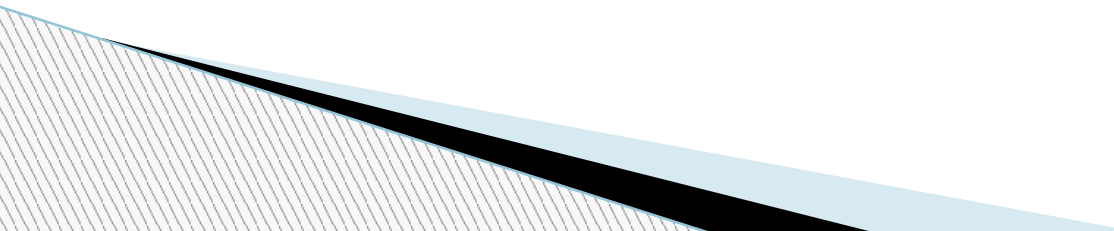


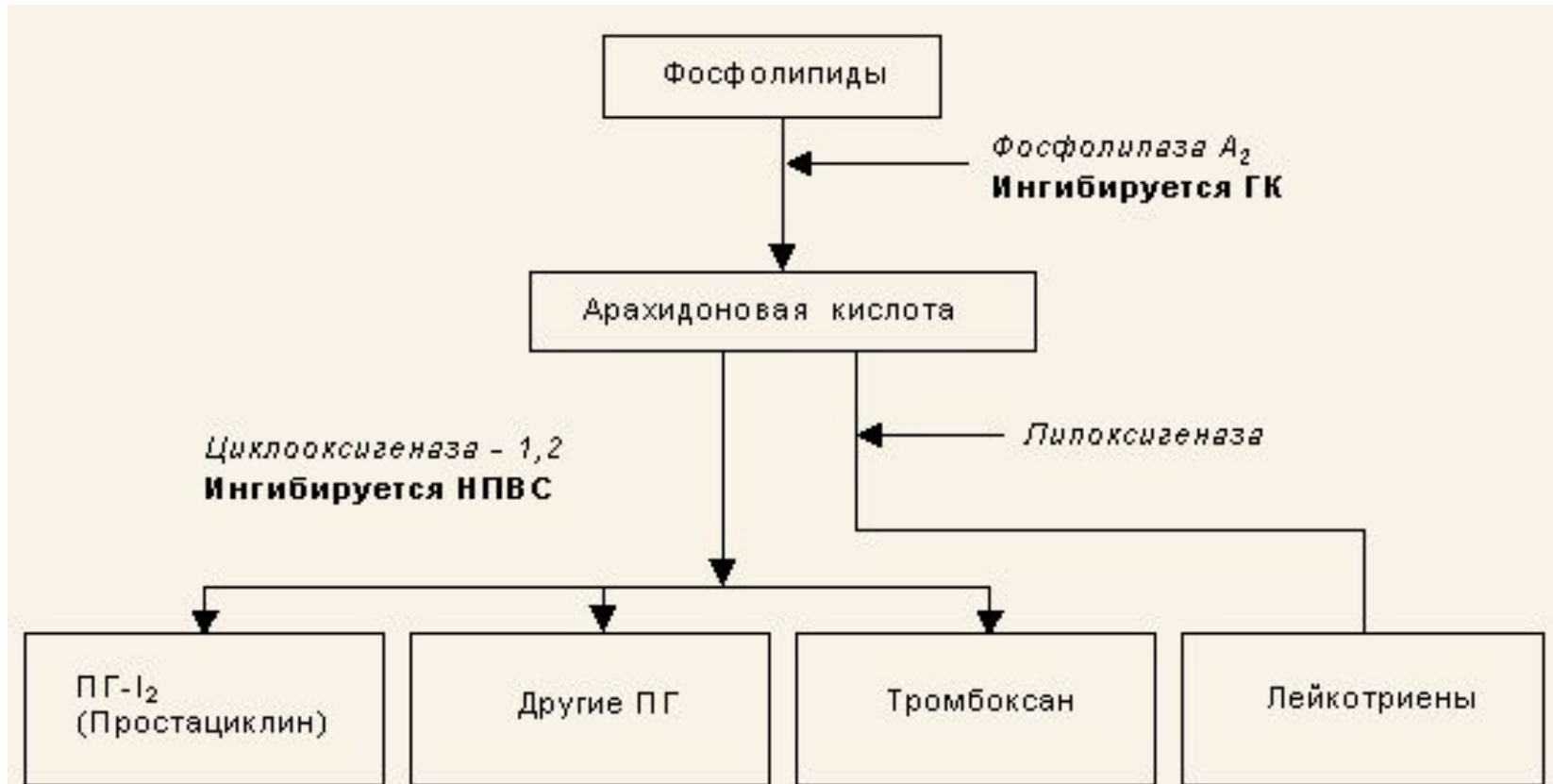
Нестероидные противовоспалительные средства. Побочные эффекты при длительном применении



Основные представители класса

- ▣ **Салицилаты** (аспирин, дифлунизал)
 - ▣ **Пиразолидины** (фенилбутазон)
 - ▣ **Произв. фенилуксусной кислоты**
(диклофенак – наиболее сильный)
 - ▣ **Производные пропионовой кислоты**
(ибупрофен – наиболее слабый, кетопрофен, напроксен)
- 

Фармакодинамика



Циклооксигеназы

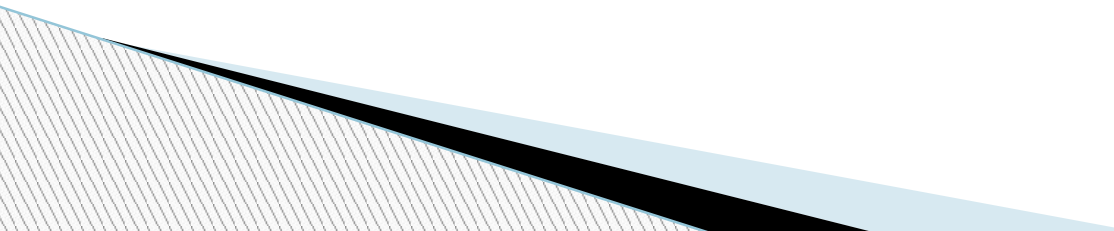
- **ЦОГ-1** (COX-1 – англ.) – **конститутивный**, контролирует выработку простагландинов, регулирующий целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток.
- **ЦОГ-2** – **индуцибельный**, участвует в синтезе простагландинов при воспалении. *Причем, ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию*
- ЦОГ-3 обнаружена в организмах животных, не влияет на развитие воспаления.



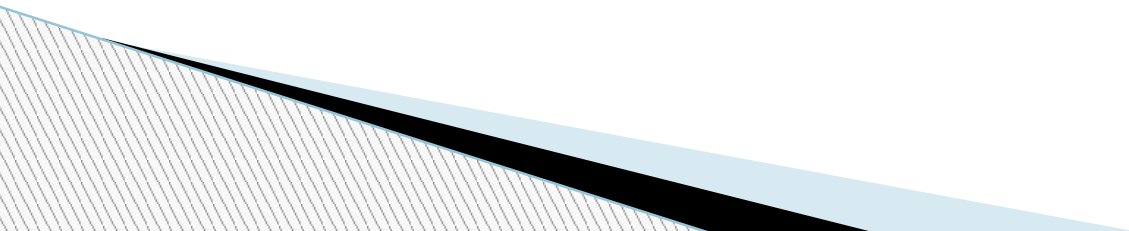
Селективность препаратов

<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	<u>Аспирин</u> <u>Индометацин</u> <u>Кетопрофен</u> <u>Пироксикам</u> <u>Сулиндак</u>
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	<u>Диклофенак</u> <u>Ибупрофен</u> <u>Напроксен</u> и др.
<i>Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2</i>	<u>Лорноксикам</u>
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	<u>Этодолак</u> <u>Мелоксикам</u> <u>Нимесулид</u> <u>Набуметон</u>
<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	<u>Целекоксиб</u> <u>Рофекоксиб</u>

Основные эффекты

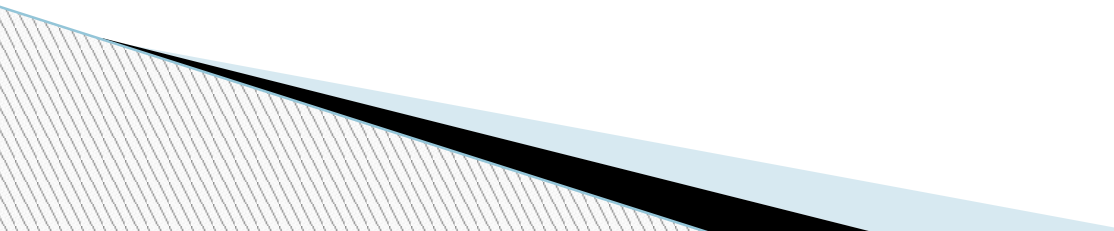
- ▣ Противовоспалительный
 - ▣ Анальгезирующий
 - ▣ Жаропонижающий
 - ▣ Антиагрегационный
 - ▣ Иммуносупрессивный
- 

Возможные побочные эффекты и нежелательные реакции



Со стороны ЖКТ

- ▣ Наиболее распространены побочные эффекты при длительном приеме. У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства
- ▣ *НПВС-гастродуоденопатия – специфический синдром*
- ▣ *Поражение слизистой желудка протекает в 3 стадии:*
 - 1) торможение синтеза простагландинов в слизистой;
 - 2) уменьшение опосредованной простагландинами выработки защитной слизи и бикарбонатов;
 - 3) появление эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией.
- ▣ Нет болевого эффекта!

- ▣ **Факторы риска:** женщины, возраст старше 60 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов.
 - ▣ **Методы улучшения переносимости:** мизостол, омепразол / изменение тактики приема или улучшение селективности препарата (мелоксикам).
- 

Со стороны сердечнососудистой системы

- ▣ Редко возникают изменения АД, которые связаны с действием препаратов на систему клубочковой фильтрации почек.
- ▣ **Селективные ингибиторы ЦОГ-2** (коксибы) могут способствовать развитию гиперкоагуляции, а в исследованиях с участием этих препаратов было показано некоторое увеличение частоты тромботических осложнений (в первую очередь, инфарктов миокарда)

Со стороны кровеносной системы

- ▣ Умеренный антикоагулянтный эффект, за счет торможения образования протромбина в печени => возможны развития кровотечений, ЖДА.
- ▣ Наиболее грозные осложнения – апластическая анемия и агранулоцитоз. После отмены препарата система крови **приходит в норму.**

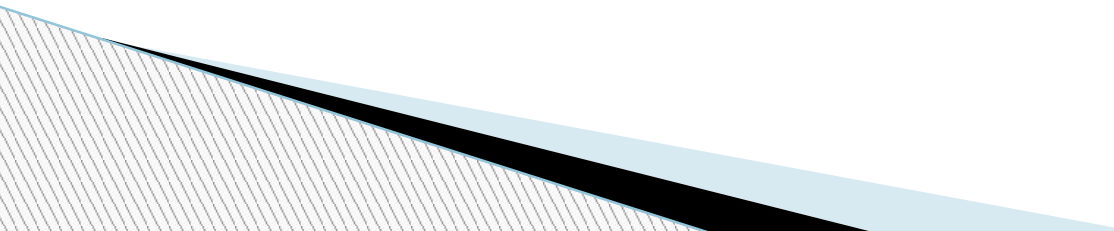
Со стороны почек

- Путем блокады синтеза ПГ-Е₂ и простаглицлина в почках НПВС вызывают *сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока => изменения АД*
- Повышение уровня креатинина и гиперкалиемия.
- развитие интерстициального нефрита

Факторы риска нефротоксичности НПВС

- ▣ возраст старше 65 лет, предшествующая почечная патология, снижение объема циркулирующей крови, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков.

Со стороны печени

- ▣ Гепатит развивается редко. Развитие связано с нарушением работы системы цитохрома P-450.
 - ▣ Гепатотоксичность обусловлена нарушением работы митохондрий и уменьшением обеспечения клеток энергией.
- 

Заключение

- Неселективная блокада ЦОГ приводит к развитию большого количества осложнений (в основном со стороны ЖКТ).
- Однако высокая селективность ингибиторов ЦОГ-2 также повышает риск развития осложнений, но со стороны ССС.
- Идеальный вариант – препарат с умеренной селективностью к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – мелоксикам. Он обеспечивает оптимальную переносимость НПВС **при длительном приеме.**

Спасибо за внимание!

