Практическое занятие № 27 группы 31М

преподаватель Галактионова А.Н.

ПМ.02. Участие в лечебно-диагностическом и реабилитационном процессах

МДК.02.01 Сестринский уход при различных заболеваниях и состояниях

Раздел I**. Сестринский уход при заболеваниях терапевтического профиля.**

**Тема: Противовоспалительные лекарственные средства (ЛС).**

**Вопросы к занятию:**

1. Нестероидные противовоспалительные средства механизм действия.
2. Классификация НПВС.
3. Основные фармакологические эффекты НПВС.
4. Ацетилсалициловая кислота, анальгин, баралгин характеристика препаратов. Показания и противопоказания к применению.
5. Парацетамол, ибупрофен, бутадион, характеристика препаратов. Показания и противопоказания к применению.
6. Диклофенак, кетопрофен характеристика препаратов. Показания и противопоказания к применению.
7. Селективные НПВС основные представители группы. Механизм действия.
8. Ксефокам, мелоксикам, нимесулид. характеристика препаратов. Показания и противопоказания к применению.
9. Целекоксиб, дексалгин характеристика препаратов. Показания и противопоказания к применению.
10. Побочные действия НПВС.
11. Показания и противопоказания НПВС.
12. Глюкокортикоидные гормоны, механизм действия гормонов. Основные фармакологические эффекты ГК.
13. Правила приема ГК, побочные действия ГК. Представители.

**Цель:**

Научиться оценивать действия нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов.

**Студент должен знать:**

* основные группы НПВС и отдельные препараты;
* показания и противопоказания к применению НПВС и ГК;
* побочные эффекты, методы их профилактики;
* пути и способы введения лекарственных средств в организм, их преимущества и недостатки.

**С целью формирования профессиональных компетенций обучающийся должен уметь:**

* оценивать действие НПВС и ГК на пациента;
* осуществить выборку назначений из истории болезни
* заполнить журналы учета лекарственных средств
* предоставить пациенту необходимую информацию о лекарственном средстве.

**Основная литература:**

1. Э.В. Смолева, Сестринский уход в терапии с курсом первичной медицинской помощи: учебное пособие. - Издание 3 -е / Ростов-на-Дону: Феникс, 2019. - 473.

2) Э.В. Смолева, Терапия с курсом первой медико-санитарной помощью. – Р/Д.: Феникс, 2019. - 653 (среднее медицинское образование).

**Дополнительная литература**

1. Моисеев В.С., Мартынов А.И., Мухин Н. А. Внутренние болезни. Учебник. в 2-х

томах том 2 Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2019 г. стр. 896

1. Фармакология [Электронный ресурс] / Аляутдин Р.Н., Преферанский Н.Г., Преферанская Н.Г. - М. : ГЭОТАРМедиа, 2020.

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

**Признаки воспаления**:

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

Краснота обусловлена расширением кровеносных сосудов, отек является следствием повышенной проницаемости сосудистой стенки и выхода из кровяного русла жидкой части крови, [болевой синдром](https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid=20354" \t "TermSearch) связан с раздражением нервных окончаний экссудатом и действием медиаторов воспаления

**Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)** имеют широкое применение в повседневной медицинской практике и используются врачами разных специальностей.

Они представляют собой класс фармакологических агентов, предотвращающих развитие или снижающих интенсивность воспаления, а также обладающих прямым анальгезирующим и антипиритическим действием.

Наиболее широко НПВС используются при лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, микрокристаллических артропатий, диффузных заболеваний соединительной ткани, заболеваний внесуставных мягких тканей, большой группы патологических нарушений, сопровождающихся болями в нижней части спины, и заболеваний костей, которые находятся в поле зрения врача-ревматолога.

Наличие антиагрегационного эффекта является показанием для назначения препаратов этой группы в комплексном лечении ишемической болезни сердца.

Нестероидные противовоспалительные средства - большая группа соединений, обладающих противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим свойствами.

Такие свойства связаны со способностью нарушать образование **простагландин Е2 и простагландин I2,** которые, являясь медиаторами воспаления, вызывают расширение артериол, усиливают влияние других медиаторов воспаления гистамина и брадикинина на проницаемость сосудов, приводя к экстравазации плазмы, инфильтрации и отеку тканей; также повышают чувствительность ноцицепторов к брадикинину, гистамину и некоторым другим веществам, которые являются медиаторами боли.

***PgE2оказывает*** стимулирующее действие на центр теплорегуляции в гипоталамусе и повышает температуру тела.

Простагландины E2 и I2 образуются из арахидоновой кислоты. Сначала из арахидоновой кислоты под действием ЦОГ синтезируются циклические эндопероксиды, а из нестабильных циклических эндопероксидов далее образуются простагландины E2, I2, другие простагландины и тромбоксан (PgА2).

**НПВС ингибируют ЦОГ** и, таким образом, нарушают образование простагландинов E2 и I2, что и определяет их основные фармакологические эффекты: противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий.

В качестве противовоспалительных и болеутоляющих средств при артритах, миозитах, невритах используют разные НПВС, в том числе ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен, диклофенак и некоторые другие.

Получены ЛС, **избирательно блокирующие ЦОГ-2** и влияющие в основном на воспалительный процесс: мелоксикам (мовалис, мирлокс), целекоксиб (целебрекс), нимесулид (найз) и др.

Они в меньшей степени вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ (рвоту, отрыжку, понос, ульцерогенное действие), почек, аллергические реакции.

*К НПВС относят различные производные химических групп.*

**Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:**

1. необратимого типа действия:

* салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота;

1. обратимого типа действия:

* пиразолона: фенилбутазон (бутадион); метамизол (анальгин)
* фенилуксусной кислоты: диклофенак;
* индолуксусной кислоты: индометацин;
* фенилпропионовой кислоты: ибупрофен, напроксен; кетопрофен (кетонал)
* эноликсовой кислоты (оксикамы): пироксикам;

**Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2:**

* коксибы: целекоксиб, рофекоксиб;
* оксикамы: мелоксикам; лорноксикам (ксефокам)
* сульфонанилиды: нимесулид.

**Основные фармакологические эффекты**

К основным фармакологическим эффектам НПВС относят:

* Противовоспалительный эффект;
* Обезболивающий (анальгетический) эффект;
* Жаропонижающий (антипиретический) эффект;
* Антиангрегантный

**Противовоспалительный эффект**.

НПВС преимущественно влияют на фазу экссудации, уменьшая отек, гиперемию, боль. Наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладают **диклофенак, пироксикам.**

**Анальгезирующий эффект**.

Анальгезирующий эффект связан с уменьшением синтеза простагландинов, что обуславливает уменьшение экссудации и ослабление механического давления на болевые рецепторы в тканях, одновременно уменьшается повышенная чувствительность болевых окончаний к медиаторам воспаления (гистамину, серотонину, брадикинину).

В ЦНС уменьшается влияние простагландинов на центры болевой чувствительности. Наиболее выраженным анальгетическим эффектом обладает **кеторолак, диклофенак.**

**Жаропонижающий эффект.**

Он обусловлен уменьшением синтеза простагландинов в ЦНС и уменьшением их пирогенного действия на центр терморегуляции в гипоталамусе.

Назначаются при гиперпиретической лихорадке, когда повышение температуры ведет к функциональному перенапряжению сердечно-сосудистой, ЦНС и других систем организма. Как правило, это температура в подмышечной впадине 38 С и выше.

**Антиагрегантный эффект**.

Он обусловлен способностью НПВС угнетать ЦОГ в тромбоцитах, подавляя синтез тромбоксана А2, что приводит к снижению агрегации тромбоцитов.

Наиболее длительной антиагрегантной активностью обладает аспирин, который применяют для профилактики тромбозов.

Первыми препаратами, оказывающими специфическое противовоспалительное действие, были салицилаты.

Противовоспалительное действие сочетается с болеутоляющим и жаропонижающим, но, по сравнению с анальгетиками-антипиретиками, противовоспалительный эффект доминирует.

**Ацетилсалициловую кислоту (Аспирин)** широко используют в медицинской практике при головной боли, невралгиях, лихорадочных состояниях, для лечения ревматических состояний.

Противовоспалительное действие ацетилсалициловой кислоты обусловлено влиянием на процессы, протекающие в очаге воспаления: уменьшает проницаемость капилляров, понижает биосинтез БАВ (простагландинов, гистамина, брадикинина), ограничивает энергетическое обеспечение воспалительного процесса.

Ацетилсалициловой кислоте, наряду с анальгезирующим, жаропонижающим, противовоспалительным эффектами, присуще также антиагрегантное действие, которое обусловлено уменьшением образования одного из простагландинов тромбоксана.

*Тромбоксан* синтезируется в тромбоцитах, повышает агрегацию и вызывает выраженную вазоконстрикцию (сужение сосудов).

*Антиагрегантный эффект действия проявляется у аспирина при применении небольших доз (0,325 г) и сохраняется несколько дней.*

*Его используют при профилактике и лечении ишемической болезни сердца, нарушениях мозгового кровообращения и других сердечно-сосудистых заболеваниях.*

При применении препарата уменьшается защитное влияние простагландинов на слизистую оболочку ЖКТ, проявляется ульцерогенное действие вследствие уменьшения их образования.

Простагландины выполняют защитную функцию, являясь гастропротекторами, они повышают продукцию слизи, бикарбонатов, стимулируют регенерацию клеток.

*Другие часто встречающиеся побочные эффекты*: желудочно-кишечные кровотечения, тошнота, рвота, эпигастральная боль, анорексия, иногда понос, шум в ушах, ослабление слуха и расстройство зрения (диплопия), повышенная потливость, общая слабость, беспокойство, бессвязная речь.

Могут возникнуть аллергические сыпи, отеки век, языка, губ, лица, гортани, тромбоцитопеническая пурпура.

Изредка, в тяжелых случаях возможны галлюцинации, судороги, синдром Рея (гепатогенная энцефалопатия).

Синдром Рея чаще развивается у детей, перенесших респираторные и желудочно-кишечные инфекции. Проявляется вначале заторможенностью, сонливостью, рвотой, затем развиваются патологические рефлексы и двигательное возбуждение. В последней стадии - судороги и остановка дыхания.

Кислоту ацетилсалициловую назначают самостоятельно или в сочетании с другими лекарственными веществами в комбинированных препаратах Цитрамон П и др.

**Анальгин (метамизол)** таб. по 0, 5; в амп. по 1 и 2 мл - 25% и 50% раствор).

У данного препарата анальгетическое действие выражено больше, чем жаропонижающий, а особенно противовоспалительный эффекты.

Применяют анальгин для кратковременного получения анальгетического и жаропонижающего эффектов при невралгиях, миозитах, головной боли, зубной боли.

При этом анальгин быстро снижает повышенную температуру тела. Назначают анальгин как жаропонижающее только в случае фебрильной лихорадки, когда препарат является первейшим средством скорой помощи.

Лечение анальгином связано с риском развития осложнений (прежде всего со стороны крови) и поэтому не оправдано его применение в качестве анальгетика и жаропонижающего, когда в равной мере эффективны салицилаты или другие средства.

**Баралгин** (Baralginum) - разработан в ФРГ. Очень близкий к анальгину препарат. В таблетированной форме поступает из Болгарии как Спазмалгон.

Баралгин состоит из анальгина, к которому добавлено еще 2 синтетических вещества (одно из которых обладает папавериноподобным действием, второе слабым ганглиоблокирующим действием).

Отсюда понятно, что баралгин показан, прежде всего, при почечной, печеночной, кишечной коликах.

Используют его также при спазмах сосудов головного мозга, при головной боли, при мигрени. Выпускают как в таблетках, так и в иньекционной форме. **(Максиган, Спазмалгин, Спазган, Вералган)**

**Парацетамол (Панадол)**

Блокирующее действие парацетамола на синтез простагландинов - медиаторов боли и температурной реакции - происходит в большей степени в ЦНС, чем на периферии.

Этим и объясняется наличие выраженного болеутоляющего и антипиретического действия парацетамола и очень слабого противовоспалительного эффекта.

Препарат начинает быстрое жаропонижающее и аналгетическое действие примерно через 20-30 минут и продолжает действовать в течение 4 часов. Период полного выведения препарата составляет в среднем 4, 5 часа.

В связи с тем, что парацетамол практически не оказывает влияние на слизистую оболочку желудка, т. е. не вызывает ульцерегенного эффекта. Этим же объясняется отсутствие бронхоспазма при использовании парацетамола даже у лиц, страдающих бронхиальной астмой.

Препарат не воздействует, в отличие от аспирина, на систему кроветворения и свертывающую систему крови.

Указанные преимущества, а также большая широта терапевтического действия парацетамола, позволили ему в настоящее время занять достойное место среди других ненаркотических аналгетиков.

Препараты, содержащие парацетамол, используются по следующим показаниям:

1. Болевой синдром малой и средней интенсивности различного генеза (головная боль, зубная боль, невралгия, миалгия, боль при травмах, ожогах).

2. Лихорадка фебрильная при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Наиболее хорош в качестве жаропонижающего средства в детской практике, в педиатрии.

**Ибупрофен (Нурофен, МИГ)** обладают выраженным анальгетическим эффектом. Обладает противовоспалительной, анальгезирующей и жаропонижающей активностью. Это один из самых сильных НПВС, является эталонным НПВС.

Используют его противовоспалительный эффект при экссудативных формах воспаления, ревматизме, диссеминированных (системных) заболеваниях соединительной ткани (СКВ, склеродермия, узелковый периартрит, дерматомиозит).

У недоношенных детей используют (1-2 раза) для закрытия функционирующего артериального боталлова протока.

Токсичен, поэтому в 25-50% случаев возникают выраженные побочные эффекты (церебральные: головная боль, головокружения, звон в ушах, спутанность сознания, расплывчатость зрительных восприятий, депрессии; со стороны ЖКТ: язвы, тошнота, рвота, диспепсия; кожа: сыпи; кровь: дискразия; задержка ионов натрия; гепатотоксичен).

**Фенилбутазон (Бутадион)** - синтетический препарат, ингибирует биосинтез простагландинов сильнее кислоты ацетилсалициловой. Обладает болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами действия.

Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и относительно долго находится в крови.

*Применяют*, главным образом, для лечения острой формы ревматизма, хронического ревматоидного полиартрита, подагры и других подобных заболеваний.

Его можно применять в сочетании с гормональными препаратами из группы ГК.

*Способен вызывать побочные эффекты:* диспепсические расстройства, ульцерогенное действие, угнетение кроветворения, невриты, гематурию, задержку жидкости в организме и др.

При продолжительном применении необходимы периодические контрольные анализы крови.

Противопоказаниями, как и для других ненаркотических анальгетиков, являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения функции печени, почек, сердечного ритма, кроветворения, экзема.

**Диклофенак (Вольтарен, Ортофен)** - производное фенилуксусной кислоты, обладает сильным анальгетическим и противовоспалительным эффектами, хорошо переносится больными.

Эффективен при ревматоидных, неврологических, офтальмологических и травматологических заболеваниях. Имеются данные об использовании его при лечении хронического гломерулонефрита.

Время полувыведения препарата Т1/2 достаточно мало (1,5-2 ч), поэтому были созданы пролонгированные формы (Диклофенак-Акри ретард).

После приема пролонгированной формы концентрация препарата остается высокой в течение длительного времени и зависит от величины вводимой дозы.

По противовоспалительной активности диклофенак значительно превосходит кислоту ацетилсалициловую, фенилбутазон и ибупрофен.

При различных формах артритов и артрозов и при начальных стадиях воспаления применяют длительно.

**Кетопрофен** **(Кетонал, Артрум)**

Обладает выраженным противовоспалительным и анальгезируюшим действием.

*Нежелательные реакции*

В основном, со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диспептических и диспепсических расстройств. В редких случаях отмечаются нарушения функции почек и печени, головная боль, шум в ушах, зрительные расстройства. Возможны аллергические реакции.

*Показания:*

Ревматоидный артрит, подагрический артрит, остеоартроз, болевой синдром (дисменорея, почечная колика, послеоперационные и посттравматические боли, боли при онкологических заболеваниях). При острой закрытой травме мягких тканей кетопрофен может использоваться наружно в виде геля. При сильных болях кетопрофен может использоваться в комбинации с наркотическими анальгетиками.

**Селективные НПВС** обладают выраженным противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижаюшим эффектами действия.

Основной механизм их действия - селективное ингибирование фермента ЦОГ-2 и подавление синтеза простагландинов, вовлеченных в воспаление, клеточную пролиферацию и деструкцию.

Простагландины и родственные им биологически активные соединения (эйкозаноиды) образуются почти во всех тканях и органах и оказывают сильное воздействие на множество физиологических функций организма.

Такие соединения являются медиаторами воспаления, влияют на гемодинамику почек, водно-солевой и жировой обмен, создают условия для предотвращения кровотечения в области повреждения, стимулируют движение лейкоцитов в область воспаления и фагоцитоз чужеродных соединений и др.

Образование простагландинов катализируется ферментом ЦОГ, точнее, простагландинсинтетазой. Он регулирует превращение арахидоновой кислоты в эйкозаноиды. Различают две 152 изоформы фермента.

С изоформой ЦОГ-2 связывают образование активных веществ, участвующих в воспалении и развитии болевых ощущений, а с ЦОГ-1 связывают образование веществ, регулирующих некоторые физиологические эффекты, например регуляцию почечного кровотока, ингибирование секреции желудочного сока и защиту клеток слизистой оболочки ЖКТ от повреждений.

ЦОГ-2 играет роль структурного фермента только в некоторых органах (головном мозге, репродуктивной системе женщин, костях, почках), в остальных органах его практически не обнаруживают. В условиях воспаления происходит индукция его синтеза и ферментативной активности. С его помощью в очаге воспаления образуется избыточное количество медиаторов воспаления, гистамина, кининов, которые расширяют сосуды, увеличивают проницаемость сосудистой стенки, сенсибилизируют ноцицепторы к брадикинину и гистамину.

В терапевтических дозах селективные ингибиторы циклооксигеназы преимущественно ингибируют индуцируемую воспалением изоформу ЦОГ-2 и в меньшей степени оказывают влияние на другую изоформу ЦОГ-1.

С ингибированием последней связывают побочные эффекты при приеме неселективных НПВС. Именно поэтому селективные НПВС в меньшей степени вызывают поражение ЖКТ (ульцерогенный эффект), задержку жидкости и негативное влияние на кровообращение.

**Лорноксикам** **(Ксефокам)**

По ингибированию ЦОГ превосходит другие оксикамы, причем примерно в одинаковой степени блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Обладает выраженным анальгезирующим и противовоспалительным действием.

Анальгезирующий эффект лорноксикама складывается из нарушения генерации болевых импульсов и ослабления восприятия боли (особенно при хронических болях).

При в/в введении препарат способен повышать уровень эндогенных опиоидов, активируя тем самым физиологическую антиноцицептивную систему организма.

**Нежелательные реакции**

Лорноксикам менее гастротоксичен.

Отчасти это связано с коротким периодом полувыведения, благодаря которому создаются возможности для восстановления протекторного уровня ПГ в слизистой оболочке ЖКТ.

*Показания*

Болевой синдром (острые и хронических боли, включая онкологические).

При в/в введении лорноксикам в дозе 8 мг не уступает по выраженности обезболивающего эффекта меперидину (близок отечественному промедолу).

При тяжелом болевом синдроме лорноксикам может применяться в сочетании с опиоидными анальгетиками, что позволяет снизить дозу последних.

Ревматические заболевания (ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартроз).

*Дозировка взрослые:*

при болевом синдроме – внутрь – 8 мг х 2 раза в день; возможен прием ударной дозы 16 мг; в/м или в/в – 8-16 мг (1-2 дозы с интервалом 8-12 часов); в ревматологии – внутрь 4-8 мг х 2 раза в день.

*Дозы для детей до 18 лет не установлены.*

**Мелоксикам (Мелокс, Мовалис, Мирлокс)** в очаге воспаления в значительно большей степени снижает синтез простагландинов, чем в желудке и почках. Угнетает перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов, понижает активность протеаз (коллагеназы, эластазы).

Снижает образование гистамина и других медиаторов воспаления, фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α).

*Показаниями к применению* являются ревматоидный артрит, болевой синдром при радикулитах, остеоартрозах. Хорошая переносимость и отсутствие риска развития отрицательных осложнений позволяют принимать препарат длительно.

Близкими по фармакологическому действию, применению и побочным эффектам являются другие селективные препараты **Нимесулид (нимулид, Найз) и Целекоксиб (Целебрекс).**

**Нимесулид** относят к нестероидным препаратам, оказывающим ярко выраженное противовоспалительное, жаропонижающее и обезболивающее действие.

Применение нимесулида также свидетельствует о наличии антиоксидантных свойств препарата.

Нимесулид призван оказывать действенную помощь при следующих заболеваниях: артриты различной локализации; остеоартрозы и артрозы; миалгии, артралгии; бурситы, тендениты; посттравматическая боль; послеоперационные боли; головная и острая зубная боль; боли различного происхождения; альгодисменорея.

**Целекоксиб** **(Целебрекс)**

Представитель нового поколения НПВС – селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Обладает выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием.

*Нежелательные реакции*

Являясь селективным ингибитором ЦОГ-2, целекоксиб значительно реже, чем другие НПВС, вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ.

При этом частота возникновения язв желудка и 12-перстной кишки не отличается от плацебо, а кровотечения и перфорации не наблюдаются. Могут отмечаться головная боль, головокружение, нарушения сна, сыпи, явления ринита. Нефротоксических реакций не зарегистрировано.

**Новое поколение НПВС - Декскетопрофен (****Дексалгин),** проявляет противовоспалительные и высоковыраженные болеутоляющие свойства.

Обладает двойным уникальным механизмом действия (центральным и периферическим): за счет ингибирования фермента ЦОГ и угнетения синтеза простагландинов в ЦНС тормозит проведение болевых импульсов, а также подавляет раздражение болевых рецепторов.

Препарат оказывает быстрый эффект, максимальная концентрация наблюдается через 30 мин. Не предусмотрено длительное лечение препаратом, прием рассчитан на 3-5 сут.

*Основные показания к приему:* болевой синдром легкой и средней интенсивности и хронические воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата.

**Показания к применению НПВС:**

1. Ревматические заболевания

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

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

2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата: остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВС (мази, кремы, гели).

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

4. Почечная, печеночная колика.

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

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

7. Профилактика артериальных тромбозов.

**Побочные эффекты НПВС:**

*I. Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Основным негативным свойством всех НПВС является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспепсические расстройства, у 10-20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% – кровотечения и перфорации.

*Для профилактики этих проявлений необходимо:*

1. Принимать НПВС после еды и запивать достаточным количеством воды

2.Одновременное назначение с НПВС препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ (антацидов, Н2 –блокаторов и др.)

3.Изменение тактики применения НПВС т.е. переход на парентеральное введение (хотя это не решает проблему полностью, а только смягчает проявления гастродуоденопатии)

4.Применение селективных НПВС: **мелоксикам, нимесулид** избирательно блокирующих ЦОГ-2

*II. Нефротоксичность* является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВС.

НПВС ухудшают почечный кровоток и оказывают прямое воздействие на паренхиму почек, чаще на фоне уже имеющейся патологии.

Наиболее опасны в этом отношении **анальгин, индометацин**.

III. Гематотоксичность.

Нарушение кроветворения проявляется снижением содержания в крови лейкоцитов (лейкопения, агранулоцитоз), тромбоцитов (тромбоцитопения), реже эритроцитов(анемия).

В наибольшей степени эти нарушения выражены при применении **анальгина.** Поэтому контроль за состоянием крови – обязательное условие длительной терапии НПВС.

Самые грозные осложнения при их применении – апластическая анемия и агранулоцитоз.

*IV. Коагулопатия.*

НПВС тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печени.

В результате могут развиваться кровотечения, чаще из желудочно-кишечного тракта, кровоточивость, появление крови в моче.

Этот эффект используется для профилактики тромбообразования при ИБС (аспирин).

*V. Гепатотоксичность.*

Могут отмечаться изменения активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях – желтуха, гепатит.

У детей может развиться синдром Рея при приеме аспирина (поражение печени с тяжелой энцефалопатией и отеком мозга).

*VI. Нейротоксичность.*

Проявляется головокружением, оглушенностью, звоном и шумом в ушах. Эти проявления наиболее характерны для **аспирина, индометацина.**

*VII. Аллергические реакции.*

Кожная сыпь, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит и др. могут возникать любых НПВС, но чаще при приеме **аспирина и анальгина**.

Бронхоспазм, как правило, развивается у больных бронхиальной астмой и, чаще, при приеме аспирина. Его причинами могут быть аллергические механизмы.

*VIII. Ослабляют сокращение мускулатуры матки.*

Пролонгируют беременность и продлевают течение родов.

*IX. Тератогенный эффект.*

Проявляется аномалиями сердечно-сосудистой системы у плода при приеме НПВС в ранние сроки беременности.

**Противопоказания к применению НПВС**

Противопоказанием к применению является язвенная болезнь желудка и ДПК в фазе обострения, беременность, тяжелые поражения печени и почек, лейкопения геморрагический диатез. С осторожностью следует назначать эти препараты лицам со склонностью к аллергическим реакциям и детям.

**Глюкокортикоидные гормоны**

Естественные глюкокортикоиды в большей степени оказывают влияние на углеводный и белковый обмен и в меньшей степени - на минеральный обмен.

Они вызывают усиление катаболических процессов (повышают распад белков и усиливают образование сахара, торможение синтеза белка в скелетных мышцах и коллагена в коже и др.).

ГК участвуют в регуляции водноэлектролитного баланса, стимулируют выведение калия, азота, кальция с мочой и задерживают в организме натрий.

Они вызывают перераспределение жира в организме, накапливая его в области лица, плечевого пояса и живота.

***Препараты глюкокортикоидов оказывают противовоспалительное, антиаллергическое, иммунодепрессивное, десенсибилизирующее и противошоковое действие.***

Главным фармакологическим свойством препаратов является **сильное противовоспалительное действие**, нарушается синтез простагландинов и лейкотриенов, участвующих в развитии воспаления и аллергии.

Глюкокортикоиды, влияя на альтернативную и экссудативную фазы воспаления, улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, стабилизируют клеточные мембраны и предотвращают выход лизосомальных ферментов.

**Антиаллергический эффект** проявляется за счет дегрануляции тучных клеток и уменьшения выброса в кровь БАВ (гистамина, брадикинина, лейкотриенов). При этом снижается чувствительность эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетается антителообразование, снижается количество Т- и В-лимфоцитов.

Глюкокортикоиды оказывают **иммунодепрессивное действие (иммуносупрессивное),** которое связано с подавлением клеточного и гуморального иммунитета, снижением высвобождения цитокинов (уменьшением количества ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН-γ), нарушением связывания иммуноглобулинов с рецепторами. Глюкокортикоиды снижают образование и подавляют функции лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов, при этом понижается устойчивость организма к инфекциям.

**Антипролиферативное действие** обусловлено ограничением миграции моноцитов в очаг воспаления, торможением пролиферации фибробластов.

**Противошоковое и антитоксическое действие** связано с увеличением циркулирующих в крови катехоламинов, восстановлением чувствительности адренорецепторов к ним и повышением обезвреживающей функции печени.

Препараты гидрокортизона, а также многие синтетические аналоги глюкокортикоидов нашли широкое применение в медицине.

*По продолжительности действия их классифицируют на*:

* препараты короткого действия (6-8 ч) - **гидрокортизон;**
* обладающие средней продолжительностью действия (12-36 ч) - **метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, флудрокортизон;**
* длительного действия (36-72 ч) **- дексаметазон, бетаметазон.**

Различают препараты глюкокортикоидов резорбтивного и местного действия (системного и наружного применения),

Выпускают достаточно большое количество препаратов глюкокортикоидов для местного применения на кожу и слизистые оболочки.

Наиболее часто используют преднизолоновую мазь, мазь **Синафлана, Фторокорт**, **Флуцинар** и др., а также препараты сложного состава: **Целестодерм-В, Белосалик, Лоринден А и С.**

Следует помнить, что через воспаленную кожу действующие вещества препаратов могут всасываться и оказывать резорбтивное действие на организм.

Препараты, содержащие ГК (мази, капли), не должны применяться при вирусных заболеваниях глаз, так как торможение регенеративных процессов, вызываемое ими, может привести к образованию язв роговицы.

Синтетические аналоги ГК гормонов, содержащие фтор и метильную группу, более активны. Они не обладают минералокортикоидной активностью, не увеличивают выведение калия, не задерживают натрий и не вызывают отеков.

В организме медленнее метаболизируются, главным образом, в микросомах печени с образованием соединений с глюкуроновой, серной и фосфорной кислотами. В связи с этим при болезнях печени следует уменьшать назначаемые дозы препаратов.

**Препараты глюкокортикоидов назначают** внутрь до или после еды (до еды они быстрее всасываются в кровь, а после еды связываются белками пищи и всасываются медленнее). Наиболее рационально их принимать в утренние часы (8-10 ч) однократно с учетом эндогенной секреции глюкокортикоидов.

Мелкодисперсные суспензии ГК вводят в/м или применяют внутрисуставное и околосуставное введение, для внутри- и периартикулярного введения используют пролонгированные депо-формы.

*Для оказания экстренной помощи*, при недостаточности надпочечников, состояниях шока в том числе, и при аллергических реакциях применяют растворимые инъекционные формы: гидрокортизон для инъекций, преднизолон для инъекций, дексаметазон.

***Показания к применению глюкокортикоидов****:* ревматизм, заболевание суставов (неспецифический полиартрит), различные аллергические состояния (бронхиальная астма, экзема), кожные болезни и другие заболевания, в основе которых лежат нарушения иммунных механизмов, направленных на разрушение тканей и поддерживающих хронические текущие воспалительные процессы в результате образования активных продуктов реакции антигенантитело.

Одним из механизмов полезного действия глюкокортикоидных препаратов является подавление выработки антител в лимфоидной ткани, поэтому их иммунодепрессивное действие используют для предупреждения отторжения тканей и органов при трансплантации органов.

***Глюкокортикоиды применяют при*** ***недостаточности надпочечников***, например при шоке и коллапсе, после хирургических вмешательств, травм и инфекций.

Мази применяют при экземах, нейродерматитах, зуде, воспалительных реакциях кожи и слизистых оболочек (за исключением конъюнктивы глаз) 2-3 раза в день в течение 1-2 нед.

***При инфекционных поражениях кожи*** в мазь, содержащую ГК, добавляют антибактериальные препараты (тетрациклин, гентамицин, неомицин, натамицин) или другие антимикробные средства.

Примером ЛС являются комбинированные препараты пимафу-корт, тридерм, дипросалик, фуцикорт, синалар , флуцинар и другие.

*В глазной практике* при аллергических конъюнктивитах, кератитах применяют глазные капли Офтан дексаметазон и гидрокортизоновую глазную мазь.

***Для местной ингаляционной терапии бронхиальной астмы*** используют препараты в аэрозольной упаковке: **беклометазон, будесонид (пульмикорт), флуметазон, флутиказон** и др.

***При применении глюкокортикоидных препаратовможет возникать ряд отрицательных явлений.***

Образование отеков вследствие задержки натрия и воды увеличивается масса тела, развиваеются гипертония и ожирение с появлением лунообразной формы лица (симптомы болезни Иценко-Кушинга).

Глюкокортикоиды снижают связывание инсулина клеточными рецепторами, вызывают гипергликемию, вплоть до развития сахарного диабета (стероидный диабет).

Они усиливают выведение кальция, что приводит к изменениям структуры костной ткани, отмечаются истончение, рыхлость, ломкость, а в дальнейшем - остеопороз и частые переломы костей.

Со стороны нервно-психической сферы возможно развитие эйфории, бессонницы, судорог и психозов; иногда повышается свертываемость крови и увеличивается 334 возможность образования тромбов.

Замедляются процессы регенерации ткани (заживления), при этом ухудшается течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, способствуя образованию изъязвлений на слизистых оболочках (стероидная язва). У детей применение глюкокортикоидов может нарушить рост.

При применении препаратов понижаются сопротивляемость организма к инфекциям и склонность к рецидивам.

Перечисленные явления постепенно исчезают после отмены препаратов.

Частота и сила побочных эффектов проявляются в разной степени, что связано с длительностью курсового лечения.

При длительном применении возможно угнетение коры надпочечников с подавлением биосинтеза гормонов.

Нельзя резко отменять глюкокортикоиды, так как возможно обострение процесса, дозу следует уменьшать постепенно.

В качестве лекарственного препарата используют естественный **гидрокортизон.**

Его применяют парентерально и местно в мазях.

Синтетический аналог гидрокортизона - **преднизолон** по противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3-4 раза, в несколько меньшей степени, чем гидрокортизон, обладает минералокортикоидной активностью (задержка в организме ионов натрия и воды).

Препараты преднизолона применяют для парентерального и местного использования.

**Дексаметазон** как противовоспалительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона при минимальном влиянии на водносолевой обмен.

Имеются препараты дексаметазона для внутривенного и внутримышечного применения. Сходным с дексаметазоном препаратом является **бетаметазон.**

Отмеченные препараты всасываются при накожном применении и, оказывая резорбтивное действие, вызывают нежелательные побочные эффекты (задержка в тканях избыточных количеств воды, развитие отеков, повышение артериального давления, изменения обмена веществ, изъязвление слизистой оболочки желудка, остеопороз и другие).

**Синафлан** и **флуметазона** пива лат. Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью.

Применяют их только местно в мазях и кремах.

К препаратам глюкокортикоидов, которые практически не оказывают системного действия, относится **беклометазона дипропиона**т, применяющийся в виде ингаляций, главным образом при бронхиальной астме и вазомоторных ринитах (поллинозах).