамидин, дифенин, рифампицин	Имипрамин, флувоксамин, флюоксетин, омепразол, этиловый спирт
2D6	18,8	Дексаметазон Рифампицин	Амиодарон, галоперидол, имипрамин, СИОЗС, хинидин, циметидин, ранитидин, пропранолол
2E1	4,1	Этиловый спирт, пирразол, пиридин	Тетурам, ритонавир
3A4	34,1	Фенобарбитал Рифампицин ГКС Карбамазепин Зверобой	Антидепрессанты, бензодиазепины, амиодарон, верапамил, дилтиазем, макролиды, хлорамфеникол, азолы (противогрибковые ср-ва), грейпфрутовый сок

Индукция ферментов развивается длительно (7–10 дн приема ЛП-индуктора) и не наблюдается при его 1-кратном приеме. Концентрация ЛП-индуктора в плазме крови не имеет значения.

Ингибирование ферментов зависит от концентрации ЛП-ингибитора, а не от длительности его приема. Даже 1-кратный прием ЛП-ингибитора в высокой дозе может привести к ингибированию ферментов МОС.

Таблица 28

**Взаимодействия ЛП, связанные с изменением активности
печеночного метаболизма**

ЛП	ЛП, ↑↑ активность МОС	Результат взаимодействия
• Варфарин	• Барбитураты	• ↓↓ антикоагулянтной активности
• Преднизолон	• Барбитураты	• ↓↓ уровня ГК
• Хинидин	• Барбитураты	• ↓↓ уровня хинидина
• Оральные контрацептивы	• Рифампицин и др. индукторы	• Наступление беременности

Выведение ЛП

Выведение ЛП и их метаболитов может осуществляться как через ЖКТ, так и через почки. Лекарственное взаимодействие на этапе почечной экскреции может происходить на уровне:

- клубочковой фильтрации;
- канальцевой секреции;
- канальцевой реабсорбции.

Пример:

Фуросемид ↓↓ клубочковую фильтрацию и канальцевую секрецию аминогликозидов, что ↑↑ концентрацию аминогликозидов в сыворотке крови и ↑↑ риск развития нефро-, нейро- и ототоксичности аминогликозидов.

На выведение ЛП с мочой влияют:

- изменение рН мочи;
- конкуренция за пути активного транспорта;
- почечный клиренс ряда ЛП зависит от рН мочи (Табл. 29).

Таблица 29

**ЛП, почечный клиренс которых
увеличивается при изменении рН мочи**

При ↓↓ рН	При ↑↑ рН
• Имипрамин	• Ацетазоламид
• Кодеин	• Барбитураты
• Морфин	• Салицилаты
• Новокаин	• Фенилбутазон
• Хлорохин	• СА
• Циклофосфамид	• Нитрофураны

Конкуренция за пути активного транспорта может выражено изменить выведение ЛП или его метаболитов из организма пациента (Табл. 30).

Таблица 30

**Взаимодействия ЛП, связанные с конкуренцией
за пути активного транспорта**

ЛП	Конкурирующее ЛП	Результат взаимодействия
• Бета-лактамы АБ	• Фуросемид	• ↑↑ концентрации бета-лактамов АБ, • ↑↑ их T/2
• Пенициллин	• Пробенецид	• ↑↑ концентрации пенициллина в плазме крови
• Салицилаты	• Пробенецид	• Салициловая интоксикация
• Индометацин	• Пробенецид	• Индометациновая интоксикация
• Литий	• Тиазидные диуретики	• Интоксикация литием
• Дигоксин	• Спиринолактон	• ↑↑ концентрации дигоксина в плазме крови

На этапе элиминации большинство НПВП (особенно индометацин) за счет угнетения ЦОГ-1-зависимого синтеза почечных ПП снижают:

- скорость клубочковой фильтрации;
- скорость образования мочи;
- клиренс свободной воды;
- экскрецию электролитов

и, соответственно, нарушают элиминацию ЛП, выделяющихся преимущественно через почки.

НПВП снижают элиминацию:

- метотрексата;
- б-лактамов (пенициллины, цефалоспорины);
- сердечных гликозидов (дигоксина), особенно индометацин;
- аминогликозидов (особенно индометацин у недоношенных детей);
- фуросемида, гидрохлортиазида, препаратов лития и баклофена.

ЛП с плохой элиминацией и, соответственно, с длительным T/2 (мелоксикам, аминогликозиды), кумулируют, особенно у пациентов с заболеваниями почек.

Взаимодействие лекарственных препаратов с пищей

Пища может существенно изменять активность ЛП. Взаимодействие ЛП с пищей может наблюдаться на этапах всасывания, распределения и метаболизма ЛС. При этом возможно снижение эффективности лекарственной терапии и повышение вероятности развития НЛР (Табл. 31). Если взаимодействие наблюдается на этапе всасывания, надо принимать ЛС за 30 мин до еды или ч/з 2 часа после еды

На уровне всасывания в ЖКТ (изменение биодоступности) влияние пищи может быть связано с:

- образованием комплексов с ЛС, изменением рН желудка/ 12 п.к.;
- перераспределением ЛС между химусом и просветом ЖКТ;
- конкуренцией за одинаковые транспортные системы из просвета кишечника в кровь.

Влияние пищи на всасывание ЛП

Замедление	Снижение	Повышение
Изосорбида динитрат	Парацетамол	Пропранолол
Дигоксин	И-АПФ	Метопролол
Фуросемид	Амоксициллин	Лабетолол
Буметанид	Тетрациклин	Спиронолактон
Фенобарбитал	Макролиды	Гидрохлоротиазид
АСК	ФХ	Фенитоин
Цефалоспорины	Фамотидин	Карбамазепин
СА		Кетоконазол
Нитрофураны		Итраконазол
		Гризеофульвин

Влияние пищи на активность ферментов, участвующих в метаболизме ЛП.

Сочетанное применение ЛП–ингибиторов MAO с продуктами, содержащими тирамин, может привести к значимому повышению артериального давления.

Продукты, богатые тирамином: авокадо, бананы, бобы, изюм, йогурт, вина (красные), пиво, кофе, шоколад, соя, лосось, печень (говяжья, куриная), обработанное мясо (копчёное, салями, шашлык), рыба (копчёная), сыр (твёрдые сорта).

Продукты, содержащие гистамин или гистаминолибераторы, могут вызвать псевдоаллергические реакции.

Продукты, богатые гистамином: орехи, бананы, рыба (макрель, тунец, сельдь, треска), сыр (твёрдые сорта), шоколад, яйца, помидоры, шпинат

Продукты, содержащие гистаминолибераторы: соя, шоколад, яйца, цитрусовые, ананас, клубника, курица, помидоры, специи, шпинат.

Продукты, содержащие витамин К, могут ослабить либо отменить эффекты варфарина и других непрямых антикоагулянтов.

Продукты, содержащие витамин К: брокколи, брюссельская капуста, цветная капуста, шпинат, зеленый салат и др., кресс-салат, растительные масла, орехи (особенно грецкие), соя, печень, зеленый чай, кабачок, люцерна.

Витамины и микроэлементы, содержащиеся в пище, являются кофакторами ферментов, метаболизирующих ЛС, в связи с чем могут повышать интенсивность метаболизма ЛС.

Пример:

Продукты, богатые витамином В₆, могут изменять фармакокинетику ЛП, применяющихся при лечении болезни Паркинсона.

Продукты, богатые витамином В₆: авокадо, бобы, батат (сладкий картофель), горох, говяжья печень, свиная печень, свинина, тунец.

Влияние продуктов, богатых витамином В₆, на фармакокинетику ЛП:

- ↑↑ скорость метаболизма леводопы;
- ↓↓ содержание дофамина в крови;
- ↓↓ противопаркинсонический эффект ЛС.

Витамины и микроэлементы могут существенно влиять на фармакологические эффекты ЛП (Табл. 32).

Таблица 32

Взаимодействие ЛП с витаминами и минеральными веществами

ЛП I	ЛП II	Результат
Витамин Д	• Диуретики тиазидные	• ↑↑ риска гиперкальциемии
	• Карбамазепин • Фенитоин • Фенобарбитал	• ↑↑ потребности в витамине Д
Витамин К	• Непрямые АКНД	• Антагонизм с действием АКНД
К-та Никотиновая	• Статины	• ↑↑ риска миопатии

ЛП I	ЛП II	Результат
Препараты Железа	<ul style="list-style-type: none"> • ФХ • Леводопа • Бисфосфонаты 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ абсорбции ЛП II
Соли калия	<ul style="list-style-type: none"> • И-АПФ • Калийсберегающие диуретики 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперкалиемия
Соли кальция	<ul style="list-style-type: none"> • Тетрациклины • Бисфосфонаты 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ абсорбции ЛП II
	<ul style="list-style-type: none"> • Диуретики тиазидные 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риска гиперкальциемии
	<ul style="list-style-type: none"> • СГ 	<ul style="list-style-type: none"> • Аритмии
Соли магния	<ul style="list-style-type: none"> • Миорелаксанты антидеполяризующие 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ действия миорелаксантов
Соли цинка	<ul style="list-style-type: none"> • ФХ • Тетрациклины 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ абсорбции ЛП II
	<ul style="list-style-type: none"> • Препараты железа 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ абсорбции ЛП I и ЛП II

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамическое взаимодействие ЛП — это взаимодействие, при котором один ЛП изменяет фармакологические эффекты другого ЛП.

Различают прямое и непрямое фармакодинамическое взаимодействие.

Прямое фармакодинамическое взаимодействие *происходит на уровне:*

- рецепторов;
- медиаторов;
- эффекторных органов.

Это ведет к изменению терапевтической эффективности ЛП.

Биодоступность ЛП при этом не меняется.

Фармакодинамическое взаимодействие ЛП *на уровне рецепторов* может быть опосредовано:

- конкуренцией за рецепторы;
- изменением кинетики ЛП в месте действия;

- влиянием на синаптическую передачу;
- изменением аффинности рецепторов.

Примером фармакодинамического взаимодействия на уровне **транспорта и метаболизма медиаторов** может быть сочетанное использование линезорлида (антимикробный ЛП, обладающий свойствами неселективного обратимого И-МАО) с СИОЗС результатом чего является накопление серотонина в синаптической щели с развитием серотонинового синдрома.

Фармакодинамическое взаимодействие ЛП может осуществляться на **уровне эффекторных органов** или систем.

Непрямое фармакодинамическое взаимодействие ЛП наблюдается при совместном использовании ЛП с разными механизмами действия, влияющими на органы и ткани, образующие часть одной и той же физиологической системы.

Пример: совместное использование НПВП (снижающими синтез почечных ПГ) с диуретиками или антигипертензивными ЛП ведет к снижению диуретического и гипотензивного эффектов.

В результате фармакодинамического взаимодействия ЛП возможно изменение фармакологических эффектов в виде:

- синергизма
- антагонизма

Оптимальной является комбинация ЛП, при применении которой будет наблюдаться синергизм по основному эффекту и антагонизм по нежелательным реакциям.

Однако, **синергизм в действии ЛП может обусловить потенцирование риска развития НЛР** (Табл. 33).

**Фармакодинамические взаимодействия ЛП,
приводящие к развитию НЛР**

ЛП I	ЛП II	Результат взаимодействия
• Аминогликозиды	• Петлевые диуретики	• ↑↑ ототоксичности
	• Цефалоспорины	• ↑↑ нефротоксичности
• Аминогликозиды • Линкозамиды • Полимиксины	• Миорелаксанты	• ↑↑ нарушения нервно-мышечной передачи
• Макролиды	• Фторхинолоны • H1-блокаторы	• ↑↑ QT, аритмии
	• Метилксантины • Карбамазепин	• ↑↑ нейротоксичности • ↑↑ диспепсии
• Изониазид	• Рифампицин	• ↑↑ гепатотоксичности
• Сульфаниламиды	• НПВП	• ↑↑ лейкопении
• Глюкокортикоиды	• НПВП	• ↑↑ гастротоксичности
• Глюкокортикоиды	• Бисфосфонаты	• ↑↑ гастротоксичности
• Бета-адреномиметики	• Галотан	• Экстрасистолия, тахикардии
• Бета-адреноблокаторы	• Блокаторы медленных кальциевых каналов	• ↑↑ - инотропного • ↑↑ - хронотропного • ↑↑ - дромотропного действия, АВ-блокады
• Ср-ва, угнетающие ЦНС	• Бензодиазепины • Барбитураты • Нейролептики и др.	• ↓↓ концентрации, внимания • ↓↓ скорости психомоторных реакций • ↓↓ центра дыхания
• Трициклические антидепрессанты	• Адреномиметики • Ингибиторы MAO	• Гипертонический криз
	• M-ХБ	• Задержка мочи

При сочетанном использовании комбинации ЛП могут быть: рациональные, нерациональные, потенциально опасные.

Необходимо отметить, что некоторые ЛП *нельзя применять совместно*, так как это может повлечь за собой развитие серьезных НЛР.

Сочетания ЛП, опасные для жизни:

- *Бета-адреноблокатор + БКК;*
- *Бета-адреноблокатор + СГ;*
- *Миорелаксанты + Аминогликозиды, Линкозамиды, Полимиксины;*
- *Адреномиметики + И-МАО;*
- *И-МАО + Ингибиторы обратного захвата моноаминов.*

Можно заключить, что:

- *механизмы взаимодействия ЛП чрезвычайно разнообразны;*
- *не все механизмы взаимодействия объяснены и изучены;*
- *лекарственные взаимодействия не обязательно развиваются при*

одномоментном приеме ЛП;

- *чтобы избежать лекарственных взаимодействий следует отдавать предпочтение монотерапии по сравнению с комплексным лечением.*

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Взаимодействие НПВП с другими лекарственными средствами может происходить на этапе всасывания препарата, его распределения, метаболизма и выведения, так называемое «фармакокинетическое» взаимодействие, когда в итоге снижается или повышается в плазме и тканях концентрация НПВП или другого препарата, и возможно «фармакодинамическое» взаимодействие, когда эффект НПВП или другого препарата ослабевает или усиливается.

Возможные взаимодействия представлены в таблицах 34–36.

Особый интерес представляет сочетанное действие ацетилсалициловой кислоты и других НПВП. Сочетание малых доз АСК и НПВП стали применять в связи с тем, что ингибиторы ЦОГ-2 не обладают способностью тормозить агрегацию тромбоцитов.

Неселективные НПВП по-разному взаимодействуют с АСК. Ибупрофен блокирует ингибиторный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты в отношении тромбокиназы, а медленнее действующий диклофенак лучше сочетается с ацетилсалициловой кислотой.

Большое значение имеют особенности действия НПВП у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Алкоголь существенно усиливает ulcerогенные свойства НПВП и потенцирует их действие на функцию тромбоцитов, способствуя удлинению времени кровотечения. При одновременном употреблении НПВП с алкоголем риск желудочных кровотечений возрастает с 2,8 до 4,8 раза.

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП
С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

НПВП способны влиять на фармакокинетику других ЛП: вытеснять их из связи с белками плазмы крови, изменять процессы всасывания, метаболизма и выведения (Табл. 34).

Таблица 34

**Фармакокинетическое взаимодействие НПВП
с другими лекарственными средствами**

Лекарственные препараты	НПВП	Результат взаимодействия	Рекомендации
Непрямые антикоагулянты	Фенилбутазон Оксифенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать этих НПВС, если возможно или проводить контроль
	Все НПВП, особенно аспирин	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать этих НПВС, если возможно или проводить контроль
Пероральные гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины)	Фенилбутазон Оксифенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	Избегать этих НПВП и/или строго контролировать уровень глюкозы в крови
	Все НПВП, особенно ацетилсалициловая кислота	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	
Дигоксин	Все НПВП	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), ↑↑ его концентрации в крови, ↑↑ токсичности. При нормальной функции почек взаимодействие менее вероятно	Избегать этих НПВС, если возможно или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови

Лекарственные препараты	НПВП	Результат взаимодействия	Рекомендации
Антибиотики-аминогликозиды	Все НПВП	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, ↑↑ их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Метотрексат (высокие «неревматологические» дозы)	Все НПВП	Торможение почечной экскреции метотрексата, ↑↑ их концентрации в крови и токсичности (взаимодействия с «ревматологической» дозой метотрексата не отмечается)	Одновременное назначение противопоказано. Допустимо использование НПВП в промежутках между циклами химиотерапии
Препараты лития	Все НПВП (в меньшей степени — АСК, сулиндак)	Торможение почечной экскреции лития, ↑↑ его концентрации в крови и токсичности	Использовать АСК или сулиндак, если необходимо назначение НПВП. Строгий контроль концентрации лития в крови
Фенитоин	Фенилбутазон оксифенилбутазон	Торможение метаболизма, повышение концентрации в крови и токсичности	Избегать этих НПВП, если возможно, или строго контролировать концентрацию фенитоина в крови
Бета-блокаторы Ингибиторы АПФ Диуретики	Все НПВП	НПВП индуцируют вазоконстрикцию, задерживают соль и жидкость, вызывают гиперкалиемию	По возможности, избегать сочетанного применения. Использовать антагонисты кальция

Угнетение ЦОГ-1 и синтеза физиологических ПГ обуславливают изменение фармакодинамических эффектов ряда ЛП, применяемых совместно с НПВП (Табл. 35).

НПВП, угнетая образование ПГЕ₂, могут не только повышать артериальное давление, но и снижать эффект антигипертензивных препаратов, причем это свойство более выражено у неселективных препаратов. При

сочетанном приеме НПВП и ингибиторов АПФ рекомендуется исследовать сывороточный креатинин каждые 3 недели.

Таблица 35

**Фармакодинамическое взаимодействие НПВП
с другими лекарственными средствами**

Лекарственные препараты	НПВП	Результат взаимодействия	Рекомендации
Антигипертензивные препараты Бета-блокаторы Диуретики И-АПФ	Все НПВП В наибольшей степени — индометацин, фенилбутазон. В наименьшей — сулиндак	Ослабление гипотензивного действия за счет торможения синтеза ПГ в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Использовать сулиндак и, по возможности, избегать других НПВП при гипертензии. Строгий контроль АД. Может потребоваться усиление антигипертензивной терапии.

Показано, что НПВП:

- снижают эффективность β -блокаторов, И-АПФ, диуретиков и др.;
- потенциально могут взаимодействовать со всеми ЛП, которые экскретируются почками

ПРИМЕНЕНИЕ НПВП

С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

При применении НПВП с другими лекарственными средствами могут изменяться фармакологические эффекты как самих НПВП, так и препаратов, применяемых совместно с НПВП (Табл. 36).

**Результаты сочетанного применения НПВП
с другими лекарственными препаратами**

С чем сочетается	Результат
I	II
Антикоагулянты Непрямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действие антикоагулянтов • ↑ риск желудочно-кишечных кровотечений
Бета-адреноблокаторы,	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ антигипертензивного эффекта препаратов (НПВП могут повышать АД в связи со: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ продукции ПГ • задержкой солей и жидкости)
Бета-лактамы анти- биотики Аминогликозиды Тетрациклины	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП (кроме АСК) ↓ активную секрецию АБ в проксимальных почечных канальцах • ↑ частота поражения почек (гентамициновая нефротоксичность)
Бисфосфонаты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск побочных эффектов НПВП
Вакцины	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ эффекта вакцин
Гидралазин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ антигипертензивного эффекта
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • могут снизить концентрацию НПВП (индометацин, диклофенак, ибупрофен, пироксикам) • ↑ побочные эффекты НПВП и глюкокортикоидов (в т.ч. ↑ риск ЖКТ-кровотечений и язвообразования)
Диуретики калий- сберегающие	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ функции почек • риск развития гиперкалиемии
Диуретики тиазидные и петлевые	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ натрийуретического действия диуретиков • ↓ антигипертензивного действия диуретиков • ↑ риск развития почечной недостаточности • ↑ нефротоксичность петлевых диуретиков
Ингибиторы АПФ	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ антигипертензивного эффекта • ↑ риск нефротоксичности • ↑ риск развития гиперкалиемии
Гипогликемические Средства	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ гипогликемический эффект (необходимо контролировать уровень сахара в крови, так как: <ul style="list-style-type: none"> • вытесняют гипогликемические средства из связи с белками плазмы • нарушается их секреция канальцами • ↑ содержание инсулина

I	II
Другие НПВП	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск побочных эффектов • ↑ риск НПВП-гастропатии • ↑ риск почечной недостаточности • ↑ риск гиперкалиемии (кеторолак) <p>Следует избегать одновременного применения двух и более НПВП, включая, АСК</p>
Линкомицин Спирамицин Офлоксацин Левифлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> • не обнаружено фармакокинетического взаимодействия НПВП с указанными антимикробными средствами (т.е. отсутствие влияния НПВП не только на концентрацию их в плазме крови, но и в спинномозговой жидкости)
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ содержание лития в крови и его токсичность
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ выделения метотрексата почками
Морфин	<ul style="list-style-type: none"> • синергизм (аддитивное действие и/или потенцирование в зависимости от доз)
Противовирусные средства (ритонавир)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ плазменные концентрации НПВП
Противосудорожные средства	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ метаболизм НПВП (необходимо снизить дозу противосудорожных)
Салицилаты	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ эффект салицилатов • при отмене ГК, если пациент получает высокие дозы салицилатов, возможна интоксикация салицилатами
Рифампицин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ скорость метаболизма НПВП • ↓ эффективность НПВП <p>(т.к. рифампицин индуцирует активность CYP2C9, с участием которой метаболизируется большинство НПВП, за исключением АСК)</p>
Циклоспорин	<ul style="list-style-type: none"> • потенцирование нарушения функции почек
Сердечные гликозиды	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП усугубляют сердечную недостаточность • ↓ клубочковую фильтрацию • ↑ плазменные концентрации сердечных гликозидов
Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ побочные эффекты фторхинолонов • ↑ риск развития судорог

Следует отметить, что применение НПВП с некоторыми ЛП могут повлечь за собой развитие серьезных НЛР, в связи с чем их сочетанное применение не рекомендуется (Табл. 37).

Таблица 37

Комбинации повышенного риска

Лекарственные препараты	НПВП	Результат взаимодействия	Рекомендации
Диуретики	Все НПВП В наибольшей степени - индометацин, фенилбутазон. В наименьшей – сулиндак	↓ диуретического и натрийуретического действия ухудшение состояния при сердечной недостаточности ↑ риск развития почечной недостаточности	Избегать НПВП (кроме сулиндака) при сердечной недостаточности, строго контролировать состояние пациента
Триамтерен	Индометацин	Высокий риск развития острой почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Все калийсберегающие диуретики	Все НПВП	Высокий риск развития гиперкалиемии	Избегать таких комбинаций или строго контролировать уровень калия в плазме
Непрямые антикоагулянты	Все НПВП	↑ риска ЖКТ-кровоотечений вследствие повреждения слизистой и ↓ агрегации тромбоцитов	Избегать НПВП, если возможно

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОТДЕЛЬНЫХ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Таблица 38

Взаимодействие лекарственных средств

С чем сочетается	Результат
Ацеклофенак	
Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск кровотечения (регулярный контроль свертываемости крови)
Ацетилсалициловая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ концентрации ацеклофенака в крови
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ вероятность возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ
Дигоксин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации дигоксина в плазме крови
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретического эффекта
Диуретики калий-сберегающие	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития гиперкалиемии
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации литийсодержащих ЛС в крови
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ токсичности метотрексата (интервал между приемом ЛС — 1 сут)
НПВП	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ вероятность побочных эффектов НПВП со стороны ЖКТ
Пероральные гипогликемические ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • возможны как гипо-, так и гипергликемия (необходим контроль уровня глюкозы в крови)
Фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации фенитоина в плазме крови
Ацетилсалициловая кислота	
Абциксимаб	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск геморрагических осложнений
Алкоголь	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск кровотечений
Антациды (препараты кальция, магния)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ всасывания АСК • подщелачивают мочу и ускоряют выведение салицилатов
Антикоагулянты не-прямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ эффект антикоагулянтов: • АСК вытесняет их из связи с белками плазмы • АСК снижает свертываемость крови
Антикоагулянты прямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск кровотечений

С чем сочетается	Результат
Аскорбиновая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ всасывание АСК
Барбитураты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ токсического действия барбитуратов
Бензилпенициллин	<ul style="list-style-type: none"> • не влияет на концентрацию бензилпенициллина в плазме крови (т.к. не влияет на активность транспортера NADC-3 почек)
Бета-адреноблокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивный эффект (вследствие: • ↓ синтеза почечных ПГ • ↓ почечного кровотока • задержкой натрия и воды)
Вакцина против вируса Varicella zoster	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития синдрома Рейе
Ванкомицин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск проявления ототоксичности ванкомицина
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ отрицательного воздействия на слизистую оболочку ЖКТ (↑ риск ЖКТ – кровотечений) • ↑ метаболизм и экскреция АСК
Дигоксин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрация в крови дигоксина
Дипиридамол	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск геморрагических осложнений (взаимно)
Диуретики калийсберегающие (спиронолактон)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретический эффект • ↓ натрийуретический эффект • ↓ антигипертензивная активность • ↑ риск развития гиперкалиемии (особенно на фоне почечной недостаточности) • ↑ риск нарушения деятельности почек
Диуретики тиазидные и петлевые	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретический эффект (в связи со: • ↓ синтеза почечных ПГ • ↓ почечного кровотока • задержкой солей и жидкости)
Диуретики – ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск токсичности салицилатов • ↑ концентрация ацетазоламида в плазме • ↑ риск токсичности ацетазоламида
Ибупрофен Ацетаминофен Диклофенак	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ антиагрегантный эффект АСК • ↓ кардиопротективное действие АСК
Ингибиторы АПФ	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивный эффект • ↓ гипонатриемический эффект (вследствие прямого действия на ренин-ангиотензинпревращающий метаболический путь)

С чем сочетается	Результат
Левотироксин натрия Лиотиронин	<ul style="list-style-type: none"> • на фоне АСК ↓ связывание с белками крови • ↑ эффект
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации литийсодержащих ЛС в крови
Метоклопрамид	<ul style="list-style-type: none"> • ускоряется всасывание АСК из ЖКТ • ↑ болеутоляющего и противорвотного эффекта при мигрени
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ токсичность метотрексата (АСКснижает связь с белками плазмы и экскрецию почками) • ↓ экскреция метотрексата
Мифепристон	<ul style="list-style-type: none"> • не рекомендовано применение АСК в течение 8–12 сут. после отмены мифепристона
Напроксен	<ul style="list-style-type: none"> • на фоне АСК ↓ концентрация в плазме (совместное применение не рекомендуется)
Наркотические анальгетики	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ токсического действия наркотических анальгетиков
Низатидин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ уровень АСК в сыворотке крови
Нитроглицерин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ сосудорасширяющий и гемодинамический эффекты нитроглицерина
НПВП	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск кровотечений • ↑ риск нарушений почечных функций
Пероральные гипогликемические средства: Глимепирид Глипизид Метформин Миглитол Пиоглитазон Росиглитазон Репаглинид Толбутамид Хлорпропамид	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ гипогликемический эффект (возможна гипогликемия)
Пиразинамид	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гиперурикемия
Протирелин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ секреция ТТГ в ответ на протирелин
Сульфаниламиды (в т.ч. ко-тримоксазол)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ токсического действия сульфаниламидов
Тетрациклины	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ всасывания тетрациклинов
Тромболитики	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ тромболитического действия

С чем сочетается	Результат
Урикозурические средства: Бензбромарон Сульфинпиразон	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ действие урикозурических ЛС
Фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ общая концентрация фенитоина в крови (вытесняется из связи с белками плазмы и разрушается)
Цефамандол Цефоперазон	<ul style="list-style-type: none"> • гипопротромбинемия • ↑ риск кровотечений
ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск кровотечений • ↑ риск нарушений почечных функций
Этанол и этанолсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действие алкоголя (АСК ингибирует желудочную алкоголь-дегидрогеназу) • ↑ риск ЖКТ-кровотечений
Вальдекоксиб	
Ингибиторы активности изоферментов CYP3A4 и CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> • при одновременном применении с ингибиторами активности изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 возможно ↑↑ AUC вальдекоксиба
Индукторы микросомального окисления в печени (в т.ч. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, дексаметазон)	<ul style="list-style-type: none"> • индукторы микросомального окисления в печени могут усиливать метаболизм вальдекоксиба
Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск кровотечения (регулярный контроль свертываемости крови)
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	<ul style="list-style-type: none"> • вальдекоксиб не влияет на антитромботическое действие АСК в низких дозах (до 325 мг/сут)
Варфарин	<ul style="list-style-type: none"> • при одновременном применении вальдекоксиба с варфарином возможно: • незначительное ↑↑ AUC варфарина и протромбинового времени (МНО) • повышение суточных колебаний протромбинового времени • следует контролировать интенсивность действия антикоагулянтов (в т.ч. варфарина), особенно в течение нескольких первых дней терапии (↑↑ риск возникновения кровотечений)
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта
И-АПФ	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ

С чем сочетается	Результат
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ вероятность возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ
Кетоконазол	<ul style="list-style-type: none"> • при совместном назначении с кетоконазолом (ингибитор изофермента CYP2C9) коррекции дозы вальдекоксиба не требуется, т.к. AUC вальдекоксиба увеличивается на 38%
Морфин	<ul style="list-style-type: none"> • для достижения одинакового клинического эффекта требуются меньшие дозы морфина (на 28-36%)
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации литийсодержащих ЛС в крови • вызывает значительное уменьшение сывроточного (25%) и почечного (30%) клиренса лития • у пациентов, получающих препараты лития, необходим контроль концентрации лития в сывротке после начала терапии вальдекоксибом или после изменения его режима дозирования
Фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> • фенитоин (индуктор микросомального окисления в печени) может усиливать метаболизм вальдекоксиба
Фуросемид Тиазидные диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретического эффекта за счет снижения почечного синтеза простагландинов • при одновременном применении с диуретиками возможно ↑ риска развития острой почечной недостаточности
Флуконазол	<ul style="list-style-type: none"> • вальдекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе, т.к. флуконазол ингибирует изофермент CYP2C9 и AUC вальдекоксиба увеличивается на 62% при его одновременном применении с флуконазолом
Циклоспорин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ нефротоксического действия циклоспорина
Диклофенак	
Антикоагулянты непрямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск кровотечений
Антикоагулянты Прямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск кровотечений (избегать сочетания, включая малые дозы гепарина)
Ацетилсалициловая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ концентрации диклофенака в крови
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта

С чем сочетается	Результат
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия • ↑ побочных эффектов
Дигоксин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрация в крови дигоксина
Диуретики калийсберегающие (спиронолактон)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретический эффект • ↑ риск развития гиперкалиемии (особенно на фоне почечной недостаточности)
Диуретики тиазидные и петлевые	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретический эффект
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ почечный клиренс лития на 20% • ↑ уровень в плазме на 25%
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови метотрексата • ↓ экскреция метотрексата
Минералокортикоиды	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия • ↑ побочных эффектов
Пероральные гипогликемические средства	<ul style="list-style-type: none"> • развитие гипо- или гипергликемии
Снотворные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ эффектов снотворных ЛС
Тетрациклин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ активную секрецию тетрациклина в проксимальных почечных канальцах (↑ T/2 тетрациклина в 5 раз)
Циклоспорин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ плазменные концентрации диклофенака (снизить в 2 раза дозу диклофенака) • ↑ нефротоксичности циклоспорина
Ибупрофен	
Антациды	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции ибупрофена
Антидепрессанты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов • моклобемид ↑ эффекты ибупрофена
Антикоагулянты не-прямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск кровотечений
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ концентрация в плазме АСК
Баклофен	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ экскрецию баклофена (↑ риск токсичности)
Барбитураты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов

С чем сочетается	Результат
Вазодилататоры (в т.ч. БМКК и И-АПФ)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта
Гипогликемические ЛС (производные сульфонилмочевины)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ гипогликемического действия
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия • ↑ побочных эффектов (опасных ЖКТ-кровотечений)
Дигоксин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрация дигоксина в плазме крови
Диуретики калийсберегающие (спиронолактон)	<ul style="list-style-type: none"> • возможна гиперкалиемия
Диуретики тиазидные и петлевые	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретический эффект
Зиксорин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Ингибиторы микросомального окисления	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гепатотоксического действия
Колестирамин	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции ибупрофена
Кофеин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ анальгезирующего эффекта ибупрофена
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови литийсодержащих ЛС
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови метотрексата • ↓ экскреция метотрексата
Минералокортикоиды	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия • ↑ побочных эффектов (опасных ЖКТ-кровотечений)
НПВП	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ побочных эффектов со стороны ЖКТ
Рифампицин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Фенилбутазон	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Фибринолитики	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия • ↑ риск геморрагических осложнений

С чем сочетается	Результат
Эстрогены	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ побочных эффектов эстрогенов
Этанол	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ побочных эффектов этанола
Индометацин	
Аминогликозиды (гентамицин, амикацин)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ плазменные концентрации аминогликозидов у новорожденных • при бактериальной инфекции индометацин (за счет угнетения синтеза ПГ и ТхА2) восстанавливает секрецию гентамицина, что ↓ его концентрацию в плазме крови и риск развития НЛР
Антациды	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции индометацина
Антиагреганты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия антиагрегантов
Антипсихотические средства (производные бутирофенона)	<ul style="list-style-type: none"> • выраженная сонливость при сочетании с галоперидолом
Антикоагулянты Непрямые	<ul style="list-style-type: none"> • усиливается эффект непрямых антикоагулянтов
Ацетилсалициловая кислота (АСК) и/или другие салицилаты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ выраженности побочных эффектов (АСК) и/или других салицилатов • ↑ риск развития ОПН
Бензилпенициллин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрация бензилпенициллина в крови вследствие замедления выведения почками
Дигоксин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации дигоксина в плазме крови
Гипогликемические ЛС (производные сульфонилмочевины)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ гипогликемического эффекта
Диуретики Антигипертензивные средства	<ul style="list-style-type: none"> • ослабляется действие, так как ухудшается кровообращение в почках, повышается АД
Диуретики калийсберегающие (спиронолактон)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск гиперкалиемии
Диуретики калийсберегающие (триамтерен)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития ОПН
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови литийсодержащих ЛС
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ канальцевая секреция метотрексата • ↑ токсичность метотрексата
Минералокортикоиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ побочных эффектов минералокортикоидов

С чем сочетается	Результат
НПВП	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ побочных эффектов со стороны ЖКТ • ↑ риск развития ОПН
Триамтерен	<ul style="list-style-type: none"> • возможно развитие острой почечной недостаточности (сочетать опасно)
Фибринолитики	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия фибринолитиков
Дифлунизал	
Антациды	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ абсорбцию дифлунизала
Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия антикоагулянтов
Кетопрофен	
Антациды	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции кетопрофена
Антиагреганты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ кровоточивости вследствие угнетения функции тромбоцитов
Антидепрессанты трициклические	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Антикоагулянты Прямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Антикоагулянты непрямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития кровотечений
Барбитураты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, нифедипин)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови верапамила и нифедипина
Вальпроат натрия	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение агрегации тромбоцитов при совместном назначении
Гипогликемические ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ гипогликемического эффекта (необходим перерасчет дозы)
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта за счет ингибирования синтеза ПГ
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия ГК • ↑ побочных эффектов (↑ риск развития язв, ЖКТ – кровотечений, нарушений функций почек)
Глюкозамина сульфат	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ обезболивающего действия • ↓ гастротоксичности

С чем сочетается	Результат
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • ослабляется действие за счет ингибирования синтеза ПГ • ↑ риск развития острой почечной недостаточности на фоне гиповолемии
Колестирамин	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции кетопрофена
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови литийсодержащих ЛС
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови метотрексата • ↓ экскреция метотрексата
Минералокортикоиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия минералокортикоидов • ↑ побочных эффектов минералокортикоидов
Тромболитики	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития кровотечений
Урикозурические ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ослабление действия урикозурических средств
Фибринолитики	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия фибринолитиков
Эстрогены	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия эстрогенов • ↑ побочных эффектов эстрогенов
Кеторолак	
Антиагреганты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития кровотечений
Антикоагулянты Прямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск кровотечений (избегать сочетания, включая малые дозы гепарина)
Антикоагулянты не- прямые	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия антикоагулянтов • ↑ риск кровотечений
Блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, нифеди- пина)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови верапамила и нифедипина
Вальпроат натрия	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение агрегации тромбоцитов при совместном назначении
Гипогликемические ЛС (пероральные гипоглике- мические ЛС, инсулины)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ гипогликемического эффекта (необходим перерасчет дозы)
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • ослабляется диуретическое действие за счет ингибирования синтеза ПГ
Золотосодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ развития поражения почек
Кортикотропин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск образования язв ЖКТ • ↑ риск развития ЖКТ-кровотечений

С чем сочетается	Результат
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • фармацевтическая несовместимость
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ клиренса кеторолака • ↑ концентрации кеторолака в плазме
ЛС, конкурирующие за связь с белками плазмы	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации ЛС из-за связывание с белками плазмы (фармакокинетическое взаимодействие)
ЛС, обладающие нефротоксическим действием	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ выраженности нефротоксического действия
Пентоксифиллин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития кровотечений
Трамадол	<ul style="list-style-type: none"> • фармацевтическая несовместимость
Тромболитики	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития кровотечений
Этанол	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск образования язв ЖКТ • ↑ риск развития ЖКТ-кровотечений
Цефалоспорины (цефамандол, цефоперазон, цефотетан, моксалактам)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития кровотечений
Клофезон	
Антикоагулянты непрямые	<ul style="list-style-type: none"> • усиление и удлинение действия антикоагулянтов
Пероральные гипогликемические средства	<ul style="list-style-type: none"> • усиление и удлинение действия пероральных гипогликемических средств
Лорноксикам	
Антациды	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции лорноксикама
Антиагреганты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ кровоточивости вследствие угнетения функции тромбоцитов
Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Гипогликемические ЛС (производные сульфонилмочевины)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ гипогликемического действия
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия ГК • ↑ побочных эффектов ГК
Дигоксин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ почечного клиренса дигоксина
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретического действия
Колестирамин	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции лорноксикама

С чем сочетается	Результат
Литийсодержащие ЛС	• ↑ концентрации в крови литийсодержащих ЛС
Метотрексат	• ↑ концентрации в крови метотрексата
Минералокортикоиды	• ↑ действия минералокортикоидов • ↑ побочных эффектов минералокортикоидов
Урикозурические ЛС	• ослабление действия урикозурических средств
Фибринолитики	• усиление действия фибринолитиков
Циметидин	• ↑ концентрации лорноксикама в плазме
Эстрогены	• усиление действия эстрогенов • ↑ побочных эффектов эстрогенов
Мелоксикам	
Метотрексат	• ↓ экскреция метотрексата
Метамизол натрия (Анальгин)	
Аллопуринол	• ↑ токсических эффектов в связи с нарушением метаболизма метамизола натрия
Антидепрессанты трициклические	• ↑ токсических эффектов в связи с нарушением метаболизма метамизола натрия
Гипогликемические ЛС (пероральные)	• ↑ гипогликемического эффекта
Кофеин	• ↑ анальгезирующее действие метамизола
НПВП	• ↑ токсических эффектов
Пероральные контрацептивные средства	• ↑ токсических эффектов в связи с нарушением метаболизма метамизола натрия
Седативные Транквилизаторы	• ↑ анальгезирующее действие метамизола натрия
Хлорамфеникол (Левомецетин)	• ↑ риск развития агранулоцитоза
Мефенамовая кислота	
Антикоагулянты	• ↑ эффект антикоагулянтов
Гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины)	• ↑ гипогликемический эффект из-за вытеснения из связи с белками плазмы
Дифенин	• ↑ побочные эффекты дифенина

С чем сочетается	Результат
Набуметон	
Антациды	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции набуметона
Антиагреганты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ кровоточивости вследствие угнетения функции тромбоцитов
Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Гипогликемические ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ гипогликемического действия
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия ГК • ↑ побочных эффектов ГК
Дифенин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действие дифенина за счет вытеснения его из транспортных белков
Колестирамин	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции набуметона
Пероральные контрацептивы	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия и побочных эффектов
Сульфаниламиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия сульфаниламидов за счет вытеснения их из транспортных белков
Фибринолитики	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия фибринолитиков
Напроксен	
Антациды, содеожжащие магний и алюминий	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции напроксена
Ацетилсалициловая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ концентрация в плазме напроксена
Антикоагулянты не-прямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Бета-адреноблокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта бета-адреноблокаторов
Гипогликемические ЛС (производные сульфаниламидов)	<ul style="list-style-type: none"> • гипогликемический эффект не изменяется
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ выделения солей лития • ↑ концентрации лития в плазме
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ экскреция метотрексата • ↑ побочных эффектов метотрексата
Сульфаниламиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ побочных эффектов сульфаниламидов
Тетрациклин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ активную секрецию тетрациклина в проксимальных почечных канальцах (↑ T/2 тетрациклина в 5 раз)

С чем сочетается	Результат
Фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ побочных эффектов фенитоина
Фуросемид	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретического эффекта фуросемида
Нимесулид	
ЛС, конкурирующие за связь с белками плазмы	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации ЛС из-за связывания с белками плазмы (фармакокинетическое взаимодействие)
Парацетамол	
Антикоагулянты не-прямые	<ul style="list-style-type: none"> • возможно развитие небольшой гипопротромбинемии • ↑ антикоагулянтный эффект
Барбитураты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск гепатотоксического действия парацетамола
Варфарин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ антикоагулянтный эффект варфарина
Колестирамин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ абсорбции парацетамола
Кофеин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ жаропонижающий и обезболивающий эффект парацетамола
Метоклопрамид	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ абсорбции парацетамола
Противосудорожные средства	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск гепатотоксического действия парацетамола
Рифампицин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск гепатотоксического действия парацетамола • ↓ жаропонижающее и обезболивающее действие парацетамола
Фенобарбитал	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск гепатотоксического действия парацетамола • ↓ жаропонижающее и обезболивающее действие парацетамола
Этанол	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск гепатотоксического действия парацетамола
Пироксикам	
Азитромицин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ концентрацию пироксикама в периодонтальной ткани • ↓ обезболивающее действие пироксикама
Ацетилсалициловая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ концентрация пироксикама в сыворотке
Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта из-за задержки натрия, калия и воды в организме
Глюкокортикостеро-	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск язвеногенного повреждения ЖКТ

С чем сочетается	Результат
Донаторы калия	• ↑ риск развития гиперкалиемии
Диуретики калийсберегающие	• ↑ риск развития гиперкалиемии
Контрацептивы (внутриматочная спираль)	• ↓ контрацептивного эффекта внутриматочной спирали из-за влияния пироксикама на тонус миометрия
Литийсодержащие ЛС	• ↑ концентрации литийсодержащих ЛС
ЛС, конкурирующие за связь с белками плазмы	• ↑ концентрации ЛС из-за связывания с белками плазмы (фармакокинетическое взаимодействие)
Противовирусные средства (ритонавир)	• ↑ плазменные концентрации пироксикама (риск токсичности, избегать совместного применения)
Фенитоин	• ↑ концентрации фенитоина
Рофекоксиб	
Аллопуринол	• угроза агранулоцитоза • возможно развитие тубулярного некроза почек
Антациды	• клинически значимого влияния на фармакокинетику рофекоксиба не оказывают
Антигипертензивные средства	• ↓ эффект антигипертензивных средств (необходимо увеличить дозу)
Антикоагулянты	• ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Глюкокортикоиды	• клинически значимого влияния на фармакокинетику глюкокортикоидов не оказывает
Гормональные контрацептивы	• клинически значимого влияния на фармакокинетику гормональных контрацептивов не оказывает
Дигоксин	• клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина не оказывает
Диуретики	• может уменьшиться натрийуретический эффект диуретиков
Ингибиторы АПФ	• ↓ гипотензивного эффекта
Кетоконазол	• клинически значимого влияния на фармакокинетику рофекоксиба не оказывает
Метопролол	• не влияет на эффект метопролола
Метотрексат	• ↑ концентрации метотрексата в плазме на 23%
Рифампицин	• ↓ концентрации рофекоксиба в плазме на 50%

С чем сочетается	Результат
Химиотерапия колоректального рака	<ul style="list-style-type: none"> • повышается гастроинтестинальная токсичность
Циметидин	<ul style="list-style-type: none"> • клинически значимого влияния на фармакокинетику рофекоксиба не оказывает
Сулиндак	
Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • необходимо мониторирование АД
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • необходимо мониторирование функции печени
Циклоспорин	<ul style="list-style-type: none"> • необходимо мониторирование функции печени
Теноксикам	
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • возможна интоксикация литием из-за задержки выведения
Салицилаты	<ul style="list-style-type: none"> • сочетание нежелательно
Феназон	
Препараты, влияющие на активность цх Р-450	<ul style="list-style-type: none"> • изменяется метаболизм феназона
Фенилбутазон	
Антациды	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции фенилбутазаона
Антиагреганты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ кровоточивости вследствие угнетения функции тромбоцитов
Антидепрессанты трициклические	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Ацетилсалициловая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации фенилбутазаона в плазме
Антикоагулянты не-прямые	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Барбитураты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Гипогликемические ЛС (производные сульфаниламочевины)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития гипогликемии
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия ГК • ↑ побочных эффектов ГК

С чем сочетается	Результат
Диуретики	• ↓ диуретического эффекта
Колестирамин	• замедление абсорбции фенилбутазона
Литийсодержащие ЛС	• ↑ концентрации в крови литийсодержащих ЛС
Метотрексат	• ↑ концентрации в крови метотрексата • ↓ экскреции метотрексата
Минералокортикоиды	• усиление действия • ↑ побочных эффектов
Мизопропростол	• ↑ риск токсического влияния фенилбутазона на ЦНС
Морфин	• ↑ выраженности побочных эффектов морфина
ПАСК	• ↑ выраженности побочных эффектов ПАСК
Пенициллин	• ↑ выраженности побочных эффектов пенициллина
Рифампицин	• ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Тироксин	• ложнонизкие концентрации тирокина в плазме
Фенитоин	• ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Фибринолитики	• усиление действия • ↑ риск геморрагических осложнений
Флумецинол	• ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Урикозурические ЛС	• ослабление действия урикозурических ЛС
Эстрогены	• ↑ действия эстрогенов • ↑ побочных эффектов эстрогенов
Этанол	• ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Флурбипрофен	
Антациды	• замедление абсорбции флурбипрофена
Антидепрессанты трициклические	• ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Антиагреганты	• ↑ кровоточивости вследствие угнетения функции тромбоцитов
Ацетилсалициловая кислота	• ↑ концентрации флурбипрофена в плазме

С чем сочетается	Результат
Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Барбитураты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Гипогликемические ЛС (производные сульфонилмочевины)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития гипогликемии
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия ГК • ↑ побочных эффектов ГК
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретического эффекта
Колестирамин	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции флурбипрофена
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови литийсодержащих ЛС
Минералокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия • ↑ побочных эффектов
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови метотрексата
Ранитидин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ концентрации флурбипрофена в плазме
Рифампицин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Урикозурические ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ослабление действия урикозурических ЛС
Фенилбутазон	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Фибринолитики	<ul style="list-style-type: none"> • усиление фибринолитического действия
Эстрогены	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия эстрогенов • ↑ побочных эффектов эстрогенов
Этанол	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Целекоксиб	
Антациды	<ul style="list-style-type: none"> • снижается всасывание целекоксиба на 10%
Антидепрессанты трициклические	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов (↑ риска развития тяжелых интоксикаций)
Антиагреганты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ кровоточивости вследствие угнетения функции тромбоцитов

С чем сочетается	Результат
Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ протромбинового времени • ↑ риск развития кровотечений
Барбитураты	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития тяжелых интоксикаций за счет ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов
Варфарин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития кровотечений • ↑ эффект варфарина
Гипогликемические ЛС (производные сульфонилмочевины)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ риск развития гипогликемии
Гипотензивные ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия ГК • ↑ побочных эффектов ГК
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ диуретического эффекта
Ингибиторы АПФ	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта • ↑ риск развития почечной недостаточности
Колестирамин	<ul style="list-style-type: none"> • замедление абсорбции целекоксиба
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови литийсодержащих ЛС
Минералокортикоиды	<ul style="list-style-type: none"> • усиление действия минералокортикоидов • ↑ побочных эффектов минералокортикоиды
Метопролол	<ul style="list-style-type: none"> • изменяет фармакокинетику метопролола, так как ингибирует метаболизм с участием CYP2C9
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови метотрексата
Рифампицин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов (↑ риска развития тяжелых интоксикаций)
Урикозурические ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ослабление действия урикозурических ЛС
Фенилбутазон	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов (↑ риска развития тяжелых интоксикаций)
Фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксилированных активных метаболитов (↑ риска развития тяжелых интоксикаций)
Фибринолитики	<ul style="list-style-type: none"> • усиление фибринолитического действия
Флуконазол (ингибитор Р450 CYP2C9)	<ul style="list-style-type: none"> • концентрации целекоксиба в плазме (т.к. флуконазол ингибирует CYP2C9, который метаболизирует целекоксиб) • ↑ риск побочных эффектов

С чем сочетается	Результат
Эстрогены	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ действия эстрогенов • ↑ побочных эффектов эстрогенов
Этанол	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ продукции гидроксированных активных метаболитов (↑ риска развития тяжелых интоксикаций)
Этодолак	
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ побочных эффектов ГК
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • не повышает токсичность метотрексата
НПВП	<ul style="list-style-type: none"> • при одновременном приеме с другими НПВП ↑ побочных эффектов
Эторикокиб	
Блокаторы рецепторов ангиотензина	<ul style="list-style-type: none"> • резкое ↑ нефротоксичности (контроль функций почек!)
Варфарин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ МНО на 13 % (требуется контроль свертывающей системы крови)
Дигоксин	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации дигоксина в крови (эторикокиб ↓ метаболизм дигоксина)
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • резкое ↑ нефротоксичности (контроль функций почек!)
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации метотрексата в крови (эторикокиб ↓ метаболизм метотрексата)
Ингибиторы АПФ	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гипотензивного эффекта • резкое ↑ нефротоксичности (контроль функций почек!)
Литийсодержащие ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации в крови литийсодержащих ЛС
Противогрибковые средства (кетоконазол, миконазол)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ плазменную концентрацию эторикокиба в 1,4-1,7 раза
Рифампицин	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ плазменную концентрацию эторикокиба на 65%
Такролимус	<ul style="list-style-type: none"> • резкое ↑ нефротоксичности (контроль функций почек!)
Циклоспорин	<ul style="list-style-type: none"> • резкое ↑ нефротоксичности (контроль функций почек!)
Эстрогены	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ концентрации эстрогенов в крови (эторикокиб ↓ метаболизм эстрогенов)

ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ НПВП

Амтолметин гуацил. АМГ, в отличие от других НПВП, обладает собственным гастропротективным эффектом, связанным со способностью повышать концентрацию окиси азота (NO) в слизистой оболочке ЖКТ. Это обусловлено тем, что АМГ имеет в своем составе ванилиновую группу, которая стимулирует капсаициновые рецепторы, что вызывает высвобождение гастроинтестинальных пептидов, включая пептид, кодируемый геном кальцитонина, что ведет к увеличению синтеза NO.

В связи с этим АМГ вызывает ЖКТ-осложнения в 3 раза реже, чем традиционные НПВП (индометацин, пироксикам, диклофенак) и не отличается от селективных ЦОГ-2 ингибиторов (целекоксиб).

В ряде исследований показан низкий риск сердечно-сосудистых осложнений при применении АМГ.

Ацеклофенак — дериват фенилуксусной кислоты, по химическому строению близок к диклофенаку. Препарат в России для медицинского применения с 1996 г.

У больных анкилозирующим спондилоартритом эффективность ацеклофенака эквивалентна таковой классических НПВП, но препарат имеет лучший профиль безопасности и переносимости. Суточная доза ацеклофенака составляет 200 мг.

Ацеклофенак является препаратом выбора при лечении остеоартроза. Последний характеризуется выраженным дегенеративным процессом в суставе, особенно в гиалиновом хряще, где снижен и недостаточен синтез протеогликанов хондроцитами, происходит фрагментация протеогликановых агрегатов, развивается персистирующее воспаление на фоне выраженного дегенеративного процесса.

Ацеклофенак подавляет синтез основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО), снижает активность матриксных металлопротеиназ, активирует антимателлопротеиназы, способен стимулировать хон-

дробласты и хондроциты к выработке полноценных протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты, в целом уменьшает скорость разрушения хрящевой ткани, способствует сохранению функции сустава, в этом плане его можно рассматривать как препарат, обладающий хондропротективной активностью.

Число НЛР при длительном применении ацелофенака достоверно меньше, чем при лечении классическими НПВП, и примерно такое же, как при лечении селективными ингибиторами ЦОГ-2.

Показан равный эффект ацеклофенака (200 мг) и пироксикама (20 мг), диклофенака (150 мг), напроксена (1,0) у пациентов с гонартрозом в отношении выраженности боли, подвижности пораженных суставов. Причем уменьшение боли было более выраженным при приеме 200 мг ацеклофенака, нежели 150 мг диклофенака (у 71,4 и 59,1% пациентов, соответственно). Отсутствие эффекта в указанных исследованиях констатировано у 0–4,5% больных, практически, как и при лечении пироксикамом (1%), напроксеном (2,3%), диклофенаком (4,6%). Из НЛР при приеме ацеклофенака могут наблюдаться:

- вздутие живота;
- осложнения со стороны ЖКТ;
- васкулит;
- отеки;
- повышение уровня печеночных ферментов;
- повышение АД.

Применение ацеклофенака характеризуется низкой частотой развития НЛР: со стороны ЖКТ (менее 5%), развитие гиперчувствительного васкулита (2,2–3,6%), повышение уровня трансаминаз, АД.

Ацетилсалициловая кислота. Фармакодинамика АСК зависит от суточной дозы:

- малые дозы (до 325 мг) оказывают дезагрегационное действие;
- средние дозы (1,5–2 г) оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие;

- большие дозы (4–6 г) обладают противовоспалительным эффектом; в дозе более 4 г АСК усиливает экскрецию мочевой кислоты (урикозурическое действие), при назначении в меньших дозах ее выведение задерживается.

Оказывает выраженное антиагрегантное действие путем необратимого ингибирования ЦОГ 1 в тромбоцитах (эффект сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов — примерно 10 дней), что ведет к нарушению образования тромбоксана А₂. Антиагрегантный эффект наиболее выражен при гиперактивации тромбоцитов (повышенной склонности к агрегации) — острый инфаркт миокарда, разрыв атеросклеротической бляшки (АСБ), гипертоническая болезнь, сахарный диабет, метаболический синдром, курение.

АСК оказывает фибринолитическое действие, нарушает структуру фибриногена, подавляет образование тромбина, - в результате нарушается превращение фибриногена в фибрин. Длительное использование низких доз АСК способствует снижению уровня тканевого плазминогена.

Особо следует отметить способность АСК стабилизировать атеросклеротические бляшки. Одним из механизмов чего является способность АСК подавлять экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов. Имеет значение также антиоксидантный эффект АСК: стимулирует продукцию ферритина (в 5 раз), связывающего свободные ионы железа, а также защищает эндотелий от продуктов ПОЛ, в частности от ОН[•] - радикалов.

О противовоспалительном действии АСК свидетельствует снижение до нормы уровня С-реактивного белка.

Прием АСК у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания ЖКТ, страдающих язвенной болезнью, получающих антикоагулянты, одновременно принимающих несколько НПВП, злоупотребляющих алкоголем, пожилого возраста сопряжен с риском развития ЖКТ-нарушений.

Следует отметить, что АСК, ингибируя рост *Helicobacter pylori* в желудке, повышает чувствительность *Helicobacter pylori* к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу.

Прием АСК может вызвать развитие синдрома Рея — острое состояние, возникающее чаще у детей и подростков на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения (грипп, корь, ветряная оспа). Синдром Рея впервые был описан в 1963 году. Синдром Рея характеризуется быстро прогрессирующей энцефалопатией (вследствие отека головного мозга) и развитием жировой инфильтрации печени, сопровождается гипераммониемией, повышением уровня АСТ, АЛТ в сыворотке крови при нормальном уровне билирубина. В основе синдрома Рея лежит генерализованное повреждение митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β -окисления жирных кислот с формированием микровезикулярного стеатоза. Клинически синдром Рея проявляется тошнотой, неукротимой рвотой, изменением психического статуса (от легкой заторможенности, дезориентации, психомоторного возбуждения и до глубокой комы). У детей первого года жизни отмечается напряжение большого родничка, а у детей до 3-х лет — нарушение дыхания, сонливость и судороги. При отсутствии адекватной терапии состояние стремительно ухудшается: быстро развивается кома, децеребрационная и декортикационная позы, судороги, остановка дыхания. В 40% случаев отмечается увеличение печени, желтуха наблюдается редко. Характерно повышение АЛТ, АСТ и аммиака в сыворотке крови у больных. В соответствии с принятыми ограничительными мерами АСК и препараты, содержащие АСК, не должны назначаться детям и подросткам, которые болеют или находятся в стадии выздоровления после вирусных инфекций. Лечение возможно только симптоматическое.

Сравнительно недавно появились сведения о влиянии АСК на фертильность у мужчин. Показано, что длительный прием АСК может приводить к снижению количества и качества семенной жидкости, подвижности сперматозоидов.

Вальдекоксиб. Вальдекоксиб и его активный метаболит накапливаются преимущественно в эритроцитах; при этом соотношение между концентрацией вальдекоксиба в клетках крови и в плазме составляет примерно 2,5:1.

Метаболизируется в печени при участии CYP3A4 и CYP2C9, а также путем глюкуронирования. $T_{1/2}$ составляет 8-11 ч и увеличивается с возрастом. Примерно 70% дозы выводится с мочой в форме метаболитов и около 20% - в форме N-глюкуронида вальдекоксиба.

Показания:

- острый болевой синдром (в т.ч. боль в послеоперационном периоде);
- остеоартроз и ревматоидный артрит;
- первичная альгодисменорея.

Принимают внутрь, независимо от приема пищи, по 40 мг 1 раз/сут. В 1-й день лечения при необходимости возможен повторный прием в дозе 40 мг.

При печеночной недостаточности средней степени тяжести следует снизить дозу: при остеоартрозе и ревматоидном артрите — 10 мг 1 раз/сут, при острой боли и первичной альгодисменорее максимальная суточная доза — 20 мг.

При почечной недостаточности тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин), а также у пациентов с предрасположенностью к задержке жидкости, вальдекоксиб следует применять в наименьшей рекомендованной дозе и тщательно контролировать функцию почек.

Вальдекоксиб может вызвать НЛР:

- повышение АД, брадикардия, развитие (усугубление) сердечной недостаточности;
- диарея, диспепсия, эзофагит, гастроэнтерит, гастроэзофагеальный рефлюкс, геморрой, стоматит, заболевания зубов, язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. с перфорацией), кровотечения из верхних отделов ЖКТ, повышение активности АЛТ и АСТ, нарушение функции печени, гепатит;

- невралгия, гиперестезия, депрессия, бессонница, нервозность, сонливость; цереброваскулярная недостаточность;
- боль в ушах, изменение вкуса, конъюнктивит, боль в глазах, периорбитальный отек;
- анемия, тромбоцитопения;
- инфекция мочевыводящих путей, альбуминурия, гематурия, олигурия, острая почечная недостаточность;
- синусит, бронхоспазм, кашель, фарингит, пневмония, дыхательная недостаточность;
- случайные переломы, артралгия, тендинит;
- сыпь, дерматит, гипертрофия рогового слоя кожи, зуд, крапивница, экхимозы;
- ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, анафилактические реакции;
- повышение концентрации остаточного азота, мочевины, глюкозурия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, повышение массы тела, гиперкреатининемия, гипокалиемия;
- периферические отеки, боли в спине, простой герпес, опоясывающий герпес, кандидоз, вирусная инфекция, гематома, осложнения в области послеоперационной раны, боль в груди, озноб; у пациентов, которым проводились общехирургические вмешательства или операции на полости рта, возможен постэкстракционный луночковый альвеолит.

С осторожностью следует применять:

- в I и II триместрах беременности (применение в III триместре беременности и при лактации противопоказано);
- у пациентов с кровотечениями и язвами ЖКТ в анамнезе;
- у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести;

- при заболеваниях, течение которых усугубляется при задержке жидкости в организме (в т.ч. хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия);

- при выраженной дегидратации (необходима коррекция до начала лечения);

- при почечной недостаточности;

- у пациентов пожилого возраста;

- одновременно с ацетилсалициловой кислотой;

- после проведения аортокоронарного шунтирования (повышается риск развития серьезных НЛР, особенно у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе и у пациентов с ИМТ >30)

- одновременно с ЛС, имеющими узкий терапевтический индекс и метаболизм которых осуществляется при участии изофермента CYP2D6 (в т.ч. флекаинид, пропрафенон, метопролол);

- при одновременном применении с субстратами изофермента CYP2C19 (в т.ч. фенитоин, диазепам, имипрамин, омепразол).

Вальдекоксиб нельзя рассматривать как замену АСК для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Если на фоне приема вальдекоксиба отмечаются сонливость или головокружение, то пациентам следует избегать вождения автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Диклофенак. Диклофенак является «золотым стандартом» НПВП по противовоспалительному действию и используется в качестве препарата сравнения при исследовании новых ЛП. Диклофенак — это неселективный НПВП, но в большей мере ингибирует ЦОГ-2, с чем связан больший противовоспалительный эффект.

Фармакологическая активность диклофенака натрия не ограничивается только подавлением синтеза простагландинов. Он угнетает также син-

тез лейкотриенов, образование супероксидных радикалов и высвобождение лизосомальных ферментов, влияет на активацию клеточных мембран, агрегацию и адгезию нейтрофилов, функции лимфоцитов.

Механизм действия диклофенака:

- угнетает синтез простагландинов, включая PGE₂;
- подавляет ЦОГ-1 и ЦОГ-2;
- ингибирует высвобождение внутриклеточной арахидоновой кислоты;
- подавляет экспрессию ЦОГ-2 в задних рогах спинного мозга и ЦНС;
- угнетает синтез лейкотриенов;
- ингибирует ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α;
- подавляет высвобождение лизосомальных ферментов;
- снижает экспрессию молекул адгезии (L-селектин, VCAM-1);
- подавляет продукцию оксида азота;
- стимулирует синтез гиалуроновой кислоты;
- устраняет торможение синтеза глюкозаминогликанов ИЛ-1;
- угнетает экспрессию металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3);
- демонстрирует свойства антиоксиданта, воздействуя на свободные радикалы;
- тормозит пролиферацию синовиоцитов.

Диклофенак метаболизируется в печени с участием CYP2C9. Ингибиторы CYP2C9 (вориконазол и др.) могут повышать концентрацию диклофенака в крови более, чем на 100%, а индукторы CYP2C9 (рифампицин и др.) — снижать эффективность диклофенака.

Препарат выводится преимущественно через ЖКТ, поэтому при заболеваниях почек коррекции дозы не требуется, а при патологии печени необходимо снизить дозу.

По данным сравнительных исследований, у больных остеоартрозом диклофенак по эффективности превосходит селективные ингибиторы ЦОГ-2 рофекоксиб и целококсиб.

По переносимости диклофенак превосходит большинство неселективных НПВП и по безопасности занимает 2 место после ибупрофена.

Одним из основных НЛР диклофенака является гастротоксичность. Однако в 2013 г. ЕМА сделал заключение о том, что при длительном применении влияние диклофенака на сердечно-сосудистую систему аналогично селективным ЦОГ-2 — ингибиторам и для того, чтобы снизить риск тромбэмболических осложнений, необходимо соблюдать те же предосторожности, что и при использовании ингибиторов ЦОГ-2. В связи с этим диклофенак не рекомендуется применять у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

При использовании диклофенака достаточно часто встречается гепатотоксичность, которая проявляется 3-х кратным повышением уровня трансаминаз, редко могут наблюдаться некроз печени, желтуха, фульминантный гепатит, печеночная недостаточность, что может потребовать трансплантации печени. Не рекомендуется сочетать прием диклофенака с другими гепатотоксическими ЛП.

Учитывая риск гастро- и гепатоповреждающего действия при использовании диклофенака необходимо периодически исследовать формулу крови, уровень трансаминаз (через 4–8 недель от начала лечения), кал на скрытую кровь.

Из-за возможного снижения скорости психомоторных реакций не рекомендуется вождение автотранспорта и работа с механизмами.

В целом диклофенак демонстрирует хорошую переносимость при использовании достаточно высоких доз (150 мг) и длительном применении (8 мес. и более).

Ибупрофен. Являясь неселективным ингибитором ЦОГ-2, как и другие НПВП, препарат оказывает противовоспалительное, обезболивающее и

жаропонижающее действие. В дозах до 2000 мг/сут обладает меньшей гастро-, гепато-, кардио- и нефротоксичностью, чем другие неселективные НПВП, но уступает по противовоспалительному действию. При совместном применении снижает антиагрегантный эффект АСК, в связи с чем не рекомендовано их сочетанное применение у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Следует отметить возможные побочные эффекты при применении ибупрофена. Ибупрофен вызывает значительно меньше нарушений со стороны ЖКТ и ЦНС по сравнению с другими неселективными НПВП и АСК. Описано развитие гемолитической анемии на фоне применения ибупрофена.

Проведенные в последнее время исследования выявили способность ибупрофена вызывать гормональные нарушения. Так, применение ибупрофена в дозе 600 мг/сут в течение 6 недель привело к повышению выработки лютеинизирующего гормона, результатом чего явилось снижение выработки тестостерона, и, как следствие, с формированием компенсированного гипогонадизма. Применение ибупрофена в качестве эффективного жаропонижающего и обезболивающего препарата в дозах до 1200 мг/сут короткими курсами достаточно безопасно. При использовании доз выше 3200 мг/сут возможно развитие ряда НЛР с частотой менее 1%.

Индометацин. Оказывает мощное противовоспалительное действие. Однако возможно развитие ряда серьезных НЛР, что часто ведет к отмене препарата. Индометацин может нивелировать проявления инфекционного процесса, в связи с чем не рекомендуется применять в период острого инфекционного процесса.

Препарат выражено снижает почечный кровоток, оказывает прямое нефротоксическое действие, вследствие чего не следует использовать у пациентов с патологией почек, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и в пожилом возрасте. Возможно хроническое поражение почек с развитием гипертензии.

Выраженная нефротоксичность обуславливает снижение эффективности антигипертензивных средств при сочетанном применении с индометацином. Возможно даже развитие ОПН при применении индометацина с триамтереном, НПВП, АСК.

Индометацин повышает риск кровотечений, что вызывает трудности его применения в хирургии, травматологии и акушерстве.

Показано, что индометацин при остеоартрозе усиливает деструкцию суставного хряща.

При применении индометацина возможны нарушения со стороны зрения, ЦНС.

Помимо показаний для применения НПВП, индометацин эффективно используют в неонатологии для закрытия артериального протока.

Кеторолак. Отличительной особенностью является выраженное анальгезирующее действие. Показано, что обезболивающий эффект 30 мг кеторолака, введенного в/м, сопоставим с эффектом 10–12 мг морфина или 50 мг мепперидина, также эффект сравним с кодеином, но реже вызывает явления диспепсии. Действие кеторолака в 1,3 раза превосходит эффект метамизола натрия. При лечении острой боли в спине кеторолак не уступает опиоидам по эффективности, превосходя их по безопасности, лучше переносится пациентами и экономически более выгоден.

Кеторолак способен уменьшать активность глии спинного мозга, обеспечивающего болевую чувствительность, в частности за счет ингибирования экспрессии протеазактивируемого рецептора-1.

Установлено, что кеторолак угнетает продукцию ряда провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии.

Длительность действия препарата зависит от функции почек. При приеме внутрь период полувыведения составляет 2,4–9 часов, при введении в мышцу — 3,5–9,2 часа, при введении в вену — 4–7,9 часов.

У пациентов с почечной недостаточностью период полувыведения увеличивается до 10,3–13,6 часов. Также период полувыведения увеличи-

вается у пожилых пациентов. Функция печени не влияет на период полувыведения препарата.

Длительность приема препарата не должна превышать 5 дней. Кеторолак не следует применять при гипокоагуляции, гиповолемии, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, с осторожностью — при холецистите и холестазае.

Кеторолак не применяется внутрь детям в возрасте до 16 лет (безопасность не установлена).

Риск развития серьезных НЛР возрастает при использовании высоких доз (более 40 мг/сут) и длительном применении (более 5 дней).

Лорноксикам. Лорноксикам оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие. Препарат сбалансировано ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, при этом обладает хорошим профилем безопасности и, в отличие от большинства НПВП, обладает низкой гастро- и кардиотоксичностью, не повышает артериальное давление. При длительном перманентном использовании имеет хороший профиль анальгезирующее действие / безопасность, а также не оказывает негативного влияния на хрящевую ткань. В связи с этим лорноксикам является препаратом выбора при лечении остеоартроза.

Препарат характеризуется следующими свойствами:

1) выраженно снижает боль, что обусловлено:

- блокадой ЦОГ-1 и ЦОГ-2;
- активирует систему нейропептидных опиоидов (повышение уровней диорфина и β -эндорфина);
- по анальгетическому действию сопоставим с 20 мг морфина, при этом не оказывает опиатоподобного действия на ЦНС и не вызывает лекарственной зависимости;

2) особенности:

- снижает длительность утренней скованности;
- улучшает функцию суставов;

- стимулирует синтез протеогликанов, предотвращая дегенерацию суставного хряща;
- создает высокие концентрации в полости суставов, где терапевтическая концентрация сохраняется длительное время (10–12 часов);
- имеет короткий период полувыведения (4 часа), что обеспечивает меньшую выраженность НПР со стороны ЖКТ;
- при длительном применении не кумулирует;
- метаболизируется в печени, не влияет на активность ферментов печени;
- фармакокинетика не изменяется у пожилых пациентов, что не требует коррекции дозы у больных старших возрастных групп.

Ксефокам-рапид — быстродействующая форма лорноксикама для перорального применения, обеспечивающая быстрый обезболивающий эффект.

Лумиракоксиб — селективный ЦОГ-2 ингибитор, высокоэффективный при лечении остеоартрита, ревматоидного артрита, а также для лечения болевого синдрома различной этиологии. Это единственный кислый коксиб, что определяет его длительное его нахождение в очагах воспаления и, соответственно, высокую клиническую эффективность.

Показано, что лумиракоксиб обладает способностью купировать болевой синдром при метастатическом поражении костей, а также тормозить процесс неопластического остеолита.

Лумиракоксиб, как и большинство коксибов, практически не оказывает гастротоксического действия. В ряде контролируемых клинических исследований было отмечено, что частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании лумиракоксиба не отличалась от плацебо и была достоверно ниже, чем при приеме неселективных ингибиторов ЦОГ. Также лумиракоксиб не оказывал статистически значимого влияния на частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Следует отметить, что лумиракоксиб противопоказан при гиперчувствительности (в т.ч. к сульфаниламидам), аллергических реакциях, связанных с приемом ацетилсалициловой кислоты и других НПВП, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, I и III триместре беременности, грудном вскармливании.

Лумиракоксиб может вызвать развитие следующих НЛР: боль в животе, диарею, диспепсию, метеоризм, тошноту, головную боль, головокружение, бессонницу, фарингит, ринит, синусит, анемию, периферические отеки, судороги в ногах, аллергические реакции в виде кожной сыпи и зуда.

Препарат применяется внутрь: при деформирующем остеоартрозе — 200 мг 1 раз в сутки или по 100 мг 2 раза в сутки; при необходимости — до 400 мг/сут в 2 приема; при ревматоидном артрите — 200–400 мг/сут в 2 приема.

Антациды уменьшают всасывание лумиракоксиба из ЖКТ, флуконазол снижает концентрацию препарата в плазме. Одновременное применение с варфарином увеличивает риск развития геморрагических осложнений.

Мелоксикам. Мелоксикам считается родоначальником преимущественных ЦОГ-2 ингибиторов, хотя был синтезирован еще до открытия изоформ ЦОГ.

Имеет длительный период полувыведения — 20 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Биодоступность составляет примерно 90% и не зависит от приема пищи.

Мелоксикам практически не усугубляет печеночную и почечную недостаточность. Он хорошо совместим с антацидами, циметидином, АСК и другими препаратами, которые чаще всего принимают больные, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями водно-солевого обмена.

Мелоксикам в стандартных дозах, в отличие от индометацина, не влияет на агрегацию тромбоцитов, экскрецию ПГЕ₂, электролитов и воды, на почечный кровоток, даже у больных с нарушением функции почек, не сни-

жает мочегонный и гипотензивный эффект фуросемида. При использовании мелоксикама наиболее часто встречаются нетяжелые НЛР со стороны ЖКТ.

В целом, частота почечных побочных эффектов на фоне лечения мелоксикамом на 50% ниже, чем при лечении пироксикамом.

В отличие от традиционных НПВП мелоксикам не оказывает повреждающего воздействия на суставной хрящ. Показана лучшая переносимость мелоксикама по сравнению с другими НПВП у пациентов с остеоартрозом.

Является препаратом выбора у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, поллинозом, факторами риска гастропатий.

Метамизол натрия. История практически всех современных синтетических анальгетиков началась в Германии на рубеже XIX-XX веков с открытия Людвигом Кнорром антипирина, вслед за которым появились ацетилсалициловая кислота, парацетамол и метамизол натрия. В клиническую практику метамизол был впервые внедрен в Германии в 1922 году.

Метамизол — был первым ненаркотическим анальгетиком, который можно было вводить парентерально.

В течение многих лет метамизол оставался очень популярным лекарственным средством, однако, широкое и практически бесконтрольное его применение как безрецептурного анальгетика с широким перечнем показаний привело в начале 70-х гг. к нескольким смертельным исходам, связанным с развитием агранулоцитоза.

Метамизол натрия вызывает тяжелые и многочисленные НЛР:

- агранулоцитоз;
- шок;
- канцерогенность;
- гепатоксичность;
- нефротоксичность;
- аллергические реакции;

- угнетение функции костного мозга;
- интерстициальный нефрит;
- гепатит;
- альвеолит;
- синдромы Лайела;
- синдром Стивенса-Джонсона.

Крупномасштабные исследования подтвердили высокий риск развития НЛР, прежде всего — агранулоцитоза, при использовании метамизола. Это привело к тому, что метамизол был запрещен в ряде стран, в то время как в других он остается широко доступным, в том числе как безрецептурное средство. Риск серьезных побочных эффектов при использовании комбинированных препаратов, содержащих метамизол, выше, чем при приеме «чистого» метамизола, поэтому в большинстве стран подобные средства были изъяты из обращения. Сейчас ЛП, содержащие метамизол, используются лишь в России и нескольких развивающихся странах.

Напроксен. Напроксен оказывает выраженное жаропонижающее и обезболивающее действие. Обладает благоприятным фармакокинетическим профилем. Его период полувыведения — 12–15 часов, что дает возможность назначать препарат 2 раза в сутки. Напроксен лучше накапливается в синовиальной ткани, чем другие производные пропионовой кислоты, создавая в очаге воспаления высокую концентрацию. Всасывание напроксена зависит от приема пищи, поэтому предпочтительнее ректальный путь введения. Напроксен удовлетворительно совместим с антацидами, бета-блокаторами и гипотензивными препаратами, что важно при использовании напроксена у пожилых людей с коморбидной патологией.

Напроксен обладает наиболее низким риском развития кардиоваскулярных осложнений, но чаще вызывает ЖКТ-осложнения.

Высокоэффективен у пациентов ревматологического профиля, но вызывает значительно меньше НЛР, чем индометацин или АСК.

Нимесулид. Клинически значимых взаимодействий между нимесулидом и другими препаратами пока не зарегистрировано. Однако необходимо иметь в виду, что нимесулид активно связывается с альбумином и потенциально может вытеснять другие препараты (фенофибрат, салициловая кислота, толбутамид) из связи с белками крови.

Определенную осторожность следует соблюдать при одновременном применении нимесулида с фуросемидом, дигоксином, тамоксифеном, варфарином и метотрексатом; таких больных необходимо тщательно наблюдать. Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов и препараты алюминия не оказывают существенного влияния на биодоступность нимесулида.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении нимесулида со следующими препаратами:

- дигоксин, фенитоин, препараты лития;
- диуретики, гипотензивные средства;
- другие НПВП;
- циклоспорин;
- метотрексат;
- противодиабетические средства.

При длительном применении необходим контроль функции почек.

Нимесулид с осторожностью назначают при:

- артериальной гипертензии;
- сердечной недостаточности;
- сахарном диабете II типа.

Нимесулид может вызвать:

- нарушения со стороны ЖКТ;
- бронхоспазм;
- аллергические реакции;
- легочные реакции.

Однако следует отметить, что нимесулид обладает значительно меньшей токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта и реже вызывает аллергические кожные и легочные реакции у больных астмой и нарушением толерантности к аспирину и другим НПВП, что, вероятно, связано с особенностями его химической структуры (является производным сульфонида), фармакодинамики и более высокой селективностью действия на ЦОГ-2, чем ЦОГ-1.

После появления информации о нескольких летальных исходах от печеночной недостаточности на фоне применения нимесулида, ЕМА (Европейское медицинское агенство) тщательно рассмотрев ситуацию, сочло благоприятным соотношение польза/ риск для нимесулида. При этом были введены ряд ограничений и рекомендаций по его применению:

- непрерывный курс лечения — не более 15 дней (при необходимости через некоторое время курс можно повторить);
- суточная доза — не более 100 мг;
- основные показания — острая ноцицептивная боль (острая головная боль, мигрень, острая боль в спине, боли при подагре, послеоперационные и посттравматические боли), первичная дисменорея (препарат II ряда);
- недопустимо сочетание с другими потенциально гепатотоксичными препаратами, а также при наркомании, алкоголизме, у пациентов с лихорадкой и гриппоподобными симптомами;
- не рекомендован детям младше 12 лет.

В ряде последних исследований, в которых принимали участие многие европейские страны, в том числе Франция, Италия, Нидерланды, было показано, что риск гепатотоксичности нимесулида не отличается от такового при применении других НПВП. Риск гепатотоксичности для нимесулида составил 1,88 случая на 1 млн пациенто-лет. Такая частота была характерна почти для всей группы НПВП и существенно ниже, чем для парацетамола (в терапевтических дозах).

При этом для нимесулида характерна значительно меньшая гастро-токсичность (почти в 3 раза ниже, чем при применении диклофенака), что обусловлено не только преимущественным ингибированием ЦОГ-2, но и его умеренной липофильностью и нейтральностью (рН – 6,5) за счет наличия метилсульфоновой группы.

Нимесулид обладает многофакторным механизмом действия:

- благодаря своим биохимическим особенностям нимесулид проникает в очаги воспаления и накапливается в них в большей концентрации, чем в плазме крови;
- действует на медиаторный компонент ноцицептивной боли, центральную сенситизацию, в результате оказывает выраженный обезболивающий эффект, который наступает через 15 минут;
- подавляет выброс гистамина, лейкотриенов, продукцию активных форм кислорода; снижает уровень матриксных металлопротеиназ, ФНО- α ;
- оказывает протективное действие на хрящ посредством ингибирования процессов апоптоза хондроцитов, что особо важно в лечении пациентов с остеоартритом;

Нимесулид высокоэффективен при лечении постоперационной боли и воспаления в «малой хирургии». В постоперационном периоде при ортопедических, оториноларингологических, стоматологических вмешательствах, в проктологии, урологии и гинекологии его обезболивающий эффект сопоставим с диклофенаком и напроксеном. Важной особенностью нимесулида, также позволяющей успешно применять его в послеоперационном периоде, является то, что он не удлиняет время кровотечения и не влияет на процессы коагуляции.

По безопасности и переносимости нимесулид практически не отличается от плацебо, а по эффективности сопоставим с диклофенаком, мелоксикамом, ибупрофеном, кетопрофеном, напроксеном. Также нимесулид безопасен в отношении коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний.

Парацетамол. Препарат оказывает выраженное обезболивающее и жаропонижающее действие, а противовоспалительное — практически отсутствует, что обусловлено преимущественным подавлением синтеза ПГ E₂ в головном мозге:

- избирательно ингибирует синтез ПГ в ЦНС;
- не оказывает ulcerогенного действия;
- не влияет на ССС;
- имеет максимальный профиль терапевтической безопасности по сравнению с другими НПВП;
- в дозах 1/4–1/8 от среднетерапевтической оптимизирует процессы биосинтеза и накопление макромолекул матрикса соединительной ткани, подавляя в ней развитие деструктивных процессов, т.е. оказывает хондропротекторное действие, которое, однако, недостаточно для самостоятельного применения для лечения остеоартроза;
- при приеме в максимальной дозе (4 г в сутки) — высокий риск возникновения локального некроза печени и острой почечной недостаточности.

Парацетамол метаболизируется в печени путем глюкуронирования (50–60%) и гидроксилирования (17%). При гидроксилировании образуется 8 активных метаболитов, которые затем конъюгируют с глутатионом. При недостатке глутатиона возможна блокада ферментных систем гепатоцитов с последующим их некрозом.

Часть препарата (10%) метаболизируется с участием изофермента CYP2E с образованием высокореакционноспособного метаболита — N-ацетил-p-бензохинонимина (NAPQI). При применении терапевтических доз парацетамола NAPQI образуется в небольших количествах, которые быстро конъюгируют с глутатионом с образованием нетоксичного меркаптатаи цистеина, и выделяются почками.

При применении терапевтических доз (500 мг до 4 раз/сут) в норме период полувыведения составляет 2–2,5 часа, а у пациентов с патологией печени или почек, у пожилых пациентов период полувыведения увеличи-

вается до 4 часов. В связи с этим у пациентов пожилого возраста, с патологией печени или почек, принимающих гепатотоксичные лекарственные средства или имеющих факторы риска гепатотоксичности, следует принимать парацетамол в более низкой суточной дозе. Парацетамол проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что применение парацетамола в дозах > 2 г/сут сопряжено с высоким риском ЖКТ-нарушений, нефротоксичности и кардиоваскулярных осложнений.

Использование парацетамола в дозах выше 3250 мг/сут приводит к повышению риска гепатотоксичности. В связи с этим в 2009 г. консультативная комиссия FDA рекомендовала снизить максимальную разовую дозу парацетамола с 1000 мг до 650 мг, а суточную — с 4000 мг до 3250 мг. В 2011 г. FDA рекомендовало снизить дозу парацетамола в комбинированных препаратах до 325 мг, а в 2013 г. — внести в инструкции препаратов, содержащих парацетамол, информацию о возможном риске развития тяжелых аллергических реакций (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез).

Целекоксиб — первый селективный ингибитор ЦОГ-2, внедренный в клиническую практику. Блокирует ЦОГ-2 примерно в 100-3000 раз сильнее, чем ЦОГ-1, что значительно превосходит традиционные НПВП и определяет высокую противовоспалительную эффективность препарата при низкой (практически отсутствующей) гастротоксичности.

Применение целекоксиба у людей пожилого возраста не требует изменения дозы, так как клинически значимых изменений фармакокинетики целекоксиба не наблюдается.

Целекоксиб может вызвать следующие НЛР:

- диспепсия, тошнота, диарея;
- сыпь;
- кашель, бронхоспазм, одышка;
- ринит, синусит.

Несмотря на отсутствие лекарственного взаимодействия с непрямymi антикоагулянтами (варфарин), у больных, принимающих оба препарата, следует контролировать показатели свертывания крови и титровать дозу антикоагулянта, так как повышается риск развития кровотечений и усиливается эффект варфарина.

Целекоксиб:

- не дает снижения гемоглобина;
- не вызывает обострения аспириновой чувствительной бронхиальной астмы, сердечной недостаточности;
- не индуцирует периферические отеки.

Целекоксиб оказывает антиканцерогенное действие: достоверно снижает частоту возникновения неопластических изменений ткани печени, числа новообразований пищевода, оказывая меньшее повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ по сравнению с АСК.

Механизм антиканцерогенной активности связан с ингибированием изофермента ЦОГ-2, гиперэкспрессия которого обнаружена при злокачественных новообразованиях разной локализации и связана с усилением клеточной пролиферации и ангиогенеза, подавлением апоптоза опухолевых клеток, супрессией иммунного ответа.

Имеют значение и ЦОГ-независимые механизмы: антимуtagenная активность целекоксиба, способность подавлять ПОЛ и снижать экспрессию маркеров пролиферации.

Антиканцерогенная активность, меньший (на 50–60% по сравнению с неселективными НПВП) риск развития НЛР со стороны ЖКТ, а также дозозависимый характер НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы (тромбоэмболические осложнения, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия) позволяют рассматривать возможность применения целекоксиба в качестве средства химиопрофилактики онкозаболеваний при условии применения в минимальной эффективной дозе и в течение ограниченного периода времени в группах высокого риска (целекоксиб утвержден FDA в

качестве средства химиопрофилактики колоректального рака у больных с семейным аденоматозным полипозом).

Рядом авторов показана нейропротективная активность селективных ЦОГ-2 – ингибиторов, в том числе целекоксиба.

Экспериментально показано, что ФАТ-зависимая активация ЦОГ-2 с последующим апоптозом нейрональных клеток является интегральным компонентом гибели нейронов на фоне развития судорожного синдрома. Локальная ишемия в условиях судорожного синдрома у крыс вызывает существенную гиперэкспрессию ЦОГ-2, а селективные ингибиторы ЦОГ-2 проявляют нейропротективную активность.

Показано, что НПВП, особенно ЦОГ-2 – ингибиторы оказывают нейропротективное действие при болезни Альцгеймера.

В развитии болезни Альцгеймера нейрональная гиперэкспрессия ЦОГ-2 приводит к персистированию воспаления в структурах головного мозга, а также может индуцировать апоптоз нейронов. Провоспалительные цитокины опосредуют гиперэкспрессию иРНК ЦОГ-2, а селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют ее экспрессию в астроцитах. Кроме того, клетки микроглии при патологической активации экспрессируют ЦОГ-2. Возможно, эти механизмы лежат в основе нейропротективного действия селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Следует отметить, что у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью дозу целекоксиба необходимо снизить в 2 раза, а у больных с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью применение целекоксиба не рекомендовано.

Эторикоксиб. Высокоэффективный и широкоприменяемый селективный ЦОГ-2 ингибитор. Эторикоксиб обладает низкой гастротоксичностью, так как не снижает синтез ПГ в слизистой ЖКТ.

Однако риск развития НПВП-гастропатии возрастает у больных:

- в возрасте старше 70 лет;
- имеющих в анамнезе язвенную болезнь;

- при сочетанном применении АСК или других антикоагулянтов;
- при сочетанном применении глюкокортикоидов.

Препарат не обладает гепатотоксическим действием. Эторикоксиб не влияет на агрегацию тромбоцитов, и не снижает антиагрегационной эффективности АСК. Также не вызывает бронхоспазм, в том числе у больных АСК-зависимой астмой.

Противовоспалительное действие препарата обусловлено не только блокадой ЦОГ-2, но и снижением секреции матриксных металлопротеиназ.

Особенностью эторикоксиба является высокая биодоступность — 100%. Препарат метаболизируется в печени с участием Cyp 3A4, в меньшей степени — Cyp2D6, Cyp2C9, Cyp1A2, Cyp2C19 с образованием неактивных метаболитов, имеет длительный период полувыведения — 22 часа, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Эторикоксиб выводится в основном почками (70%), и при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин — противопоказан. При лечении остеоартроза в дозе 60 мг в сутки по эффективности не уступает диклофенаку (50мг×3р/д), ибупрофену (800мг×3р/д), напроксену (500мг×2р/д) и целекоксибу (200мг×1р/д). При этом эторикоксиб сильнее устраняет болевой синдром по шкале WOMAC и эффективность сохраняется длительно, до 190 дней. Значительно эффективнее напроксена при лечении ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, индометацина — при лечении болей в нижней части спины и остром приступе подагры. Как и другие ЦОГ-2 селективные НПВП повышает АД, риск развития тромбозов, однако не изменяет маркеры сердечно-сосудистого риска:

- холестерин низкой кислотности;
- гомоцистеин;
- фибриноген;
- С-реактивный белок.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НПВП

При выборе НПВП следует принимать во внимание:

- наличие (и характер) факторов риска побочных эффектов;
- возраст пациента;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- совместимость НПВП с другими лекарственными препаратами;
- использовать минимально эффективные дозы и максимально короткие сроки терапии.

В процессе лечения необходим тщательный клинический и лабораторный мониторинг побочных эффектов НПВП:

1) базовое исследование:

- общий анализ крови, креатинин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза;
- при наличии факторов риска — обследование на наличие инфекции *Helicobacter pylori*, гастроскопия;

2) клиническое обследование:

- «черный» стул, диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе, отеки, затруднение дыхания;
- общий анализ крови 1 раз в год. Печеночные пробы, креатинин (по мере необходимости).

Примечание: при лечении диклофенаком аспаратаминотрансферазу и аланинаминотрансферазу следует определять через 8 нед. после начала лечения.

При совмещенном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сывороточный креатинин необходимо определять каждые 3 нед.

При необходимости длительного применения НПВП следует регулярно контролировать состояние пациента (Табл. 39).

Лечение следует начинать с наименее «токсичных» НПВП (диклофенак, ацеклофенак, кетопрофен, и особенно ибупрофен <1200 мг/сут). Поскольку побочные эффекты НПВП имеют зависимый от дозы характер, необходимо стремиться к назначению минимальной, но эффективной дозы.

Таблица 39

Лабораторный контроль при длительном назначении НПВП

Виды исследования	Каждые 2-3 недели	Каждые 1-3 месяца
Клинический анализ крови	+	
Клинический анализ мочи	+	
Анализ кала на скрытую кровь		+
Клиренс креатинина		+
Функциональные пробы Печени		+

ОТРАВЛЕНИЯ НПВП

НПВП являются одной из самых широко применяемых групп ЛП и при бесконтрольном их использовании возможно развитие острых и хронических интоксикаций (отравлений).

Наиболее часто наблюдаются отравления салицилатами. При повышении в плазме крови уровня салицилатов ≥ 20 мг могут появиться симптомы салицилизма:

- тошнота, рвота;
- головная боль;
- синдром гипервентиляции;
- психические расстройства.

Отравление салицилатами начинается с чрезмерной стимуляции дыхательного центра, вследствие чего развивается гипервентиляция и дыхательный алкалоз. На этом фоне компенсаторно развивается метаболический ацидоз и дегидратация.

Так же салицилаты разобщают процессы окислительного фосфорилирования, что приводит к увеличению потребления кислорода и глюкозы. В результате — гипертермия, одышка, тахикардия и гипогликемия.

Несмотря на то, что АСК не рекомендовано к применению у детей в возрасте до 14 лет с ОРВИ, гриппом и другими вирусными инфекциями в связи с высоким риском развития синдрома Рея (поражение печени, тяжелая энцефалопатия, отек мозга, летальность до 80%), передозировка АСК достаточно часто наблюдается у детей в возрасте 5 лет и младше.

Токсичность АСК неодинакова при однократном и хроническом приеме (дольше 1–2 дней). При остром отравлении АСК степень тяжести состояния пациента зависит от принятой дозы (Табл. 40).

Тяжесть поражения ЦНС при интоксикации салицилатами коррелирует с концентрацией препарата в ЦНС, а также с длительностью воздей-

ствия. Вследствие этого при остром отравлении тяжесть симптоматики поражения ЦНС связана преимущественно с дозой ЛП и при увеличении концентрации препарата в крови симптоматика нарастает.

Таблица 40

**Симптомы острого отравления
ацетилсалициловой кислотой у детей**

Принятая доза (мг/кг)	Степень интоксикации	Симптоматика
150-300	Слабая или Умеренная	Слабая: одышка от слабой до умеренной степени, иногда заторможенность
300-500	Тяжелая	Умеренная: сильная одышка, заторможенность или возбуждение
500	Потенциально Летальная	Тяжелая: сильная одышка, кома, иногда судороги

Важно, что хроническая интоксикация развивается при приеме значительно меньших доз, чем острая. Так, при использовании АСК в дозе 100 мг/кг/сут в течение 2-х или более дней, развиваются симптомы хронической интоксикации, которые отличаются от острой, и будут проявляться преимущественно в виде заторможенности, галлюцинаций, метаболического ацидоза и гипогликемии.

Более значительное поражение ЦНС при хроническом отравлении, с меньшими концентрациями препарата в крови, связано с большим временем для прохождения АСК через ГЭБ. Смерть при хронической интоксикации чаще наступает от отека лёгких и головного мозга.

Меры помощи при интоксикации ацетилсалициловой кислотой:

- промывание желудка;
- введение активированного угля — до 15г.
- обильное питье (молоко, сок) — до 50–100 мл/кг/сутки;
- внутривенное введение полиионных гипотонических растворов (1 часть 0,9% натрия хлорида и 2 части 10% глюкозы);

- при коллапсе — внутривенное введение коллоидных растворов;
- 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.

Интоксикация парацетамолом

Минимальная гепатотоксическая доза парацетамола у взрослых — 7,5 г, у детей — 150 мг/кг и более, тяжелое отравление — при приеме более 20 г. Симптомы интоксикации представлены в таблице (Табл. 41).

Таблица 41

Симптомы интоксикации парацетамолом

Стадия	Срок	Клиника
I	Первые 12-24 ч	Легкие симптомы раздражения ЖКТ Пациент не чувствует себя больным
II	2-3 дня	Симптомы со стороны ЖКТ, особенно тошнота и рвота Увеличение АЛТ, АСТ, билирубина, протромбинового времени Возможно проявление нефротоксичности (повышение уровня креатинина, олигурия)
III	3-4 дней	Неукротимая рвота Высокие значения АСТ, АЛТ (> 3000 МЕ/л), билирубина, увеличение протромбинового времени Клинические признаки печеночной недостаточности Лактацидоз Острая почечная недостаточность Острый панкреатит
IV	Спустя 5 дней	Восстановление функции печени или смерть от печеночной недостаточности

Токсическое действие парацетамола при интоксикации обусловлено образованием высокорекреационноспособного метаболита — N-ацетил-р-бензохинонимина (NAPQI), избыточное образование которого приводит к истощению запасов глутатиона. При истощении запасов печеночного глутатиона до 70–80% NAPQI связывается с гепатоцитами, вызывая их некроз. Этому способствует наличие факторов риска гепатотоксичности (хронические заболевания печени, вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекция, пожилой возраст, беременность, прием гепатотоксичных препаратов, прием индукторов монооксигеназ печени (CYP2E1), синдром Жильбера, кахексия, алкоголизм).

Симптомы интоксикации могут проявиться лишь в конечной стадии полиорганной недостаточности. На поздних стадиях интоксикации возможен некроз почечных канальцев, гипогликемическая кома. Наиболее высокая летальность наблюдается на 2–4 сутки отравления. Наиболее важным признаком тяжести интоксикации, возможного летального исхода и необходимости трансплантации печени является ацидоз (при pH артериальной крови ниже 7,3—смертность достигает 95%).

Для оценки тяжести прогноза интоксикации и необходимости трансплантации печени используют King's College Criteria:

- pH артериальной крови ниже 7,30 после восстановления объема циркулирующей крови ;
- уровень креатинина выше 3,4 мг/дл;
- протромбиновое время выше контрольного в 1,8 раза или более 100 сек, или Международное нормализованное отношение (МНО) выше 6,5;
- энцефалопатия III или IV степени.

Также предикторами неблагоприятного прогноза являются следующие:

- концентрация фосфата в сыворотке: более 1,2 ммоль/л;
- гиперпролактинемия: > 3,5 ммоль/л до и > 3,0 ммоль/л после восстановления объема жидкости;

- почечная недостаточность;
- печеночная энцефалопатия: III степень и выше.

При своевременном оказании адекватной медицинской помощи летальность составляет менее 2%. У пациентов, выживших после отравления, наблюдается полное восстановление функции печени и качества жизни.

Меры помощи при интоксикации парацетамолом:

- промывание желудка;
- введение активированного угля;
- вызывание рвоты;
- N-ацетилцистеин (является донатором глутатиона, специфический антидот парацетамола):
 - в нагрузочной дозе 140 мг/кг с последующим введением 17 доз по 70 мг/кг через каждые 4 часа (общая продолжительность лечения — 72 часа);
 - либо 150 мг/кг (в течение 1 часа), затем 50 мг/кг (в течение 4-х часов) и 100 мг/кг (в течение 16 часов);
 - 20% раствор внутрь в течение первых 8–24 часов;
 - глюкоза в/в;
 - витамин K₁ (фитоменадион) 1–10 мг в/м, нативная плазма, факторы свертывания крови (при 3-кратном увеличении протромбинового времени).

Парентеральное введение N-ацетилцистеина возможно прекратить при нормализации уровня АЛТ и парацетамола в крови. Введение N-ацетилцистеина является обязательным при:

- нарушении психического статуса;
- ЖКТ-кровотечении;
- приеме гидроксида натрия;
- беременности — потенциальная токсичность парацетамола для плода.

Инттоксикация другими НПВП.

Инттоксикация **диклофенаком** встречается достаточно редко. При этом могут наблюдаться:

- головокружение;
- головная боль;
- гипервентиляция;
- спутанность сознания;
- ЖКТ-кровотечение;
- нарушение функции печени и почек.

Для лечения используют общие принципы лечения отравлений.

Важно, что **ибупрофен** является наиболее безопасным препаратом в отношении развития возможного отравления. При использовании доз менее 400 мг/кг не развиваются жизнеугрожающие нарушения. При передозировке могут наблюдаться следующие симптомы:

- **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота;
- **ЦНС:** головная боль, шум в ушах, судороги, апноэ, кома;
- **ССС:** ↓↓ АД, ↑↑ ЧСС или ↓↓ ЧСС;
- **почки:** ОПН;
- **печень:** печеночная недостаточность;
- **другие:** метаболический ацидоз.

Меры помощи включают общие принципы лечения отравлений.

При передозировке **кеторолака** наблюдаются нарушения со стороны ЖКТ, почек, возможен метаболический ацидоз.

Меры помощи: промывание желудка, введение адсорбентов, проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание жизненно важных функций организма. Проведение диализа — малоэффективно.

Инттоксикации **мелоксикамом** встречается достаточно редко, лишь при превышении максимальной рекомендуемой дозы более, чем в 10 раз.

При этом могут наблюдаться:

ЦНС: заторможенность, угнетение дыхания, судороги, кома;

ЖКТ: боли в эпигастрии, тошнота, рвота;

ССС: ↓↓ АД, ↑↑ ЧСС или ↓↓ ЧСС, остановка сердца;

почки: ОПН;

печень: нарушения функции.

Меры помощи: промывание желудка, уголь активированный, симптоматическая терапия, колестирамин. Форсированный диурез, гемодиализ, ощелачивание мочи малоэффективны.

В случае передозировки **напроксена** наблюдаются нарушения со стороны ЦНС (угнетение сознания, заторможенность, сонливость, головокружение, кома, угнетение дыхания, апноэ, в редких случаях — судороги), со стороны ЖКТ (диспепсия, редко — кровотечения), транзиторные нарушения функции печени, гипопротромбинемия. Редко могут возникнуть ОПН, анафилактоидные реакции, гипертензия.

Меры помощи включают промывание желудка, введение угля активированного, осмотических слабительных. Следует отметить, что напроксен при введении в организм связывается с белками на 99%, вследствие чего гемодиализ, форсированный диурез, подщелачивание мочи и гемоперфузия неэффективны.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Решение данных тестовых заданий направлено на освоение обще- профессиональных и профессиональных компетенций (ОПК-2, ОПК-3, ОПК-4, ОПК-5, ОПК-6, ОПК-8, ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-4, ПК-5, ПК-9, ПК-20, ПК-21, ПК-22).

I. Выбрать один правильный ответ.

1. МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ БРОНХОСПАЗМА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ САЛИЦИЛАТОВ

- a) блокада β_2 -адренорецепторов бронхов
- b) стимуляция α -адренорецепторов
- c) сдвиг метаболизма арахидоновой кислоты в гладкой мускулатуре бронхов в сторону образования лейкотриенов
- d) стимуляция выделения гистамина тучными клетками

2. ПРИ ЗАТЯЖНОМ ТЕЧЕНИИ РЕВМАТИЗМА РЕКОМЕНДОВАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ

- a) пенициллин аспирин
- b) пенициллин преднизолон
- c) делагил аспирин

3. ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЙ ИНГИБИТОР ЦОГ-2

- a) мелоксикам
- b) валидол
- c) нитросорбид
- d) нитроглицерин
- e) валокордин

4. СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ЦОГ-2

- a) диклофенак натрия
- b) эторикокиб
- c) нимесулид
- d) парацетамол
- e) кислота ацетилсалициловая

5. ВЫСОКИЙ УЛЬЦЕРОГЕННЫЙ РИСК НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ ПРИЕМЕ

- a) ибупрофена
- b) нимесулида
- c) этирикоксиба
- d) индометацина
- e) напроксена

6. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ ПРИМЕНЯЮТ

- a) омепразол
- b) атропин
- c) гастрोцепин
- d) парацетамол
- e) морфин
- f) маалокс

7. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ОКАЗЫВАЮТ

- a) толметин
- b) ибупрофен
- c) фенилбутазон
- d) кислота мефенамовая
- e) кислота меклофенамовая
- f) пироксикам

8. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ (АНАЛЬГЕТИЧЕСКУЮ НЕФРОПАТИЮ) НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЗЫВАЮТ

- a) мелоксикам
- b) фенилбутазон
- c) эторикоксиб
- d) парацетамол
- e) толметин
- f) пироксикам

9. СЕЛЕКТИВНЫЕ ЦОГ-2 ИНГИБИТОРЫ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЗЫВАЮТ

- a) задержку жидкости в организме
- b) сухость слизистых оболочек
- c) изъязвление слизистой ЖКТ
- d) бронхоспазм
- e) обстипацию
- f) пилороспазм

10. ВЫРАЖЕННОЕ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ ОКАЗЫВАЮТ

- a) мелоксикам
- b) нимесулид
- c) мефенамовая кислота
- d) меклофенамовая кислота
- e) индометацин
- f) парацетамол

11. КАК ВЛИЯЮТ НПВП НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

- a) повышают
- b) не влияют
- c) снижают

12. НАИБОЛЬШИЙ ГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ОКАЗЫВАЕТ

- a) напроксен
- b) ибупрофен
- c) кислота ацетилсалициловая
- d) мелоксикам
- e) нимесулид
- f) диклофенак натрия

13. НАИМЕНЬШИЙ ГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ОКАЗЫВАЕТ:

- a) напроксен
- b) ибупрофен
- c) кислота ацетилсалициловая
- d) мелоксикам

- e) нимесулид
- f) диклофенак натрия

14. РИСК КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СЕЛЕКТИВНЫХ ЦОГ-2 ИНГИБИТОРОВ

- a) снижается;
- b) не изменяется;
- c) повышается.

15. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ НАБЛЮДАЮТСЯ ПРИ ПРИЕМЕ

- a) ибупрофена
- b) диклофенака натрия
- c) напроксена
- d) пироксикама
- e) фенилбутазона

16. ОЧЕНЬ РЕДКО ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ НАБЛЮДАЮТСЯ ПРИ ПРИЕМЕ

- a) ибупрофена
- b) метамизола натрия
- c) индометацина
- d) оксифенилбутазона
- e) фенилбутазона

17. УГНЕТЕНИЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ В КОСТНОМ МОЗГЕ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ ПРИЕМЕ

- a) ибупрофена
- b) метамизола натрия
- c) мелоксикама
- d) нимесулида
- e) парацетамола
- f) эторикоксиба

18. НЕ ВЛИЯЮТ НА ПРОЦЕССЫ БИОСИНТЕЗА В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

- a) диклофенак натрия
- b) индометацин
- c) фенилбутазон
- d) напроксен
- e) нимесулид
- f) ацеклофенак

19. УГНЕТАЮТ ПРОЦЕССЫ БИОСИНТЕЗА В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

- a) диклофенак натрия
- b) набуметон
- c) фенилбутазон
- d) беноксапрофен
- e) парацетамол
- f) ацеклофена

20. СТИМУЛИРУЮТ ПРОЦЕССЫ БИОСИНТЕЗА В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

- a) диклофенак натрия
- b) набуметон
- c) нимесулид
- d) напроксен
- e) фенилбутазон
- f) беноксапрофен
- g) ибупрофен

21. РИСК РАЗВИТИЯ КРИПТОРХИЗМА У РОДИВШИХСЯ МАЛЬЧИКОВ ПОВЫШАЕТСЯ ПРИ ПРИЕМЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- a) диклофенака натрия
- b) набуметона
- c) нимесулида
- d) напроксена
- e) фенилбутазона
- f) беноксапрофена
- g) ибупрофена

22. РИСК РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА ПОВЫШАЕТСЯ ПРИ ПРИЕМЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- a) диклофенака натрия
- b) набуметона
- c) нимесулида
- d) кислоты ацетилсалициловой
- e) фенилбутазона
- f) беноксапрофена
- g) парацетамола

23. К ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМУ ЗАКРЫТИЮ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА И РАЗВИТИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПЛОДА / НОВОРОЖДЕННОГО МОЖЕТ ПРИВЕСТИ ПРИЕМ

- a) диклофенака натрия
- b) набуметона
- c) индометацина
- d) напроксена
- e) фенилбутазона
- f) беноксапрофена
- g) ибупрофена

24. РАЗВИТИЕ КОМПЕНСИРОВАННОГО ГИПОГОНАДИЗМА У ДЕТЕЙ МОЖЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ ПРИ ПРИЕМЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- a) диклофенака натрия
- b) набуметона
- c) индометацина
- d) напроксена
- e) фенилбутазона
- f) беноксапрофена
- g) ибупрофена

25. У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА РИСК РАЗВИТИЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ (СПУТАННОСТЬ СОЗНАНИЯ, ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ) ПОВЫШАЕТСЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ:

- a) диклофенака натрия
- b) набуметона
- c) индометацина
- d) напроксена
- e) фенилбутазона
- f) беноксапрофена
- g) ибупрофена

26. КАК ВЛИЯЕТ ПРИМЕНЕНИЕ САЛИЦИЛАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРОНОЛАКТОНА

- a) повышает
- b) снижает
- c) не влияет

27. КАК ВЛИЯЕТ ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНИЛБУТАЗОНА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА РИСК РАЗВИТИЯ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТИ

- a) повышает
- b) снижает
- c) не влияет

28. КАКОЙ НПВП С ВЫРАЖЕННЫМ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМ ЭФФЕКТОМ ЯВЛЯЕТСЯ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

- a) диклофенак натрия
- b) набуметон
- c) фенилбутазон
- d) беноксапрофен
- e) парацетамол
- f) ацеклофенак

29. АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ОБУСЛОВЛЕН

- a) взаимодействием с опиатными рецепторами
- b) с угнетением биосинтеза простагландинов
- c) с уменьшением сенсibilизации рецепторов к действию брадикинина
- d) с местноанестезирующим действием этих веществ

30. АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И ЖАРОПОНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТЫ САЛИЦИЛАТОВ И ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛОНА СВЯЗАНЫ С УГНЕТЕНИЕМ ОБРАЗОВАНИЯ

- a) эндорфинов
- b) энкефалинов
- c) простагландинов

31. КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ ВЫЗЫВАЕТ

- a) снотворный эффект
- b) угнетение дыхания
- c) жаропонижающий эффект
- d) седативный эффект
- e) эйфорию
- f) болеутоляющий эффект

32. БОЛЕУТОЛЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ ОБУСЛОВЛЕН ВЛИЯНИЕМ НА

- a) опиоидные рецепторы
- b) синтез простагландинов
- c) натриевые каналы мембран нейронов

33. В КАЧЕСТВЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ ПРИ ЛИХОРАДКЕ ПРИМЕНЯЮТ

- a) наркотические анальгетики
- b) ненаркотические анальгетики
- c) антагонисты наркотических анальгетиков

34. ЖАРОПОНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ ВЫЗЫВАЮТ

- a) атропин
- b) тримеперидин (промедол)
- c) парацетамол
- d) фентанил
- e) нитроглицерин
- f) фенобарбитал

35. КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ ИНГИБИРУЕТ

- a) фосфолипазу a2
- b) циклооксигеназу
- c) липоксигеназу

36. КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ

- a) снотворный эффект
- b) изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта
- c) физическую лекарственную зависимость

37. КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ

- a) антагонист опиоидных анальгетиков
- b) опиоидный анальгетик
- c) ненаркотический анальгетик

38. КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ

- a) фибринолитическое средство
- b) антифибринолитическое средство
- c) антианемическое средство
- d) антиагрегант

39. МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ (АНАЛЬГИН) ПРИМЕНЯЮТ

- a) для купирования сильных болей при инфаркте миокарда
- b) при болях, связанных с воспалением (миалгии, невралгии)
- c) как антацидное средство

40. МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ (АНАЛЬГИН)

- a) ненаркотический анальгетик
- b) опиоидный анальгетик
- c) антагонист опиоидных анальгетиков

41. МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ (АНАЛЬГИН)

- a) наркотический анальгетик
- b) оказывает противовоспалительное действие
- c) вызывает эйфорию
- d) оказывает атропиноподобное действие
- e) вызывает физическую лекарственную зависимость

42. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА
ИНГИБИРУЮТ

- a) фосфолипазу a₂
- b) липоксигеназу
- c) циклооксигеназу

43. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА
УГНЕТАЮТ ОБРАЗОВАНИЕ

- a) фосфолипидов
- b) арахидоновой кислоты
- c) простагландинов
- d) лейкотриенов

44. ПРАВИЛЬНО

- a) морфин вызывает мидриаз
- b) тримеперидин (промедол) оказывает противовоспалительное действие
- c) целекоксиб - селективный ингибитор ЦОГ-2
- d) правильных утверждений нет

45. ПРАВИЛЬНО

- a) целекоксиб — селективный ингибитор ЦОГ-2
- b) фентанил слабее морфина по анальгетической активности
- c) правильных утверждений нет

46. ПРАВИЛЬНЫЕ УТВЕРЖДЕНИЯ

- a) кислота ацетилсалициловая обладает противовоспалительной активностью
- b) фенилэфрин (мезатон) снижает артериальное давление

- с) преноксдiazин (либексин) — противокашлевое средство периферического действия
- d) этилбискумацетат (неодикумарин) — гастропротектор

47. ПРИ АРТРИТАХ ПРИМЕНЯЮТ

- a) фентанил
- b) морфин
- с) кислоту ацетилсалициловую
- d) диклофенак натрия

48. ПРИ БОЛЯХ, СВЯЗАННЫХ С ВОСПАЛЕНИЕМ, ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ ИЗ ЧИСЛА ПРОИЗВОДНЫХ

- a) салициловой кислоты
- b) парааминофенола

49. ПРИ БОЛЯХ, СВЯЗАННЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ (МИАЛГИЯХ, НЕВРАЛГИЯХ, АРТРАЛГИЯХ), ПРИМЕНЯЮТ

- a) морфин
- b) дроперидол
- с) фенилбутазон (бутадион)
- d) фентанил
- e) тримеперидин (промедол)

50. ПРИ МИАЛГИЯХ ПРИМЕНЯЮТ

- a) метамизол натрия (анальгин)
- b) фентанил
- с) тримеперидин (промедол)
- d) кислоту ацетилсалициловую

51. ПРИ НЕВРАЛГИЯХ ОБЫЧНО ПРИМЕНЯЮТ:

- a) морфин
- b) метамизол натрия (анальгин)
- с) буторфанол
- d) кислоту ацетилсалициловую

52. ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ УГНЕТАЮТ
ОБРАЗОВАНИЕ

- a) фосфолипидов
- b) арахидоновой кислоты
- c) простагландинов
- d) эндорфинов

53. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ
В МЕХАНИЗМЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

- a) салицилатов
- b) производных парааминофенола
- c) морфина

54. САЛИЦИЛАТЫ ИНГИБИРУЮТ

- a) фосфолипазу a2
- b) циклооксигеназу
- c) липоксигеназу
- d) ни одно из перечисленных

55. САЛИЦИЛАТЫ

- a) взаимодействуют с опиоидными рецепторами
- b) ингибируют фосфолипазу a2
- c) ингибируют циклооксигеназу

56. ПРАВИЛЬНО

- a) фентанил — антагонист опиоидных рецепторов
- b) метамизол натрия (анальгин) — опиоидный анальгетик
- c) налоксон — агонист опиоидных анальгетиков
- d) парацетамол — производное салициловой кислоты
- e) правильных утверждений нет

57. ПРАВИЛЬНО

- a) метамизол натрия (анальгин) — производное парааминофенола
- b) фентанил обладает противовоспалительным свойством
- c) морфин вызывает обстипацию
- d) диклофенак применяется при артралгиях и миалгиях
- e) правильных утверждений нет

58. ПРЕИМУЩЕСТВЕННО С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ СВЯЗАН БОЛЕУТОЛЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- a) салицилатов
- b) производных парааминофенола

59. ЭФФЕКТЫ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ОБУСЛОВЛЕНЫ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ

- a) с адренорецепторами
- b) с холинорецепторами
- c) с опиоидными рецепторами
- d) ни с одним из указанных типов рецепторов

60. УКАЖИТЕ НПВС, КОТОРЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО УГНЕТАЮТ ЦОГ-2

- a) диклофенак натрия
- b) мелоксикам
- c) кислота мефенамовая
- d) кислота толфенамовая
- e) кислота ацетилсалициловая
- f) ибупрофен

Для каждого вопроса, пронумерованного цифрой, выбрать ответ, обозначенный буквенным индексом. Один и тот же ответ может быть использован один или несколько раз.

II. К какой группе относится препарат?

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 1. Кислота ацетилсалициловая (аспирин) | A. Оксикамы |
| 2. Напроксен | B. Производные фенилуксусной кислоты |
| 3. Мефенамовая кислота | C. Производные салициловой кислоты |
| 4. Фенилбутазон (бутадион) | D. Производные пропионовой кислоты |
| 5. Флуфенамовая кислота | |
| 6. Пироксикам | |
| 7. Салициловая кислота (натрия салицилат) | |

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 8. Ибупрофен (бруфен) | Е. Производные индолуксусной кислоты |
| 9. Мелоксикам | Ф. Производные антраниловой кислоты |
| 10. Целекоксиб | Г. Коксибы |
| 11. Метамизол натрия (анальгин) | Н. Производные пиразолона |
| 12. Индометацин | |
| 13. Эторикоксиб | |
| 14. Диклофенак (вольтарен, ортофен) | |

III. Ответьте на вопросы по фармакотерапии

1. Средство, снижающее агрегацию тромбоцитов и не влияющее на синтез простаглицлина в сосудистой стенке.
2. Противовоспалительное средство больному с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.
3. Противовоспалительное средство больному тромбозом.
4. Селективный ингибитор ЦОГ-2, обладающий определенным противоопухолевым действием.
5. Противовоспалительное средство больному ревматоидным артритом, обладающее низкой гастротоксичностью.
6. Средство для лечения альгодисменореи.
7. Противовоспалительное средство, оказывающее наименьшее гепатотоксическое действие.
8. Противовоспалительное средство, обладающее низкой гастротоксичностью и не снижающее агрегации тромбоцитов.
9. Противовоспалительное средство больному подагрой.
10. Средство больному ревматоидным артритом, которое создает высокие концентрации в синовиальной жидкости.
11. Противовоспалительный препарат, который применяют для закрытия артериального протока у новорожденных.

IV. Ответьте на вопросы, следуя инструкции.

А	В	С	Д	Е
Если верно 1, 2, 3	Если верно 1, 3	Если верно 2, 4	Если верно 4	Если верно все

1. КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ

- 1) снижает агрегацию тромбоцитов
- 2) обладает ulcerогенным действием
- 3) вызывает транзиторное нарушение слуха
- 4) может вызвать лейкопению

2. КАКИЕ НПВС ОБЛАДАЮТ НАИМЕНЬШЕЙ УЛЬЦЕРОГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ

- 1) целекоксиб
- 2) мелоксикам
- 3) нимесулид
- 4) эторикоксиб

3. ФЕНИЛБУТАЗОН (БУТАДИОН)

- 1) снижает синтез TxA_2 и тромбина в тромбоцитах
- 2) оказывает сильное противовоспалительное действие
- 3) усиливает выведение солей мочевой кислоты
- 4) может вызвать лейкопению (агранулоцитоз)

4. ОТМЕТЬТЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕЛЕКОКСИБА

- 1) оказывает противовоспалительное действие
- 2) избирательно ингибирует ЦОГ-2
- 3) не оказывает гастротоксического действия
- 4) не снижает агрегацию тромбоцитов

5. КАКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПОЧЕК МОГУТ ВЫЗВАТЬ НПВС

- 1) задержка ионов натрия
- 2) задержка ионов калия
- 3) острая почечная недостаточность
- 4) интерстициальный нефрит

6. УКАЖИТЕ НПВС, КОТОРЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО УГНЕТАЮТ ЦОГ-2

- 1) набуметон
- 2) мелоксикам
- 3) нимесулид
- 4) напроксен

7. ЧТО ХАРАКТЕРНО ДЛЯ АЦЕТАМИНОФЕНА (ПАРАЦЕТАМОЛ)

- 1) является основным метаболитом фенаcetина в организме
- 2) способен вызывать метгемоглобинемию
- 3) может оказывать гепато- и нефротоксическое действие
- 4) создает высокие концентрации в синовиальной жидкости суставов

8. ПОЧЕМУ НЕЖЕЛАТЕЛЬНО ПРИМЕНЯТЬ НПВС В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

- 1) тормозят синтез простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$
- 2) вызывают пролонгацию беременности
- 3) замедляют родовую деятельность
- 4) оказывают тератогенное действие

9. ПОЧЕМУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЬГОДИСМЕНОРЕЕ ЭФФЕКТИВНЫ НПВС

- 1) уменьшает образование простагландинов E_2 и I_2
- 2) повышает сократимость миометрия
- 3) уменьшает образование простагландина $F_{2\alpha}$
- 4) оказывает тромболитическое действие

10. С ЧЕМ СВЯЗАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕНИЛБУТАЗОНА (БУТАДИОН) ПРИ ПОДАГРЕ

- 1) усиливает экскрецию мочевой кислоты
- 2) снижает почечный кровоток
- 3) оказывает сильное противовоспалительное действие
- 4) снижает агрегацию тромбоцитов

V. Закончите утверждения.

1. МЕХАНИЗМ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ (ОРТОФЕН) ОБУСЛОВЛЕН

- a) уменьшением синтеза простагландина E_1
- b) увеличением теплоотдачи
- c) угнетением центра терморегуляции
- d) уменьшением содержания цАМФ в термочувствительных клетках гипоталамуса
- e) уменьшением импульсации с холодových рецепторов

2. ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС СВЯЗАНО С

- a) уменьшением чувствительности болевых рецепторов
- b) нарушением проведения болевых импульсов в ЦНС
- c) уменьшением воспалительного отека
- d) уменьшением синтеза простагландинов в таламусе
- e) угнетением активности болевых центров коры

3. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС ОБУСЛОВЛЕНО

- a) уменьшением проницаемости капилляров
- b) уменьшением синтеза простагландинов
- c) усилением экссудации
- d) ингибированием ЦОГ
- e) снижением температуры тела

4. УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ САЛИЦИЛАТОВ ОБУСЛОВЛЕНО

- a) угнетением ЦОГ-1
- b) нарушением синтеза гастропротекторных простагландинов
- c) повышением выработки гастрина
- d) стимулирующим влиянием на центр блуждающих нервов
- e) прямым раздражающим действием на слизистую оболочку желудка

5. Селективные ЦОГ-2 ингибиторы

- a) не оказывают гастротоксического действия
- b) не снижают агрегацию тромбоцитов
- c) задерживают жидкость в организме
- d) угнетают образование провоспалительных простагландинов
- e) по эффективности не уступают стандартным НПВС

VI. Указать избирательность действия нестероидных противовоспалительных препаратов в отношении ЦОГ.

№№ п/п	Препараты (ингибиторы ЦОГ)	ЦОГ-1	ЦОГ-2
1.	Кислота ацетилсалициловая (аспирин) (0,05–0,125 мкг/сут)		
2.	Кислота ацетилсалициловая (аспирин) (в средних и высоких терапевтических дозах)		
3.	Индометацин		
4.	Диклофенак (вольтарен, ортофен)		
5.	Мелоксикам		
6.	Целекоксиб		
7.	Набуметон		
8.	Нимесулид		

VII. Определить нестероидные противовоспалительные средства по побочным эффектам А-В: фенилбутазон (бутадиион), парацетамол, кислота ацетилсалициловая (аспирин).

Побочные эффекты	А	Б	В
Аллергические реакции	+	+	+
Гастротоксичность		+	
Нефротоксичность	+		
Метгемоглобинемия	+		
Желудочные кровотечения		+	
Анемия		+	
Снижение слуха		+	
Гранулоцитопения (агранулоцитоз)			+
Отеки			+

VIII. Определить препараты А-В: морфин, метамизол натрия (анальгин), динитрогена оксид (азота закись).

	Механизм обезболивающего действия	Показания к применению	Побочные эффекты
А	Усиление действия антиноцицептивной системы. Угнетение суммации болевых импульсов в таламической области	Травматический шок; в составе премедикации перед операцией; инфаркт миокарда; паллиативная терапия онкологических больных	- Угнетение дыхания - Снижение АД - Аритмии - Тошнота, рвота
Б	Угнетение внутрицентральных механизмов проведения боли. Неспецифическое угнетение других отделов головного мозга	Оперативные, хирургические вмешательства; травматический шок; инфаркт миокарда; острый панкреатит; обезболивание родов	- Повышение АД - Аритмии - Диффузионная гипоксия - Снижение почечного и печеночного кровотока - Повышение внутричерепного давления
В	Уменьшение образования медиаторов боли и воспаления в очаге воспаления	Ревматические артриты, головная, зубная боль, миалгии, невралгии	- Лейкопения - Тромбоцитопения - Анемия - Интерстициальный нефрит - Аллергические реакции - Снижение остроты слуха

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Решение данных ситуационных задач направлено на освоение профессиональных компетенций (ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-4, ПК-5, ПК-9, ПК-20, ПК-21, ПК-22).

Задача № 1.

Больной К., 65 лет, обратился к врачу по поводу ревматоидного артрита. Из анамнеза выявлено, что пациент страдает подагрой. Какой препарат следует назначить пациенту? Каковы меры профилактики возможной гастротоксичности препаратов данной группы?

Задача № 2.

Врач, зная о меньшей гастротоксичности рофекоксиба, предложил больному стенокардией использовать этот препарат в качестве антиагреганта вместо кислоты ацетилсалициловой. Однако проведенный через неделю анализ крови показал, что агрегация тромбоцитов не снизилась. В чем ошибка врача?

Задача № 3.

Мальчик 7 лет доставлен в реанимационное отделение в коматозном состоянии. Родители сообщили, что неделю назад ребенок заболел гриппом. В качестве жаропонижающего средства ему была назначена кислота ацетилсалициловая. При осмотре у мальчика: арефлексия, мышечная гипотония, очаговая неврологическая симптоматика, угнетение дыхания, сердечная и почечная недостаточность. Внутричерепное давление повышено. Печень увеличена, плотной консистенции, болезненна при пальпации. При анализе крови: повышена активность трансаминаз, уровень мочевины, билирубинемия. Установите диагноз. Меры помощи.

Задача № 4.

Больному с высокой температурой врач назначил жаропонижающее средство в таблетках. Через несколько дней у больного появились боли в области желудка, тошнота, признаки желудочного кровотечения. Определите препарат, назначенный больному. Назовите меры профилактики подобных осложнений.

Задача № 5.

Ребенок 6 лет во время терапии острого суставного ревматизма получал длительное время противоревматическое средство. При анализе крови выявлены агранулоцитоз, лейкопения. Появилась пастозность тканей. Определите препарат, назначенный ребенку. Какова тактика врача при выявлении указанного осложнения?

Задача № 6.

Больной обратился к врачу по поводу болей в суставах. Из анамнеза установлено, что больной много лет страдает ревматизмом и тромбозом. Врач назначил нестероидное противовоспалительное средство.

Спустя две недели у больного появились отеки, тошнота, рвота, боли в ЖКТ, дерматит. При обследовании выявлено: лейкопения, анемия, миокардиодистрофия. Какой препарат был назначен пациенту?

Задача № 7.

Больной страдает ревматоидным артритом и бронхиальной астмой. Какой препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств следует назначить пациенту?

Задача № 8.

Больная Н., 78 лет, обратилась к врачу с жалобами на боли в тазобедренных суставах, усиливающиеся при движении, на ограничение подвижности, ухудшение сна. При осмотре выявлены: ограничение движений в тазобедренных суставах, болезненность при пальпации. При рентгенологическом исследовании тазобедренных суставов выявлен остеоартроз. Врач назначил противовоспалительный препарат. Спустя две недели больная обратилась к врачу с жалобами на боли в эпигастрии, тошноту, рвоту, носовые кровотечения. Врач изменил назначение и объяснил, что прием этого препарата не вызовет указанных осложнений. Что назначил врач?

Задача № 9.

Больному по поводу высокой температуры ($40,5^{\circ}\text{C}$) в мышцу было введено жаропонижающее средство. Через 15 минут больной побледнел, у него выступил холодный пот, снизилось АД, появилась одышка. Какое осложнение развилось у больного? Каковы меры помощи? Что нужно было узнать у больного, прежде чем вводить препарат?

Задача № 10.

Больному с деформирующим остеоартрозом, в анамнезе у которого язва желудка, врач назначил противовоспалительное средство. Больной принимал препарат в течение двух недель. По окончании лечения у больного появились изжога, рвота, метеоризм, боли в области желудка. Препарат какой группы был назначен врачом? В связи с чем у пациента появились указанные жалобы? Проанализируйте лечение.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ЗАДАНИЯМ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Эталоны ответов к тестовым заданиям

I.

1.	c	11.	A	21.	g	31.	c	41.	b	51.	b
2.	c	12.	A	22.	a	32.	b	42.	c	52.	c
3.	a	13.	B	23.	c	33.	b	43.	c	53.	a
4.	b	14.	C	24.	g	34.	c	44.	c	54.	b
5.	d	15.	E	25.	c	35.	b	45.	a	55.	c
6.	a	16.	A	26.	b	36.	b	46.	c	56.	e
7.	c	17.	B	27.	a	37.	c	47.	d	57.	d
8.	b	18.	A	28.	e	38.	d	48.	a	58.	a
9.	a	19.	C	29.	b	39.	b	49.	c	59.	d
10.	e	20.	F	30.	c	40.	a	50.	a	60.	b

II.

1-C	8-D
2-D	9-A
3-F	10-G
4-H	11-H
5-F	12-E
6-A	13-G
7-C	14-B

III.

1. Кислота ацетилсалициловая (в низких дозах).
2. Мелоксикам, эторикоксиб.
3. Фенилбутазон (бутадион).
4. Целекоксиб.
5. Диклофенак.
6. Диклофенак, напроксен, кетопрофен, ибупрофен.
7. Мефенамовая кислота, толфенамовая кислота.
8. Ибупрофен.

9. Фенилбутазон (бутадион).
10. Мелоксикам, пироксикам, теноксикам.
11. Индометацин.

IV.

- | | | |
|----|---|------|
| 1- | A | 6- A |
| 2- | E | 7- A |
| 3- | E | 8- E |
| 4- | E | 9- B |
| 5- | E | 10-B |

V.

1. a, b, c, d, e
2. a, b, c, d
3. a, b, d
4. a, b, c, e
5. a, b, c, d, e

VI.

№№ п/п	Препараты (ингибиторы ЦОГ)	ЦОГ-1	ЦОГ-2
1.	Кислота ацетилсалициловая (аспирин) (0,05- 0,125 мкг/сут)	+	
2.	Кислота ацетилсалициловая (аспирин) (в средних и высоких терапевтических дозах)	+	+
3.	Индометацин	+	+
4.	Диклофенак (вольтарен, ортофен)	+	+
5.	Мелоксикам	+/-	+
6.	Целекоксиб		+
7.	Набуметон	+/-	
8.	Нимесулид	+/-	

VII.

- А- парацетамол
- Б- ацетилсалициловая кислота
- В- фенилбутазон (бутадион)

VIII.

- А- морфин
- Б- динитрогена оксид (закись азота)
- В- метамизол натрия (анальгин)

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача № 1. Фенилбутазон (бутадион). Меры профилактики: применение ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол и др.)

Задача № 2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) не снижают агрегацию тромбоцитов. Их нельзя применять в качестве препаратов с антиагрегантной активностью, а при назначении их больным с заболеванием сердечно-сосудистой системы, рекомендуется дополнительный прием кислоты ацетилсалициловой.

Задача № 3. Синдром Рейе; посиндромная терапия.

Задача № 4. Ацетилсалициловая кислота. Меры профилактики: применение ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопразол, рабепразол и др.).

Задача № 5. Фенилбутазон (бутадион). Отменить фенилбутазон, назначить другой НПВП (например, преимущественный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид, мелоксикам и др.)

Задача № 6. Фенилбутазон (бутадион).

Задача № 7. Препаратами выбора являются преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам и др.) и селективные ЦОГ-2 ингибиторы (целекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, парекоксиб и др.).

Задача № 8. Селективные ЦОГ-2 ингибиторы (целекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, парекоксиб и др.).

Задача № 9. Анафилактический шок. Меры помощи: отмена препарата, введение эпинефрина, глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, посиндромная терапия. До назначения препарата необходимо собрать у пациента аллергологический анамнез.

Задача № 10. Больному был назначен препарат из группы НПВП (вероятно, из группы оксикамов — пироксикам, лорноксикам и др.) Указанные жалобы у пациента появились в связи с основным НЛР данной группы препаратов — гастротоксичностью. Пациентам, имеющим в анамнезе эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, не рекомендуется назначать препараты из группы НПВП, а в случае крайней необходимости — использовать селективные ЦОГ-2 ингибиторы, которые не оказывают гастротоксического действия (эторикоксиб, вальдекоксиб, лумиракоксиб и др.).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная:

1. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник для вузов / Д.А. Харкевич. — 12-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 760 с.
2. Харкевич Д.А. Фармакология [Электронный ресурс] / Д.А. Харкевич — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 760 с. — Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970438848.html>
3. Харкевич Д.А. Фармакология учебник [Электронный ресурс]: Д.А. Харкевич. — 11-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.— 760 с.
4. Аляутдин Р.Н. Фармакология [Электронный ресурс]: учебник для вузов / Р.Н. Аляутдин. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1104 с.

Дополнительная:

1. Бадочкин В.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на метаболизм суставного хряща / В.В. Бадочкин // РМЖ. — 2013. — № 32. — С. 1657–1661.
2. Иванова А.А. Нестероидные противовоспалительные средства у беременных женщин: риски развития нежелательных явлений / А.А. Иванова, А.С. Колбин // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8. — № 3. — С. 58–64.
3. Косарев В.В. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: учеб. пособие / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // М.: ИНФРА-М, 2017. — 237 с.
4. Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: учеб пособие / Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, А.П. Переверзев. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. — 368 с.
5. Шеффер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации: пер. с нем. / К. Шеффер, Х. Шпильманн, К. Феттер. — М.: Логосфера, 2010. — 767 с. — Библиогр.: с. 728–731.
6. Abdulla A. Guidance on the management of pain in older people / A. Abdulla, N. Adams, M. Bone, et al. // Age Ageing. — 2013. — V. 42.— Suppl. 1. – i1. – 57.

7. Abou-Ghannam G. Indomethacin in pregnancy: applications and safety / G.Abou-Ghannam, Usta I.M., et al. // *Am.J.Perinatol.* — 2012. — № 29 (3). — P. 175–186.
8. Anwar A. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs / A. Anwar, J.I. Anwar, et al. // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2015. — S. 1050–1738/
9. Auriel E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system / E. Auriel, K. Regev, et al. // *Hand. Clin. Neurol.*—2014. — № 119. — P. 577–584.
10. Awa K. Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen / K. Awa, H. Satoh, et al. // *J.Clin.Pharm.Ther.* — 2012. — № 37(4). — P. 469–474.
11. Bansal S. A clinicotherapeutic analysis of Stevens-Jonson syndrome and toxic epidermal necrolysis with an emphasis on the predictive value and accuracy of SCORE of Epidermal Necrolysis / S. Bansal, V.K. Grag, et al. // *Int.J.Dermatol.* — 2015. — № 54(1). — P. 18–26.
12. Barbaryan A. Ibuprofen-induced hemolytic anemia / A. Barbaryan, C. Iyinao, et al. // *Case Rep. Hematol.* — 2013. — id: 142865.
13. Bates S.M. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S.M. Bates, I.A. Greer et al // *Chest.* —2012. — V. 141 (2 Suppl.) e691S-736S
14. Becker W.J. Acute Migraine Treatment / W.J. Becker // *Continuum (Minneapolis Minn).* — 2015. — № 21 (4 Headache). — P. 953–972.
15. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage? / F. Bessone // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — № 16(45). — P. 5651–5661.
16. Bhosale U.A. A cohort study to evaluate cardiovascular risk of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors (COX-Is) in arthritic patient attending orthopedic department of a tertiary care hospital / U.A. Bhosale, N. Ouraishi, R. Yegnanarayan, D. Devasthale // *Niger. Med. J.* — 2014. — V. 55(5). — P. 417–422.

17. Blackford M. G. Assessment of the clinical use of intravenous and oral N-acetylcysteine in the treatment of acute acetaminophen poisoning in children: a retrospective review / M.G. Blackford, T. Felner, M.D. Gothard, M.D. Reed // *Clin. Ther.* — 2011. — V. 33(9). — P. 1322–1330.
18. Blanca-Lopez N. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from phenotyping to genotyping / N. Blanca-Lopez, E. Barrionuevo, I. Andrey, M. G. Canto // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2014. — V. 14(4). — P. 271–277.
19. Blaser J. A. Acetaminophen in pregnancy and future risk of ADHD in offspring / J. A. Blaser, G. M. Allan // *Can. Fam. Physician.* — 2014. — V. 60. — P. 642.
20. Bloom M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation / M. Bloom, M. Paech // *Anesth. Analg.* — 2013. — V. 116(5). — P. 1063–1075.
21. Brandlistuen R. E. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study / R. E. Brandlistuen, E. Ystrom, I. Nulman, G. Koren, H. Nordeng // *Int. J. Epidemiol.* — 2013. — V. 42. — P. 1702–1713.
22. Breyer M.D. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney / M.D. Breyer, C. Hao, Z. Qi // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2011. — V. 7(6). — P. 393–400.
23. Brooks J. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance / J. Brooks, R. Warburton, I. L. Beales // *Ther. Adv. Chronic Dis.* — 2013. — V. 4(5). — P. 206–222.
24. Brune K. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs / K. Brune, P. Patrignani // *J. Pain Res.* — 2015. — V. 20. — № 8. — P. 105–118.
25. Bunchorntavakul C. Acetaminophen-related hepatotoxicity / C. Bunchorntavakul, K.R. Reddy // *Clin. Liver Dis.* — 2013. — V. 17(4). — P. 587–607.
26. Caldeira D. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonist? A systematic review and meta-analysis / D. Caldeira, J. Costa, M. Barra et al. // *Thromb. Res.* — 2015. — V. 135(1). — P. 58–61.
27. Cameron C. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A systematic review and network meta-analysis / C. Cameron, S. Kelly, S. C. Hsieh et al. // *Headache.* — 2015. — V. 55. Suppl. 4. — P. 221–235.

28. Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis / L.J. Crofford // *Arthritis Res. Ther.* — 2013. — V. 15. Suppl. 3. S2
29. Foxhall K. FDA may restrict acetaminophen advisers tell the agency to lower over-the-counter dose of popular pain drug. July 1, 2009. <http://www.webmd.com/pain-management/news/20090701/fda-may-restrict-acetaminophen>.
30. Garcia Rodriguez L.A. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general populations / L.A. Garcia Rodriguez, S. Tacconelli, P. Patrignani // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — V. 52. — P. 1628–1636.
31. Graham G.G. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings / G.G. Graham, M.J. Davies, R.O. Day, et al. // *Inflammopharmacol.* — 2013. — V. 21. — P. 201–232
32. Harbin M. Cardiovascular safety of NSAIDs / M. Harbin, R.D. Turgeon, M.R. Kolber // *Can. Fam. Physician.* — 2014. — V. 60(3). e166.
33. Kroon F.P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis) / F.P. Kroon, L.R. van der Burg, S. Ramiro et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — V. 7. CD010952.
34. Kuruvilla M. Anaphylaxis to drugs / M. Kuruvilla, D.A. Khan // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* — 2015. — V. 35(2). — P. 303–319.
35. Laev S.S. Anti-arthritic agents: Progress and potential / S.S. Laev, N.F. Salakhutdinov // *Bioorg. Med. Chem.* — 2015. — V. 23(13). — P. 3059–3080.
36. Makris U.E. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review / U.E. Makris, R.C. Abrams, B. Gurland, M. C. Reid // *JAMA.* — 2014. — V. 312(8). — P. 825–836.
37. Mathiesen O. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review / O. Mathiesen, J. Wetterslev, V.K. Kontinen et al. // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2014. — V. 58(10). — P. 1182–1198.
38. Mourad A.A. Hypersensitivities to non-steroidal anti-inflammatory drugs / A.A. Mourad, S.L. Bahna // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* — 2014. — V. 10(9). — P. 1263–1268.

39. Plapler P.G. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain / P.G. Plapler, M.A. Scheinberg, C.C. Ecclissato et al. // *Drug Design, Development and Therapy*. — 2016. — № 10. — P. 1987–1993.
40. Roberts E. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies/ E. Roberts, V. Delgado Nunes, S. Buckner, et al. // *Ann. Rheum. Dis*. — 2015.— Mar.2 [Epub ahead of print]
41. Rollins D.E. Acetaminophen: potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells / D.E. Rollins, C. von Bahr, H. Glauman et al. // *Science*. — 1979. — V. 205. — P. 1414–1416.
42. Rose B.D. NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure) and nephrotic syndrome // B.D. Rose, T.W. Post // *UpToDate*. — 2013.
<http://www.uptodate.com/contents/nsaids-acute-kidney-injury-acute-renal-failure>.
43. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. / K.Takeuchi // *World J. Gastroenterol*. — 2012. — № 18(18). — P. 2147–2160.
44. Thabet F, Dudand P, Chevret L, FabreM et al, Severe Reye syndrome: report of 14 cases managed in a pediatric intensive care until over 11 years // *Arch Pediatr*. — 2002. — Jun, 9(6): 581–586
45. Waddington F. Paracetamol and analgesic nephropathy: Are you kidneying me? / F. Waddington, M. Naunton, J. Thomas // *Int. Med. Case Rep. J*. — 2014. — V. 8. P. 1–5.
46. Ystrom E. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD / E. Ystrom, K. Gustavson, R. E. Brandlistuen, et al. // *Pediatrics*. — 2016. — V. 140. — № 5. — P. 1–9 DOI: [https:// doi. org/ 10. 1542/ peds. 2016-3840](https://doi.org/10.1542/peds.2016-3840)

Муфазалова Наталья Альбертовна
Валеева Лилия Анваровна
Давлетшин Рашит Ахметович
Сакаева Дина Дамировна
Муфазалова Ляйсан Фагимовна

**Нежелательные лекарственные реакции.
Взаимодействие лекарственных средств**

**Часть I
Нестероидные
противовоспалительные препараты
Учебное пособие**

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Подписано к печати 08.07.2020 г.
Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного авторами.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 11,33.
Тираж 176 экз. Заказ № 36.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России