

ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

СХЕМА ОБРАЗОВАНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ



ИЗОФОРМЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

- ЦОГ-1: обеспечивает физиологический уровень простагландинов в тканях
- ЦОГ-2: участвует в развитии процесса воспаления
- ЦОГ-3: функционирует за гемато-энцефалическим барьером

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Управляют микроциркуляторным звеном системы кровообращения, в частности, в:

- Малом круге кровообращения
- Слизистой желудка
- Приносящих артериолах клубочков

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

- Угнетают секрецию соляной кислоты
- Способствуют восстановлению десквамированного эпителия
- Усиливают образование слизи и бикарбонатов

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

- Управляют скоростью клубочковой фильтрации
- Участвуют в синтезе и высвобождении ренина
- Регулируют процессы реабсорбции воды и выведения ионов натрия и калия

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

- Нарушают терморегуляцию
- Участвуют в процессах овуляции и имплантации яйцеклетки на эндометрий

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Играют ведущую роль в процессе развития воспалительной реакции, опосредуя:

- отек
- вазодилатацию
- периферическую сенситизацию

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Неселективные ингибиторы циклооксигеназы (иЦОГ) или нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)
- Селективные ингибиторы циклооксигеназы (сиЦОГ-2)
- Ингибитор циклооксигеназы 3 типа

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ иЦОГ

Дозозависимо с наличием потолочного эффекта угнетают синтез простагландинов в тканях из-за чего:

- Снижают интенсивность воспаления (НПВС)
- Снимают периферическую сенситизацию

Анальгетическая и противовоспалительная диссоциация

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ иЦОГ

Соотношение ингибиторной активности к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (мера селективности):

- Диклофенак – 0,4
- Индометацин – 0,1
- Лорноксикам – 0,38
- Аспирин – 0,6
- Кеторолак – 0,64
- Ибупрофен – 0,95

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ иЦОГ

- Замедляют нейродегенеративные процессы в ЦНС
- Снижают риск возникновения колоректального рака
- Угнетают реактивность лимфоцитов и процесс миграции нейтрофилов
- Ингибируют синтез NO

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ иЦОГ

- Ингибируют синтез тромбоксана A_2 , нарушая агрегационную способность тромбоцитов
- Вызывают ряд других эффектов, в т.ч. специфичных для отдельных представителей этого класса препаратов

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИЦОГ

Побочные эффекты

- Ульцерогенное действие на слизистой ЖКТ, ведущее к кровопотере и перфорации, зависящее от дозы и длительности приема (через 3 месяца)

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ иЦОГ

Риск развития язвы желудка при приеме – 4,7
(в целой популяции – 1)

- Ибупрофен – 2,9
- Напроксен – 3,1
- Диклофенак – 3,9
- Кетопрофен – 5,4
- Индометацин – 6,3
- Пироксикам – 18

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИЦОГ

Побочные эффекты

- ОПН:
 - Нарушение кровоснабжения клубочков;
 - Развитие острого интерстициального нефрита
- Наибольший нефротоксический потенциал имеет кеторолак, особенно в сочетании с аминогликозидами

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИЦОГ

Взаимодействия

- Комбинации внутри класса за исключением парацетамола усиливают побочные эффекты
- Являются мощными вытеснителями
- Повышают нефротоксичность петлевых диуретиков и аминогликозидов

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИЦОГ

Взаимодействия

- Пробронхоконстрикторное действие
- Снижают эффективность антигипертензивной терапии
- Увеличивают частоту побочных эффектов фторхинолонов со стороны ЦНС

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ иЦОГ

- (1) Производные пиразолона
 - метамизол
 - пропифеназон
 - фенилбутазон
 - аминофеназон (пирабутол+реопирин)
- Побочные эффекты
 - стимуляция секреции АДГ
 - гематотоксичность, особенно у женщин и пожилых (апластическая анемия и пр.)
 - мощные вытеснители

МЕТАМИЗОЛ

- Анальгин, дипирон
- Пенталгин, ревалгин
- Один из первых иЦОГ
- Разрешено внутривенное введение (анальгин)
- Разрешено назначение с 3 мес (10 мг/кг); до 3 мес – с осторожностью
- Суточная доза – 3000 мг в 3-4 приема
- Продолжительность приема – до 5 сут; если более 7 сут – контроль за картиной крови
- Агранулоцитоз – 1:1000000
- «Аспириновая астма»

ПРОПИФЕНАЗОН

- Только в комбинированных препаратах: пенталгин, каффетин, ревалгин
- Наименее токсичен в химической группе

ФЕНИЛБУТАЗОН

- Бутадион
- Короткий курс приема 3-5 *сут*
- Способствует выведению мочевой кислоты

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИЦОГ

- (2) Производные салициловой кислоты – выраженное жаропонижающее и противовоспалительное действие в экссудативную фазу, но умеренный анальгетический эффект
 - ацетилсалициловая кислота
 - ацетилсалицилат лизина
 - дифлунизал
- Побочные эффекты
 - коагулопатия
 - рабдомиолиз
 - острая печеночная недостаточность

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

- Аспирин
- Разовая доза –10 мг/кг
- Необратимое угнетение синтеза тромбоксана A_2
- Псевдосептический синдром (гипертермия, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, гипотензия, коагулопатия, анемия, дыхательные расстройства)
- Длительный прием 500 мг снижает риск развития колоректального рака

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Приказ Фармкомитета РФ от 25.03.99 –
ацетилсалициловая кислота исключена из
препаратов, используемых при ОРВИ у детей
до 15 лет, в связи с риском развития синдрома
Рея

Синдром Рея (Reye)

- Токсическая энцефалопатия
- Жировая дегенерация внутренних органов
(преимущественно печени и головного мозга)
- Печеночная недостаточность
- Летальность более 50%

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛАТ ЛИЗИНА

- Аспизол, ацелизин
- —
- Разрешено внутривенное введение

ДИФЛЮНІЗАЛ

- —

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИЦОГ

- (3) Производные антраниловой кислоты (фенаматы) – слабый противовоспалительный, выраженный анальгезирующий и жаропонижающий эффекты
 - мефенамовая кислота
 - нифлумовая кислота
 - этофенамат
- Побочные эффекты
 - гастроэнтерит с диареей
 - лейкопения

МЕФЕНАМОВАЯ КИСЛОТА

- Понстел, понстан
- –
- По 500 мг 3-4 *р/сут*

НИФЛУМОВАЯ КИСЛОТА

- Доналгин, нифлугел, нифлурил
- –
- По 250 мг 3-4 р/сут не более 4-5 сут

ЭТОФЕНАМАТ

- Этогель, ревмонгель (для наружного применения)
- —
- Применение — до нескольких месяцев

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ иЦОГ

- (4) Производные индолуксусной кислоты — выраженные противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий эффекты
 - индометацин
 - сулиндак
 - кеторолак
 - толметин
- Побочные эффекты
 - гастротоксичность
 - нефротоксичность

ИНДОМЕТАЦИН

- Метиндол
- —
- Доза: до 200 мг/сут в 2-4 приема 4 нед.
- Детям: не более 2 мг/кг/сут
- Таблетки и суппозитории
- Показания – болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит, остеоартроз, стимуляция закрытия артериального (Боталова) протока
- В период лечения необходимо контролировать картину крови и воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

ИНДОМЕТАЦИН

- Один из самых мощных НПВС – выраженный противовоспалительный (в пролиферативной фазе), выраженный анальгезирующий и жаропонижающий эффекты, а также ингибирует реакции активации комплемента
- Очень токсичен – слабость, головокружение, снижение внимания, атаксия, гастроэнтерит, ОПН (с K^+ -сберегающими диуретиками)
- Стимулирует секрецию АДГ, ухудшает почечный кровоток, нивелирует эффекты антигипертензивных средств, ведет к деструкции хрящевой ткани

КЕТОРОЛАК

- Кетанов, кеторол, торадол, долак, кеталгин
- –
- Самый мощный анальгетический эффект среди НПВС – 30 мг эквивалентно 12 мг морфина
- Противовоспалительный эффект слабый
- Показания – тяжелый болевой синдром
- Разрешено назначение с ... лет
- Суточная доза – 90 (60) мг в 2-4 приема
- Длительность – до 7 сут (дети – до 2 сут)
- Гастро- и нефротоксичность

СУЛИНДАК

- —
- —
- Доза: до 400 мг в 2 приема в течение 14 сут
- Выраженная гепатотоксичность, гематотоксичность (агранулоцитоз, апластическая анемия)

ТОЛМЕТИН

- Высокая частота анафилактических реакций

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИЦОГ

- (5) Производные фенилпропионовой кислоты – выраженные противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий эффекты
 - ибупрофен
 - напроксен
 - кетопрофен
 - декскетопрофен
 - тиапрофеновая кислота
 - флурбипрофен
 - фенопрофен
- Побочные эффекты
 - гастротоксичность
 - нефротоксичность

ИБУПРОФЕН

- Бруфен, нурофен, бурана, адвил
- Терафлекс
- Внутривенная форма для новорожденных –
- Разрешено назначение с 3 мес (нурофен сироп – 10-15 мг/кг)
- Суточная доза – 1200 мг в 3-4 приема
- Продолжительность приема – без ограничений
- Гепатопатия
- Отдельное показание – стимуляция закрытия артериального (Боталова) протока у недоношенных детей до 34 нед – педиа: 10 мг/кг (1 инъекция), 5 мг/кг (2 и 3 инъекция через 24 ч.)

НАПРОКСЕН

- Напросин, напробене, алив
- Пенталгин Н

- Доза – до 1750 мг/сут в 2 приема
- Дети: 10 мг/кг в 2 приема
- Продолжительность приема – 2 нед
- Применение с 16 лет (с осторожностью с 1 г)
- Гастротоксичность

КЕТОПРОФЕН

- Кетонал, фастум, актрон, артрозилен, кетолист, кнавон, флексен
- Разрешено внутривенное введение – кетонал
- Доза – 200-300 *мг/сут* в 2 приема
- Продолжительность приема – 14 *сут* при наружном применении
- Прием с 15 *лет*
- Гастротоксичность

ДЕКСКЕТОПРОФЕН

- Дексалгин
- Доза – до *75 мг/сут* в 1-6 приемов
- Продолжительность приема – до 5 сут
- Гастротоксичность

ТИАПРОФЕНОВАЯ КИСЛОТА

- Сургам
- Доза – 600 мг/сут в 2 приема
- Детям: с 3 лет 10 мг/кг в 2 приема
- Продолжительность приема –
- Раздражает слизистую оболочку мочеполовой системы

ФЛУРБИПРОФЕН

- Флугалин
- Доза – по 8,75 мг не более 5 р/сут с 12 лет
- Продолжительность приема – до 3 сут
- Показание – боль в горле
- Гастротоксичность

ФЕНОПРОФЕН

- Налфон
- Доза – 3200 *мг/сут* в 3-6 приемов
- Продолжительность приема – 2-3 *нед*
- Противопоказание – детский возраст
- Гастротоксичность

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ иЦОГ

- (6) Производные фенилуксусной кислоты – выраженные противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий эффекты
 - диклофенак натрий
 - диклофенак калий
 - ацеклофенак
- Побочные эффекты
 - гастротоксичность
 - гепатотоксичность
 - нефротоксичность

ДИКЛОФЕНАК НАТРИЙ

- Вольтарен, диклобене, ортофен
- Продолжительность приема – без ограничений
- Самый высокий терапевтический индекс среди НПВС
- По эффективности эквивалентен преднизолону и индометацину при лечении болезни Бехтерева
- Доза – до 200 мг/сут
- Детям: с 6 лет 2 мг/кг

ДИКЛОФЕНАК КАЛИЙ

- Вольтарен рапид
- Быстрое всасывание при пероральном приеме
- Доза – до *75 мг/сут*
- С *14 лет*

АЦЕКЛОФЕНАК

- Айтрал, аэртал, асинак
- Быстрое всасывание при пероральном приеме
- Доза – до 200 мг/сут в 2 приема
- Противопоказание – детский возраст

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ иЦОГ

- (6) Производные еноловой кислоты (оксикамы)
 - выраженные анальгезирующий, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты
 - пироксикам
 - лорноксикам
 - теноксикам
- Побочные эффекты
 - гастротоксичность
 - гепатотоксичность
 - нефротоксичность

ПИРОКСИКАМ

- Роксикам, фелден, пирокам, ревмадор
- Доза – до 40 мг/сут в 1-2 приема
- С 14 лет
- Максимальный противовоспалительный эффект развивается через 3-4 нед приема
- Нефротоксичность

ЛОРНОКСИКАМ

- Ксефокам
- Доза – до 36 мг/сут в 2 приема
- Максимальный противовоспалительный эффект развивается через 3-4 нед приема
- Разрешено внутривенное введение – ксефокам
- Противопоказание – детский возраст
- Нефротоксичность
- Ксефокам рапид – до 16 мг/сут

ТЕНОКСИКАМ

- Тексамен, теникам, тилкотил, тобитил
- Доза – до 20-40 мг/сут однократно первые 2 сут, затем 10 мг/кг или 20 мг/сут
- Продолжительность – не более 5 сут
- Противопоказание – детский возраст
- Нефротоксичность

сиЦОГ-2

- Мелоксикам
- Целекоксиб
- Рофекоксиб
- Эторикоксиб
- Эдотолак
- Нимесулид
- Набуметон
- Анальгетический и противовоспалительный эффект
- Побочные эффекты
 - сердечно-сосудистая система

МЕЛОКСИКАМ

- Мовалис, мирлокс, матарен, артрозан, лем
- Доза – до 15 мг/сут в 1 прием
- С 15 лет
- Максимальный противовоспалительный эффект развивается через 3-4 нед приема
- Нефротоксичность

ЦЕЛЕКОКСИБ

- Целебрекс
- Доза – до 400 *мг/сут* в 1-2 приема
- С 18 лет
- Нефротоксичность

РОФЕКОКСИБ

- Виокс
- Доза – до 50 мг/сут в 1 прием
- С 18 лет
- Нефротоксичность

ЭТОРИКОКСИБ

- Аркоксиа
- Доза – до 120 *мг/сут* в 1 прием
- С 18 лет
- Продолжительность – не ограничена
- Нефротоксичность

ЭТОДОЛАК

- Эльдерин
- Доза – до 2000 мг/сут в 2 приема
- С 18 лет
- Нефротоксичность

НИМЕСУЛИД

- Нимесил, найз, актасулид, кокстрал, месулид, нимика, нимулид, сулид
- Доза – до 200 *мг/сут* в 2 приема
- С 12 лет
- Гепатотоксичность – фульминантная печеночная недостаточность

НАБУМЕТОН

- Релафен
- Доза – до 2000 мг/сут в 1-2 приема
- С 18 лет
- Гепатотоксичность

иЦОГ-3

- Парацетамол/ацетоминофен
- Пропацетамол
- Фенацетин
- Анальгезирующий и жаропонижающий эффекты
- Побочные эффекты
 - гепатотоксичность
 - нефротоксичность

ПАРАЦЕТАМОЛ-АЦЕТОАМИНОФЕН

- Перфалган, калпол, альдолор, эффералган
- Доза – до 4000 мг/сут в 4 приема
- С 3 мес – 24-120 мг
- Гепатотоксичность – фульминантная печеночная недостаточность (антидот – N-ацетилцистеин)

ПРОПАЦЕТАМОЛ

- Про-эффералган
- –
- Метаболизируется в парацетамол
- Для парентерального введения
- Доза – до 8000 мг/сут в 4 приема
- С 18 лет
- Гепатотоксичность – фульминантная печеночная недостаточность (антидот – N-ацетилцистеин)

ФЕНАЦЕТИН

- —
- Цитрамон
- Нефротоксичность

ВНУТРИВЕННЫЕ ФОРМЫ

- Анальгин
- Кетонал
- Ксефокам
- Перфалган
- Про-эффералган

- Педеа

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

- Ацетилсалициловая кислота – 1
- Индометацин – 217
- Ибупрофен – 150
- Диклофенак – 220
- Метамизол – 0
- Напроксен – 40
- Пироксикам – 200
- Парацетамол – 0

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА

- Эффективность
- Безопасность
- Стоимость

ПРОФИЛАКТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

- Строгое соблюдение рекомендаций, описанных в инструкции по применению
- Избегание передозировки
- Избегание применения сочетания препаратов этой группы
- Назначение препаратов, снижающих кислотность в полости желудка
- Избегание сочетанного применения с нефротоксичными препаратами
- Отказ от применения с фторхинолонами
- Мониторинг функций печени и почек, системы гемостаза, углеводного обмена

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Метамизол – андипал, антигриппин, баралгин, брал, максиган, пенталгин, пенталгин Н, пентамиалгин, пентальфен М, седал, седалгин, спазган, спазмалгон, темпалгин, тетралгин, триган
- Парацетамол – аквацитрамон, антигриппин, антифлу, аскофен П, гиппостад, ибуклин, каффетин, колдакт, колд-кэр, колдран, колдрекс, но-шпалгин, панадол, паракодамол, паркоцет, пливалгин, проходол, ринзасип, саридон, солпадеин, терафлю, томапирин, тофф-плюс, фервекс, цефекон Д, цитрамон П, цитрапан, цитрапар, цитрапанчик

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Ацетилсалициловая кислота – аквацитрамон, алка-зельтцер, алка-прим, антигриппин, аскофен П, аспивит, аспинат, аспровит, ацепар, ацетилсалицилбене, мидол С, некстрим-плюс, паркоцет, ринг Н, томапирин, цитрамон П
- Ибупрофен – ибуклин, нурофен-плюс
- Напроксен – пенталгин Н, пиралгин, цефекон Н

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Кодеин – каффетин, но-шпалгин, нурофен-плюс, паракодамол, паркоцет, пенталгин, пиралгин, пливалгин, проходол-форте, солпадеин, спазмовералгин, тетралгин
- Декстрометорфан – колдран, колдрекс-найт, тофф-плюс

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Баралгин, брал – метамизол, питофенон, фенилпивериний



ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

А.Е.Карелов

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ им. В.Л.ВАНЕВСКОГО
САНКТ ПЕТЕРБУРГ