20.6. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ)

Кора надпочечников продуцирует более 40 стероидов. Многие из них игра­ют важную биологическую роль. Ряд кортикостероидов жизненно необходим (гидрокортизон, кортикостерон, альдостерон). Обычно кортикостероиды под­разделяют на 3 группы.

1. Глюкокортикоиды Гидрокортизон

11-Дегидрокортикостерон Кортикостерон

2. Минералокортикоиды Альдостерон

11-Дезоксикортикостерон

11 -Дезокси- 17-оксикортикостерон

3. Половые гормоны Андростерон Андростендион Эстрон Прогестерон

Кортикостероиды синтезируются из холестерина. Биосинтез и выделение глю-кокортикоидов контролируются в основном АКТГ передней доли гипофиза (по принципу отрицательной обратной связи). Продукция минералокортикоидов за­висит от общего объема экстраиеллюлярной жидкости и содержания в плазме ионов натрия и калия. Важную роль играет также система ренин—ангиотензин. АКТГ имеет меньшее значение.

Большая часть кортикостероидов подвергается химическим превращениям в печени, где они образуют конъюгаты с остатками глюкуроновой и серной кислот. Выделяются с мочой.

Половые гормоны представлены в специальном разделе; здесь рассматрива­ются только глюко- и минералокортикоиды (табл. 20.7).

Таблица 20.7. Основные гормоны коры надпочечников, их препараты и синтетические аналоги

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Кортикостероиды | Гормоны | Препараты |
| Глюкокортикоиды | Гидрокортизон Кортикостерон | Препараты естественных гормонов и их эфиров  Гидрокортизон Гидрокортизона ацетат Синтетические препараты  Преднизолон Дексаметазон Триамцинолон  Синафлан (флуоцинолона ацетонид) Флуметазона пивалат Беклометазон |
| Минералокорти­коиды | Альдостерон  11-Дезоксикортико-  стерон | Дезоксикортикостерона ацетат Дезоксикортикостерона триметилацетат |

20.6.1. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Действуют глюкокортикоиды внутриклеточно. Они взаимодействуют со спе­цифическими рецепторами в цитоплазме клеток. При этом рецептор «активиру­ется», что приводит к его конформационным изменениям. Образовавшийся ком­плекс «стероид+рецептор» проникает в ядро клетки и, связываясь с Д Н К, регулирует транскрипцию определенных генов. Это стимулирует образование специфичес­ких иРНК, которые влияют на синтез белков и ферментов.

Глюкокортикоиды (гидрокортизон и др.) оказывают выраженное и многооб­разное влияние на обмен веществ. Со стороны углеводного обмена это проявля­ется повышением содержания сахара в крови, что связано с более интенсивным гликонеогенезом в печени. Возможна глюкозурия.

Утилизация аминокислот для гликонеогенеза приводит к угнетению синтеза белка при сохраненном или несколько ускоренном его катаболизме (возникает отрицательный азотистый баланс). Это является одной из причин задержки реге­неративных процессов (кроме того, подавляются клеточная пролиферация и фиб-робластическая функция). У детей нарушается формирование тканей (в том чис­ле костной), замедляется рост.

Влияние на жировой обмен проявляется перераспределением жира. При сис­тематическом применении глюкокортикоидов значительные количества жира накапливаются на лице (лунообразное лино), дорсальной части шеи, плечах.

Типичны изменения водно-солевого обмена. Глюкокортикоиды обладают ми-нералокортикоидной активностью: задерживают в организме ионы натрия (увели­чивается их реабсорбция в почечных канальцах) и повышают выделение (секрецию) ионов калия. В связи с задержкой ионов натрия возрастают объем плазмы, гидрофиль-ность тканей, повышается артериальное давление. Больше выводится ионов каль­ция (особенно при повышенном содержании его в организме). Возможен остеопороз.

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное и иммунодепрессивное действие (см. главы 26 и 27).

Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов связан с их влиянием на образование медиаторов воспаления, на сосудистый компонент, а также на клет­ки, участвующие в воспалении. Под влиянием глюкокортикоидов суживаются мелкие сосуды и уменьшается экссудация жидкости. Сокращается накопление в зоне воспаления лейкоцитов, снижается активность макрофагов и фибробластов. Уменьшается продукция простаноидов, лейкотриенов и фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ). Последнее обусловлено ингибированием фосфолипазы А2. В данном случае стероиды действуют опосредованно. Они индуцируют биосин­тез в лейкоцитах специальных белков *липокортинов* (синоним: *аннексины),* кото­рые и ингибируют указанный фермент. Кроме того, глюкокортикоиды уменьша­ют экспрессию индуцированной циклооксигеназы (ЦОГ-2).

Иммунодепрессивный эффект глюкокортикоидов связан с подавлением ак­тивности Т- и В-лимфоцитов, уменьшением продукции ряда интерлейкинов и других цитокинов, а также содержания комплемента в плазме крови, снижением уровня циркулирующих лимфоцитов и макрофагов, а также с угнетаюшим влия­нием на фактор, ингибирующий миграцию (МИФ).

При применении препаратов глюкокортикоидов изменяется кроветворение. Характерно уменьшение в крови количества эозинофилов и лимфоцитов. Одно­временно возрастает содержание эритроцитов, ретикулоцитов и нейтрофилов. Глюкокортикоиды оказывают угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (по принципу отрицательной обратной связи) и вслед­ствие этого уменьшают продукцию АКТГ. Развивающаяся при этом недостаточ­ность коры надпочечников особенно ярко проявляется при резкой отмене приема глюкокортикоидов.

Могут возникать нарушения высшей нервной деятельности. Проявляется это эйфорией, психомоторным возбуждением, психическими реакциями.

В качестве лекарственного средства используют естественный гидрокорти­зон или его эфиры (ацетат, сукцинат). Применяют препараты гидрокортизона парентерально и местно в мазях; внутрь и внутримышечно назначают редко. При недостаточности надпочечников и при других экстренных показаниях следует внутривенно вводить водорастворимый препарат гидрокортизона гемисукци-нат (сополкорт).

Другие глюкокортикоиды, применяемые в медицинской практике, представ­ляют собой аналоги и производные естественных гормонов. По фармакологичес­ким свойствам они сходны с гидрокортизоном. Отличаются от последнего соот­ношением противовоспалительной и минералокортикоидной активности, а некоторые препараты (синафлан, флуметазона пивалат) — низкой всасываемос­тью при накожном применении.

Преднизолон (дегидрированный аналог гидрокортизона) по противовоспа­лительной активности превосходит гидрокортизон в 3—4 раза; в несколько меньшей степени, чем гидрокортизон, задерживает в организме ионы натрия. Для внутри­венного введения используют водорастворимый преднизолона гемисукцинат.

Выпускается также производное преднизолона метилпреднизолон (мети-пред). Минералокортикоидная активность выражена у него в небольшой степе­ни. Имеются препараты метилпреднизолона пролонгированного действия.

Метилпреднизолона ацепонат (адвантан) используется местно в виде ма­зей, крема, эмульсии. Он легко проникает через роговой слой кожи. Обладает вы­раженной противовоспалительной и противоаллергической активностью, значи­тельно превосходящей таковую преднизолона. Применяется 1 раз в сутки.

Системные эффекты препарата незначительны, так как с кожной поверхнос­ти всасывается менее 1%. Кроме того, он быстро инактивируется в печени.

Атрофии кожи практически не вызывает или она минимальна, чем существенно отличается от фторсодержащих глюкокортикоидов.

Более благоприятны соотношения между противовоспалительной и минера­локортикоидной активностью у фторсодержащих производных преднизолона -дексаметазона и триамцинолона. Дексаметазон (дексазон) как противовоспалительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона, при этом влия­ние на водно-солевой обмен минимальное. Имеется водорастворимый препарат дексаметазона для внутривенного и внутримышечного введения (дексамета-зон-21 -фосфата натриевая соль). Сходным с дексаметазоном препаратом являет­ся бетаметазон.

Триамцинолон (полкортолон) как противовоспалительное средство актив­нее гидрокортизона примерно в 5 раз. На выведение ионов натрия, хлора, калия и воды практически не влияет. Однако триамцинолон может вызывать другие по­бочные эффекты: атрофию мышц, потерю аппетита, депрессивные состояния.

Прямым показанием к применению препаратов глюкокортикоидов является острая и хроническая недостаточность надпочечников. Однако наиболее широко их используют в качестве противовоспалительных и противоаллергических средств. Благодаря этим свойствам глюкокортикоиды с успехом применяют при коллагенозах, ревматизме, воспалительных заболеваниях кожи (экзема и др.), аллергических состояниях (например, при бронхиальной астме, сенной лихорад­ке), некоторых заболеваниях глаз (ириты, кератиты). Их назначают также при лечении острых лейкозов. Нередко в медицинской практике глюкокортикоиды используют при шоке. Иммунодепрессивное действие может быть полезным для подавления иммунных реакций при пересадке органов и тканей.

Глюкокортикоиды широко используют при различных кожных заболеваниях с выраженным воспалительным компонентом. Однако большинство отмеченных препаратов всасываются при накожном нанесении и, оказывая резорбтивное дей­ствие, вызывают нежелательные побочные эффекты. В связи с этим возникла не­обходимость в препаратах, плохо всасывающихся при местном применении. Та­кие глюкокортикоиды были синтезированы. Это производные преднизолона, содержащие в своей молекуле по 2 атома фтора, — синафлан (флуоцинолона аце-тонид) и флуметазона пивалат. Они обладают высокой противовоспалитель­ной, противоаллергической и противозудной активностью. Применяют их толь­ко местно в мазях1, кремах. Они очень мало всасываются через кожу и практически не оказывают резорбтивного действия. Следует, однако, учитывать, что, помимо терапевтического эффекта, такие препараты снижают сопротивляемость кожи и слизистых оболочек и могут быть причиной суперинфекции. Поэтому считают рациональным сочетать их с противомикробными средствами, например с нео-мииином (мази «Синалар-Н», «Локакортен-Н»).

Для местного применения рекомендован глюкокортикоидный препарат бу-десонид (апулеин), выпускаемый в виде мази и крема. Всасывание активного вещества из мази происходит медленнее, чем из крема. В связи с этим местный противовоспалительный эффект сохраняется более продолжительно при исполь­зовании препарата на вазелиновой основе. Будесонид применяется также в виде порошка для ингаляций (бенакорт).

К препаратам глюкокортикоидов, которые практически не оказывают систем­ного действия, относится также беклометазона дипропионат2, применяющий­ся в виде ингаляций главным образом при бронхиальной астме и вазомоторном рините (поллинозе). Для ингаляций предназначен также глюкокортикоид флу-тиказона пропионат (фликсотид), практически не оказывающий системного действия (биодоступность при ингаляционном пути введения около 1%). Выпус­кается в виде аэрозоли или мелкодисперсной пудры в ингаляторах с дозирующим устройством. Применяют при бронхиальной астме. Назначают 2 раза в день1.

Побочные эффекты, как правило, являются проявлением основных свойств глюкокортикоидов, но степень их превышает физиологические нормы. Так, на­личие минералокортикоидной активности, приводящее к нарушению электро­литного баланса, может быть причиной задержки в тканях избыточных количеств воды, развития отеков, повышения артериального давления. Возможны значи­тельное увеличение содержания сахара в крови, нарушение распределения жира. Замедляется процесс регенерации, возможны изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, остеопороз. Снижается сопротивляемость к инфек­циям. Отмечены психические расстройства, нарушения менструального цикла и другие нежелательные эффекты.

Известны и *антагонисты глюкокортикоидов.* Одни препараты ингибируют их синтез (метирапон, митотан), другие — блокируют рецепторы глюкокортико­идов (мифепристон, ранее известный как антагонист гестагенов). Их используют иногда при синдроме Кушинга2, а также для исследования продукции кортико-тропина (метирапон). Митотан, являющийся токсичным препаратом, назначают только при неоперабельной опухоли коры надпочечников.

20.6.2. МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Естественными минералокортикоидами являются альдостерон и 11-дезокси-кортикостерон. Основной минералокортикоид альдостерон по влиянию на об­мен электролитов превосходит 11-дезоксикортикостерон в 20—30 раз. Альдосте­рон аналогично глюкокортикоидам связывается с рецепторами, которые локализуются внутриклеточно. Главным проявлением физиологической актив­ности минералокортикоидов является влияние на водно-солевой обмен. Воздей­ствуя на дистальные отделы нефрона, минералокортикоиды повышают обратное всасывание ионов натрия и изоосмотических количеств воды. Одновременно по­вышается секреция ионов калия (см. главу 16).

Углеводный обмен минералокортикоиды изменяют незначительно. Противо­воспалительные и противоаллергические свойства у них отсутствуют.

Первоначально с лечебной целью был рекомендован дезоксикортико-стерона ацетат (дезоксикортона ацетат), так как альдостерон малодоступен. В основном дезоксикортикостерон вводят внутримышечно или имплантируют подкожно в виде таблеток. Более продолжительным эффектом обладает дезок-сикортикостерона триметилацетат. В настоящее время в качестве препарата с минералокортикоидной активностью используется в основном фторгидрокор-тизона ацетат (флуорокортизон, флоринеф). Он оказывает также выраженное противовоспалительное действие. Вводится внутрь.

Применяют минералокортикоиды при хронической недостаточности коры над­почечников (в том числе при болезни Аддисона). Кроме того, их используют при миастении, адинамии, так как они повышают тонус и работоспособность мышц.

Побочные эффекты связаны с чрезмерной задержкой в организме ионов на­трия и воды. Появляются отеки, пастозность тканей, асцит'. Повышается арте­риальное давление. В тяжелых случаях может развиваться левожелудочковая не­достаточность с отеком легких.

Существуют *антагонисты минералокортикоидов.* Некоторые нарушают их син­тез (например, метирапон), однако действуют неизбирательно и одновременно угнетают синтез глюкокортикоидов. Вместе с тем имеются антагонисты, блоки­рующие специфические рецепторы и избирательно устраняющие эффекты ми­нералокортикоидов на почечные канальцы. К таким антагонистам относится с п и-ронолактон, используемый в качестве диуретика (см. главу 16).

Препараты

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название | Средняя терапевтическая доза1 для взрослых; путь введения | Форма выпуска |
| Препараты глюкокортикоидов | | |
| Гидрокортизон — *Hydrocortisonum* | Внутрь 0,005 и 0,03 г; наружно 1—2,5% мазь; внутривенно и внутримышечно 0,05 и 0,3 г | Ампулы по 0,025 и 0,1 г препа­рата; таблетки по 0,005; 0,01 и 0,02 г; 1 % и 2,5% мазь в тубах по 5 и 20 г |
| Преднизолон -*Prednisolonum* | Внутрь 0,005—0,01 г; наружно 0,5% мазь | Таблетки по 0,001 и 0,005 г; 0,5% мазь в тубах по 10 и 20 г |
| Преднизолона геми-сукцинат — *Prednisoloni hemisuccinas* | Внутривенно и внутримышечно 0,05-0,2 г | Ампулы по 0,025 г препарата (растворяют перед употребле­нием) |
| Дексаметазон — *Dexamethasonum* | Внутрь 0,0005-0,001 г | Таблетки по 0,0005 г |
| Триамцинолон — *Triamcinolonum* | Внутрь 0,002-0,004 г | Таблетки по 0,004 г |
| Синафлан — *Synaflanum* | Наружно 0,025% мазь | 0,025% мазь в тубах по 10 и 15 г |
| Флуметазона пивалат — *Flumethasoni pivalas* | Наружно 0,02% мазь | 0,02% мазь в тубах по 15 г |
| Беклометазона дипро-пионат — *Beclometasoni dipropionas* | Ингаляционно 0,00005-0,0001 г | В аэрозольной упаковке для ингаляций (по 0,00005 г в одной дозе) |
| Препараты минералокортикоидов | | |
| Дезоксикортикостеро­на ацетат *—Desoxycor-licosieroni acetas* | Внутримышечно и сублингваль-но 0,005 г | Ампулы по 1 мл 0,5% раствора в масле; таблетки по 0,005 г (для сублингвального применения) |
| Дезокси корти костеро-на триметилацетат — *Desoxycorticosteroni tri-meihylacetas* | Внутримышечно 0,025 г 1 раз в 2 нед | Ампулы по 1 мл 2,5% суспензии |

1 Дозы варьируют в зависимости от характера и течения заболевания, возраста и т.д.

1 Накопление жидкости в полости брюшины. От греч. *askos —* мех для хранения жидкости.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие раз­нообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, к которым от­носятся возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а так­же аллергены, физические и химические стимулы. Они вызывают как местные, так и общие (генерализованные) реакции. Воспалительные реакции, возникаю­щие при многих формах патологии инфекционной и неинфекционной природы, могут быть чрезмерно выраженными, что приводит к нарушению функции орга­нов и тканей. Отсюда ясно, что, помимо этиотропной терапии (если она возмож­на), рациональное подавление процесса воспаления имеет большое практичес­кое значение. В настоящее время противовоспалительные средства являются обязательным компонентом фармакотерапии многих заболеваний и патологичес­ких состояний.

Воспаление — сложный процесс, регулируемый многими эндогенными веще­ствами. Последние продуцируются различными клеточными элементами, участву­ющими в воспалении (тучные клетки, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты/ макрофаги, клетки эндотелия, тромбоциты). Они секретируют такие биологически активные вещества, как простаноиды, лейкотриены, NO, фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ; PAF1), гистамин, некоторые интерлейкины и др.2 Поэтому возможности фармакологической регуляции воспаления довольно разнообразны. Обычно они сводятся к подавлению выработки и высвобождения веществ, сти­мулирующих процесс воспаления.

С точки зрения создания противовоспалительных средств большой интерес представляют вещества, влияющие на образование биологически активных ве­ществ из фосфолипидов клеточных мембран клеток, принимающих участие в вос­палительном процессе (схема 26.1; табл. 26.1)3. Основная направленность дей­ствия таких веществ сводится к следующему:

1. Ингибирование фосфолипазы А2, контролирующей образование простано-идов (простагландинов, тромбоксана), лейкотриенов и ФАТ; по такому принципу действуют глюкокортикоиды.

2. Ингибирование циклооксигеназы, регулирующей биосинтез простаноидов (нестероидные противовоспалительные средства).

3. Блокада простаноидных рецепторов (например, антагонист тромбоксана сулотробан).

4. Блокада 5-липоксигеназы, участвующей в образовании лейкотриенов (зи-леутон).

5. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (для JITD4 зафирлукаст).

6. Блокада рецепторов, с которыми взаимодействует ФАТ (аналоги ФАТ, алп-разолам).

В таблице 26.2. приведены простаноиды и лейкотриены, их препараты и про­изводные, а также вещества, влияющие на биосинтез эндогенных лигандов и их рецепторы. Все это дано применительно к периферическим тканям.

Противовоспалительные средства по химическому строению принято подраз­делять на стероидные и нестероидные.

Таблица 26.1. Простаноиды, их рецепторы и вызываемые эффекты

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Простаноид | Рецептор | | Основной эффект |
| ПГЕ,1 |  | ЕР, | Сокращение мыши бронхов и желудочно-кишечного тракта |
|  | ЕР | ЕР2 | Расслабление мышц бронхов, сосудов и желудочно-кишеч­ного тракта |
|  |  | ЕР3 | Сокращение мышц бронхов, матки; угнетение секреции же­лезами желудка НС1 и повышение секреции слизи; угнете­ние липолиза; снижение высвобождения медиаторов в веге­тативной нервной системе |
|  |  | ЕР4 | Вазодилатация |
| nTF, | FP |  | Сокращения матки |
| nrD2 | DP |  | Вазодилатация (мезентеральных, коронарных, почечных сосудов) и вазоконстрикция (легочных сосудов); угнетение агрегации тромбоцитов; релаксация матки и мышц желудоч­но-кишечного тракта |
| ПП2(про-стациклин) | IP |  | Угнетение агрегации тромбоцитов; вазодилатация |
| ТХА2 (тром-боксан) | TP |  | Стимуляция агрегации тромбоцитов; вазоконстрикция |

' Неизвестен тип рецепторов для следующих эффектов ПГЕ2: повышение температуры тела, угнетение пролиферации Т-лимфоцитов, угнетение активации макрофагов, стимуляция выс­вобождения кортикоетероидов и эритропоэтина.

Таблица 26.2. Метаболиты арахидоновой кислоты, их препараты и синтетические производ­ные, ингибиторы их биосинтеза и блокаторы рецепторов

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Эндогенные лиганды | Препараты эндогенных лигандов | Синтетические производные эндогенных лигандов | Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) | Ингибиторы  других ферментов | Блокаторы рецепторов |
| I | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Простаглан­дин F2a Простаглан­дин Е2 Простаглан­дин Е, | Динопрост  Динопростон  Апростадил | Карбопрост Мизопростол | Ингибиторы ЦОГ-1  Кислота ацетил­салициловая в малых лозах Ингибиторы ЦОГ-1-2 Кислота ацетил­салициловая Ибупрофеи Диклофенак-натрий Индометацин Пироксикам Ингибиторы ЦОГ-2 Целекоксиб |  |  |
| Простацик­лин (ПП2) | Эпопростенол |  |
| Тромбоксан (ТХА2) |  |  | Ингибиторы ЦОГ-1 Ингибиторы ЦОГ-1-2 | Ингибиторы тромбоксан­синтетазы  Дазоксибен | Блокаторы тромбокса­новых рецеп­торов  Дальтробан |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Лейкотриены (цистеинил-лейкотриены; CysLT) |  |  |  | Ингибиторы 5-липоксиге­назы  Зилеутон | Блокаторы лейкотри­еновых (CysLT) рецепторов Зафирлукаст |

К стероидным противовоспалительным средствам относятся глюкокортикои­ды. Механизм их противовоспалительного действия связан с угнетением фосфо-липазы А2, необходимой для синтеза арахидоновой кислоты (схема 26.2). Имеются данные о том, что сами глюкокортикоиды не оказывают прямого действия на фос-фолипазу, а способствуют синтезу и высвобождению группы эндогенных протеи­нов — *липокортинов* (синоним — *аннексины),* которые и ингибируют указанный фермент. Учитывая, что глюкокортикоиды оказывают влияние на уровне синтеза арахидоновой кислоты, в их противовоспалительном действии имеет значение угнетение синтеза не только простаноидов, но и оксикислот и лейкотриенов, а также ФАТ (см. схему 26.1)1. Более подробно о фармакодинамике глюкокортико­идов см. в главе 20; 20.5.

К нестероидным соединениям, обладающим противовоспалительной актив­ностью, относятся вещества, оказывающие ингибирующее влияние на циклооксигеназу и таким путем снижающие биосинтез простаноидов (простагландинов и тромбоксана). За последние годы показано, что существуют по крайней мере две разновидности циклооксигеназ — 1-го и 2-го типов. Циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1; СОХ-11) продуцируется в обычных условиях и регулирует образование в организ­ме простаноидов. Продукция циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в значительной сте­пени индуцируется процессом воспаления2. Поэтому начался поиск веществ, влияющих на различные типы циклооксигеназ. Наибольший интерес вызывает поиск избирательных ингибиторов ЦОГ-2, так как это, обеспечивая противо­воспалительный эффект, снижает вероятность развития многих побочных про явлений, связанных с ингибированием физиологического (не связанного с вос­палением) биосинтеза простаноидов. Первые избирательные ингибиторы ЦОГ-2 получены и прошли клинические испытания, поэтому нестероидные противо­воспалительные средства целесообразно классифицировать следующим образом.

*Производные индолуксусной кислоты*

Индометацин *Производные фенилуксусной кислоты*

Диклофенак-натрий *Производные фенилпропионовой кислоты*

Ибупрофен *Производные нафтилпропионовой кислоты*

Напроксен *Оксикамы*

Пироксикам Лорноксикам II. Избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) Целекоксиб

Большинство нестероидных противовоспалительных средств оказывают про­тивовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Как уже отмечалось, механизм противовоспалительного действия этих препа­ратов связывают с их ингибирующим влиянием на фермент циклооксигеназу, не­обходимую для синтеза циклических эндопероксидов. В результате уменьшается продукция простаноидов (см. схему 26.1). Это приводит к снижению таких про­явлений воспаления, как гиперемия, отек, боль.

Механизм анальгетического действия связан с угнетающим влиянием этой группы веществ на синтез простагландинов (в результате ингибирования фермента циклооксигеназы; рис. 26.1). Как известно, простагландины вызывают гипераль-гезию — повышают чувствительность ноцицепторов к химическим и механичес­ким стимулам. Поэтому угнетение синтеза простагландинов (ПГЕ2, nrF2a, ПП2) предупреждает развитие гиперальгезии. Порог чувствительности к болевым сти­мулам при этом повышается.

Обычно анальгетический эффект таких препаратов особенно выражен при вос­палении1. В этих условиях в фокусе воспаления происходят высвобождение и вза­имодействие простагландинов и других медиаторов воспаления. Как было отмечено, простагландины вызывают гиперальгезию, и на этом фоне болевая реакция на брадикинин, гистамин и другие медиаторы воспаления с ноцицеп-тивной активностью значительно усиливается (как и в ответ на механическое раз­дражение). Поэтому подавление синтеза простагландинов приводит к болеутоля­ющему эффекту, что при воспалении проявляется особенно ярко.

Значение противовоспалительных свойств веществ в снижении боли обуслов­лено также и чисто механическими факторами. С уменьшением отека, инфильт­рации тканей снижается давление на рецепторные окончания, что способствует ослаблению болевых ощущений.

Центральный компонент в болеутоляющем действии данной группы препара­тов не исключен, что подтверждается на примере парацетамола, у которого периферический компонент (противовоспалительные свойства) практически отсут­ствует, а болеутоляющий эффект выражен в достаточной степени. И в данном случае имеет значение угнетение синтеза простагландинов, которые образуются в ЦНС. Очевидно, при этом нарушается только проведение болевых стимулов в афферентных путях без влияния на психический компонент боли и ее оценку.

Нестероидные противовоспалительные средства характеризуются жаропони­жающим эффектом. Последний также связан с нарушением синтеза простаглан­динов, что проявляется уменьшением их пирогенного действия на центр тепло-регуляции, расположенный в гипоталамусе. Особенно активным пирогеном является простагландин Е,.

Снижение температуры тела происходит вследствие увеличения теплоотда­чи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). Жаропонижающий эффект достаточно отчетлив только при условии применения указанных средств на фоне лихорадки. При нормотермии они практически не изменяют темпера­туру тела.

Из приведенной классификации следует, что большинство применяемых не­стероидных противовоспалительных средств относится к *неизбирательным инги­биторам циклооксигеназ* (табл. 26.3).

Типичными представителями этой группы являются *производные салициловой кислоты* (салицилаты). Из них наиболее часто используют кислоту ацетилса­лициловую (аспирин).

Таблица 26.3. Ингибирующее влияние ряда препаратов на разные типы циклооксигена­зы (ЦОГ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препараты | Сравнительная ингибируюшая активность\* | |
| ЦОГ-1 | ЦОГ-2 |
| Кислота ацетилсалициловая (аспирин) | ++ | ± |
| Диклофенак натрий (ортофен, вольтарен) | ++ | ++ |
| Анальгин (дипирон, метамизол натрий) | + | + |
| Ибупрофен (бруфен) | + + | ++ |
| Индометацин (метиндол) | +++ | ++ |

\* Определялись концентрации препаратов, в которых они ингибируют ииклооксигеназу на 50%. Дана примерная относительная активность веществ в отношении разных типов циклооксигеназ (опыты на ЦОГ собак).

(+) — незначительная активность. Количеством (+) обозначена разная степень ак­тивности.

Салицилаты оказывают болеутоляющее, противовоспалительное и жаро­понижающее действие. Кроме того, они влияют на функции многих систем и органов. В частности, стимулируют дыхание, что особенно четко проявляет­ся при их введении в больших дозах. Объясняется это прямым возбуждением центра дыхания, а также повышенным образованием в тканях угольной кис­лоты. Увеличение частоты и амплитуды дыхания может приводить к респира­торному алкалозу. При назначении салицилатов в терапевтических дозах на­рушение кислотно-основного равновесия ограничивается компенсированным алкалозом, так как почки быстро выделяют основные соединения (а также К+ и Na+), и рН нормализуется. Однако буферная емкость тканевых жидкостей при этом снижается. На сердечно-сосудистую систему салицилаты влияют мало. Лишь в высоких дозах они оказывают некоторое прямое сосудорасширяющее действие.

Салицилаты могут влиять на печень, усиливая отделение желчи. Выделитель­ную функцию почек они в целом не нарушают, угнетается лишь реабсорбция уратов и фосфатов. При применении салицилатов в больших дозах происходит увеличение экскреции мочевой кислоты (за счет уменьшения ее реабсорбции). В небольших дозах салицилаты угнетают только секрецию мочевой кислоты, и это может привести к повышению ее концентрации в крови.

На кроветворение в терапевтических дозах салицилаты не влияют. Возможна гипопротромбинемия (обычно в результате применения больших доз). Кислота ацетилсалициловая препятствует агрегации тромбоцитов, что имеет важное прак­тическое значение. Это связано с угнетением биосинтеза тромбоксана (см. гла­ву 19; 19.1).

В высоких дозах салицилаты стимулируют гипоталамус и повышают выделе­ние АКТГ и соответственно глюкокортикоидов. Однако противовоспалительное действие салицилатов этим не определяется.

Салицилаты оказывают влияние на обмен веществ. При введении их в боль­ших дозах наблюдаются уменьшение синтеза и увеличение распада аминокислот, белков и жирных кислот. При сахарном диабете салицилаты способствуют сни­жению содержания глюкозы в крови.

При введении внутрь салицилаты всасываются частично в желудке, но в ос­новном в тонкой кишке: Абсорбируются быстро и полно. Метилсалицилат хоро­шо всасывается с кожной поверхности. Легко проникают салицилаты через тка­невые барьеры. Более половины их связывается с белками крови. Химические превращения салицилатов происходят главным образом в печени. Образующие­ся конъюгаты и неизмененные Соединения выделяются почками.

Применяют салицилаты в качестве Противовоспалительных средств при лече­нии острых и хронических ревматических заболеваний, а также как анальгети-ческие средства при невралгии, миалгии, суставных болях.

Не следует злоупотреблять жаропонижающим действием салицилатов. Как из­вестно, лихорадка является защитной реакцией организма, поэтому подавление ее в большинстве случаев дает не положительный, а отрицательный результат. На­значение салицилатов с целью снижения температуры тела целесообразно толь­ко при очень высокой температуре, которая неблагоприятно сказывается на со­стоянии организма.

Побочные эффекты при назначении салицилатов проявляются преимуще­ственно диспепсическими явлениями. Так, довольно часты тошнота и рвота. Объясняется это в основном центральным влиянием веществ (на хеморецепторы пусковой зоны рвотного центра) и частично раздражением слизистой оболочки желудка.

Вследствие нарушения синтеза простагландинов в слизистой оболочке желуд­ка и раздражающего действия салицилаты вызывают ее повреждение; появляют­ся изъязвления, геморрагии. При систематическом приеме кислоты ацетилсали­циловой эти явления возникают в значительном проценте случаев. Кроме того, у ряда больных отмечаются звон в ушах, ослабление слуха, аллергические реакции (ангионевротический отек, кожные высыпания, бронхоспазм и др.); в отдельных случаях бывает идиосинкразия к салицилатам.

Привыкание к салицилатам и лекарственная зависимость не развиваются.

При остром отравлении салицилатами наблюдаются нарушения со стороны ЦНС (головная боль, звон в ушах, расстройства зрения, психики), желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области), кис­лотно-основного состояния (респираторный алкалоз или метаболический аци­доз). Кроме того, возникают гипокалиемия и дегидратация тканей, приводящие к повышению содержания в крови ионов натрия. Температура тела повышается.

Если препарат полностью не всосался из пищеварительного тракта, необхо­димо сделать промывание желудка, назначить адсорбирующие средства и соле­вые слабительные (см. главу 15; 15.8). Первостепенной задачей является устране­ние нарушений кислотно-основного состояния (предварительно необходимо точно установить характер изменений), а также электролитного и водного балан­са. Выраженный ацидоз нивелируется дробным внутривенным введением раствора натрия гидрокарбоната, дегидратация — внутривенной инфузией жидкости, ги­покалиемия — калия хлоридом. Применение мочегонных (например, фуросеми-да) с растворами щелочей (натрия гидрокарбонат) способствует более энергич­ной экскреции салицилатов почками. В тяжелых случаях показаны переливание крови, гемодиализ или перитонеальный диализ. Кроме того, при гипертермии не­обходимо наружное охлаждение тела.

Хроническое отравление *(салицилизм)* обычно наблюдается при длительном применении салицилатов и связано с некоторой их передозировкой. В целом симптоматика аналогична отмечаемой при остром отравлении, но менее выра­жена. Кроме того, возможны кожные высыпания, геморрагии (в связи с гипопротромбинемией). Лечение хронических отравлений сводится к прекращению введения салицилатов. При наличии геморрагии целесообразно назначить вита­мин *Кг* В основном лечение салицилизма симптоматическое и зависит от конк­ретных проявлений токсического действия салицилатов.

К *производным антраниловой (орто-аминобензойнои) кислоты* относятся кислота мефенамовая (понстан, паркемед), кислота флуфенамовая (арлеф) и ряд других препаратов. Все они характеризуются выраженными противовоспа­лительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами. В эксперимен­те по всем этим видам действия они превосходят салицилаты. Однако по эффек­тивности в клинике в качестве противовоспалительных и анальгетических средств производные антраниловой кислоты примерно соответствуют кислоте ацетилса­лициловой.

Из желудочно-кишечного тракта производные антраниловой кислоты всасы­ваются хорошо. Частично связываются с белками плазмы. Из организма выделя­ются в основном почками в виде метаболитов и частично в неизмененном виде.

Применяют их для подавления процесса воспаления при хронически протека­ющих ревматических заболеваниях. Побочные эффекты в основном проявляют­ся в виде диспепсических явлений, связанных с раздражающим действием веществ и угнетением синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. Нередко возникают диарея, рвота, иногда — боли в области живота, могут быть кожные высыпания.

Кислота нифлумовая (доналгин) несколько более эффективна, чем мефе­намовая. Применяется по тем же показаниям, что и другие нестероидные проти­вовоспалительные средства.

*К производным индолуксусной кислоты* относится индометацин (метиндол). Основной эффект этого препарата — противовоспалительный; выражено и аналь-гетическое действие. Кроме того, у индометацина имеются жаропонижающие свойства.

Индометацин считают одним из наиболее эффективных противовоспалитель­ных средств. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В орга­низме индометацин подвергается биотрансформации, частично выделяется в не­измененном виде. Выводится почками, а также с экскрементами.

Применяют индометацин в качестве противовоспалительного средства при рев­матоидном артрите и других хронических ревматических заболеваниях. Его ис­пользуют также при острой подагре. И в данном случае лечебный эффект связан с противовоспалительным действием, так как экскрецию мочевой кислоты ин­дометацин не повышает. С целью анальгетического и жаропонижающего действия индометацин обычно не назначают в связи с частыми побочными эффектами и высокой токсичностью.

Неблагоприятные влияния индометацина наблюдаются у значительной части больных (30—50%). Часты осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, изъязвление слизистой оболоч­ки, диарея) и ЦНС (головная боль, головокружение). Иногда отмечаются психи­ческие расстройства в виде депрессий, галлюцинаций. В ряде случаев нарушает­ся зрение. Реже побочные эффекты связаны с угнетением кроветворения (лейкопения, апластическая анемия). В целом индометацин относится к весьма токсичным препаратам.

Он противопоказан при психических заболеваниях, эпилепсии, паркинсониз­ме, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Не рекомендуется назначать его беременным женщинам и кормящим матерям.

*К производным фенилуксусной кислоты* относится диклофенак-натрий (ор-тофен, вольтарен). Он является одним из наиболее активных противовоспали­тельных средств. Обладает выраженными анальгетическими свойствами, а также жаропонижающей активностью.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Почти полно­стью связывается с белками сыворотки крови. Выделяется из организма с мочой и желчью, главным образом в виде метаболитов. Токсичность у диклофенак-на-трия низкая, широта терапевтического действия значительная. Препарат хорошо переносится. Может вызывать диспепсические нарушения, аллергические реакции.

Из *производных фенилпропионовой кислоты* в медицинской практике исполь­зуют препарат ибупрофеи (бруфен). Он оказывает выраженное противовоспа­лительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. По противовоспали­тельной активности близок к бутадиону и превосходит салицилаты.

Эффективен при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови при при­еме препарата натощак определяется примерно через 45 мин, а при приеме во время еды или после нее — через 1,5—3 ч. Выделяется ибупрофеи почками, в основном в виде метаболитов. Небольшая часть препарата выводится в неизме­ненном виде.

Применяют ибупрофеи по тем же показаниям, что и индометацин. Перено­сится он хорошо. Наиболее типичными осложнениями являются тошнота, диа­рея, боли в области живота.

К *производным нафтилпропионовой кислоты* относится напроксен (напро-син). Уступает по противовоспалительной активности диклофенак-натрию, но превосходит его по болеутоляющему действию. Отличается более длительным эф­фектом. В связи с этим его назначают только 2 раза в сутки. Переносится хорошо. Иногда может вызывать различные диспепсические явления, кожные аллерги­ческие реакции.

К группе *оксикамов* относятся пироксикам, лорноксикам, мелоксикам и др.

Пироксикам аналогичен по свойствам и применению другим неизбиратель­ным ингибиторам циклооксигеназы. При энтеральном введении всасывается хорошо. Действует продолжительно (принимают 1 раз в сутки). Метаболизирует­ся в печени. Метаболиты и небольшие количества неизмененного вещества вы­деляются в основном почками.

Производным оксикамов является также лорноксикам (ксефокам). Он от­носится к неизбирательным ингибиторам циклооксигеназы. Обладает выражен­ным болеутоляющим и противовоспалительным эффектами. Жаропонижающее действие проявляется только в больших дозах. В небольшой степени снижает аг­регацию тромбоцитов.

Быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта. В организме превращается в неактивные метаболиты, которые выводятся кишечником (~ 60-65%) и почками (~ 30-35%).

Назначают лорноксикам по тем же показаниям, что и другие нестероидные противовоспалительные вещества. Однако с учетом выраженной анальгетичес­кой активности этот препарат применяется в качестве болеутоляющего средства не только при воспалительных процессах (остеоартрите, ревматоидном артрите), но и в послеоперационном периоде, а также при болях, связанных с опухолями. Вводят препарат 2—3 раза в день.

Побочные эффекты: в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (дис­пепсия, боли, поражение слизистой оболочки желудка, тошнота, диарея), редко угнетение функции печени и почек.

противовоспалительное — у бутадиона. Последний заметно увеличивает выведение поч­ками мочевой кислоты (за счет угнетения ее реабсорбции), в связи с чем нашел примене­ние при подагре. У анальгина этот эффект выражен непостоянно и потому практического интереса не представляет.

Анальгин легко растворяется в воде, поэтому удобен для парентерального введения.

Все производные пиразолона хорошо и достаточно полно всасываются из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация создается через 1—2 ч. Анальгин всасы­вается быстро, действует непродолжительно. Более длительный эффект дает бутадион. Снижение его концентрации в плазме крови на 50% происходит примерно через 72 ч. Из организма вешества выделяются почками в виде метаболитов и конъюгатов и лишь в не­значительной степени — в неизмененном виде.

Применяют анальгин в качестве анальгетика при головной, зубной боли, невралгии, миалгии. При непереносимости салицилатов анальгин может быть в ограниченном коли­честве использован при ревматической лихорадке, однако при обязательном контроле со­става периферической крови. Угрожающим моментом является возможность развития агранулоцитоза, который может завершиться смертельным исходом. В связи с этим приме­нение анальгина во многих странах существенно сокращено или прекращено полностью.

Бутадион с учетом его противовоспалительной активности в основном применяют при неспецифическом инфекционном полиартрите, а также при острой подагре.

Неблагоприятные эффекты при употреблении бутадиона наблюдаются очень часто (примерно в 50% случаев). Он может вызывать диспепсические нарушения (тошнота, рвота, диарея, желудочные кровотечения), отеки (вследствие увеличения реабсорбции в почеч­ных канальцах ионов натрия и хлора), аллергические реакции (кожные реакции, артрит). Возможны тяжелые осложнения со стороны кроветворения (агранулоцитоз, апластичес-кая анемия) и печени. Поэтому в значительном числе стран его не применяют.

Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназ (ЦОГ-1 + ЦОГ-2) в неодина­ковой степени влияют на эти типы фермента. ЦОГ-1 в большей степени инги­бируют кислота ацетилсалициловая, индометацин, в меньшей — ибупрофеи, пи­роксикам и мефенамовая кислота. Примерно одинаково ингибируют оба типа циклооксигеназ — диклофенак-натрий и напроксен. Соответственно чем боль­ше ингибирование ЦОГ-1, тем чаще возникают побочные явления (изъязвле­ние слизистой оболочки желудка и кровотечения; неблагоприятное влияние на функцию почек: уменьшается клубочковая фильтрация, снижается экскреция ионов натрия и воды).

Большое внимание привлекают *избирательные (преимущественные) ингибито­ры циклооксигеназы-2* (ЦОГ-2). Они в основном угнетают активность фермента, который образуется в очаге воспаления. Поэтому такие препараты в меньшей сте­пени вызывают побочные эффекты, типичные для нестероидных противовоспа­лительных средств, неизбирательно ингибирующих циклооксигеназы (например, со стороны желудочно-кишечного тракта).

Одним из первых препаратов этого типа является целекоксиб (целебрекс). Относится к неконкурентным ингибиторам ЦОГ-2. Он в сотни раз более активно ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Обладает противовоспалительным, анальгетичес­ким и жаропонижающим эффектами. На агрегацию тромбоцитов не влияет, так как ЦОГ-2 в тромбоцитах не образуется. У целекоксиба обнаружена способность предупреждать развитие раковой опухоли и полипоза толстой и прямой кишок. Последнее отмечено и для других нестероидных противовоспалительных средств. Однако это лишь предварительные данные, требующие более тщательных ис­следований.

Вводят целекоксиб внутрь. Он хорошо всасывается. Препарат почти полнос­тью метаболизируется в печени. Выделяются метаболиты преимущественно с желчью в кишечник и в меньшей степени — почками.

Применяется при ревматоидном артрите, остеоартритах. в комплексной тера­пии при семейном аденоматозном полипозе толстой кишки.

Из побочных эффектов отмечаются аллергические реакции, поражения пи­щеварительного тракта (изъязвления слизистой оболочки, кровотечения, гастро-патия наблюдаются реже, чем при применении нестероидных противовоспали­тельных средств неизбирательного действия). Возможное нефротоксическое действие (проявляется, в частности, задержкой воды, отеками) аналогично по ха­рактеру и частоте возникновения вызываемому другими препаратами этой груп­пы (неизбирательными). Иногда отмечаются анемия, угнетение функции печени.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности к сульфаниламидам1 и салицилатам, а также при аллергических состояниях (бронхиальная астма, кра­пивница). Естественно, что следует иметь в виду и возможную гиперчувствитель­ность к самому целекоксибу.

Избирательные ингибиторы ЦОГ-2 привлекли большое внимание и их стали широко использовать как противовоспалительные средства. Однако, совсем не­давно были опубликованы данные о кардиотоксичности одного из таких пре­паратов — рофекоксиба, проявляющейся в повышенной частоте возникновения инфаркта миокарда. Возможно, что в основе этого лежит активация тромбообра-зования, в связи с уменьшением содержания в плазме крови простациклина. По­лученные данные послужили основанием для прекращения применения рофе­коксиба. Появились данные о кардиотоксичности еще одного ингибитора ЦОГ-2 — вальдекоксиба. Закономерен вопрос — типичен ли этот серьезный побочный эффект для всей группы избирательных ингибиторов ЦОГ-2. Судя по имеющим­ся публикациям больше оснований за то, что это касается только конкретных пре­паратов, так как для целекоксиба кардиотоксического действия пока отмечено не было. Тем не менее, осторожность при назначении таких препаратов вполне оправдана. Очевидна и необходимость более широких и тщательных исследова-

Таблица 26.2. Фармакокинетика некоторых нестероидных противовоспалительных средств при их введении внутрь

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | ; J s | S 2 |  |  |  |
|  |  | I я « | те |  |  |  |
|  | ON  *Л* | " 5 о.  с g *а* | 5 &  m |  | *X* | S 2  *о* 33 |
| Препарат | о о  *X*  *с*  >.  S-  о о | юсть накс имальной и в плазме | ывание с 1 *лы* крови, | болизм аратов, % | Я «ПОЛуЖ! Ч | О 3-  *X о* Ш I с  5 ¥ и  X *X* ш  S » h el 5 о |
|  | Биод | *о* g 5 \* g 3 | £ я ю с; U с | Мета преп: | *У ■*  CJ IN  О. -  со. с. | Выве неиз! веще |
| Кислота ацетилсалициловая1 | 65-70 | ~0,4 | ~ 50 | > 95' | 0,25' | 1-3 |
| Индометацин | ~98 | - из | 90 | >65 | 2-2,5 | 10-20 |
| Диклофенак-натри й | ~ 50 | 2-3 | >99 | > 99 | 1-1,5 | < 1 |
| Ибупрофен | > 80 | - 1,6 | > 99 | >99 | 1,5-2,5 | < 1 |
| Напроксен | 99 | 2-4 | > 99 | >95 | 14 | < 5 |
| Пироксикам |  | 3-5 | 99 | > 90 | 50 | - 5 |
| Лорноксикам | 100 | 1-2 | ~99 | - 100 | ~ 4 | 30-35 |
| Целекоксиб | 36 | ~3 | ~ 97 | >97 | 11,2 | < 3 |

1 Кислота ацетилсалициловая быстро превращается в организме в кислоту салициловую.

1 Объясняется наличием сульфаниламидной группировки в структуре целекоксиба.

ний наличия кардиотоксичности у всех ингибиторов ЦОГ-2. Это касается и не­избирательных ингибиторов ЦОГ.

В качестве противовоспалительных средств при ревматоидном артрите иногда используют препараты золота (кризанол и др.). По принципу действия они существенно отличаются от указанных нестероидных противовоспалительных средств. Их эффект развивается медленно (через 2—3 мес) и сохраняется длитель­но. Применение препаратов золота ограничивают их относительно высокая ток­сичность и ряд серьезных побочных влияний (поражение почек, печени, крове­творения, аллергические реакции).

Противовоспалительным эффектом обладают также вяжущие и обволакиваю­щие средства (см. главу 1).

Препараты

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название | Средняя терапевтическая лоза для взрослых; путь введения | Форма выпуска |
| Кислота ацетилсалицило­вая — *Acidum acetylsalicylicum* | Внутрь 0,25-1 г | Порошок; таблетки по 0,1; 0,25 и 0,5 г |
| Метилсалицилат — *Methylii salicylas* | Применяется наружно *per se* и в составе линиментов и мазей |  |
| Индометацин — *Indometacin* | Внутрь 0,025-0,05 г; ректально 0,05 г | Капсулы и драже по 0,025 г; суппозитории ректальные по 0,05 г; 10% мазь по 30 и 40 г |
| Ибупрофеи — *Ibuprofen* | Внутрь 0,2-0,4 г | Таблетки, покрытые оболоч­кой, по 0,2; 0,4 и 0,6 г |
| Диклофенак-натрий — *Diclofenac-natrium* | Внутрь 0,025-0,05 г; внутримышечно по 0,075 г | Таблетки, покрытые оболоч­кой, по 0,025 г и 0,015 г; 2,5% раствор в ампулах по 3 мл |
| Напроксен — *Naproxen* | Внутрь 0,25-0,375 г | Таблетки по 0,25; 0,375 и 0,5 г |
| Целекоксиб — *Celecoxib* | Внутрь 0,1-0,2 г | Таблетки по 0,1 г |