

# Нежелательные лекарственные реакции НПВС

Выполнил студент ОС-501  
Калинин Вячеслав  
Игоревич

- Под **нежелательной лекарственной реакцией (НЛР)** подразумевают любое неблагоприятное явление, которое развивается в момент клинического использования лекарственного препарата и не относится к его заведомо ожидаемым терапевтическим эффектам



# Варианты НЛР НПВС

- Гастротоксичность
- Нефротоксичность
- Гематотоксичность
- Гепатотоксичность
- Бронхоспазм
- Реакция гиперчувствительности

# Гастротоксичность

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



Множественные НПВП-индуцированные язвы желудка, осложненные кровотечением (секционный препарат)

## **Факторы риска гастротоксичности:**

- женщины,
- возраст старше 60 лет,
- курение,
- злоупотребление алкоголем,
- семейный язвенный анамнез,
- сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания,
- сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, большие дозы или одновременный прием двух или более НПВС.
- Наибольшую гастротоксичность имеют аспирин, индометацин и пироксикам.

- В настоящее время выделен специфический синдром – *НПВС-гастродуоденопатия*. Он лишь отчасти связан с локальным повреждающим влиянием НПВС на слизистую и в основном обусловлен ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. Поэтому гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВС.
- *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.



- Повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе. Клинические симптомы при НПВС-гастродуоденопатии почти у 60% больных, особенно пожилых, отсутствуют, поэтому диагноз во многих случаях устанавливают при фиброгастродуоденоскопии. В то же время, у многих пациентов, предъявляющих диспепсические жалобы, повреждения слизистой не выявляется. Отсутствие клинической симптоматики при НПВС-гастродуоденопатии связывают с анальгезирующим действием препаратов. Поэтому больные, в особенности пожилого возраста, у которых при длительном приеме НПВС не отмечается нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, рассматриваются как группа повышенного риска развития серьезных осложнений НПВС-гастродуоденопатии и требуют особо тщательного контроля, включающего эндоскопическое исследование.



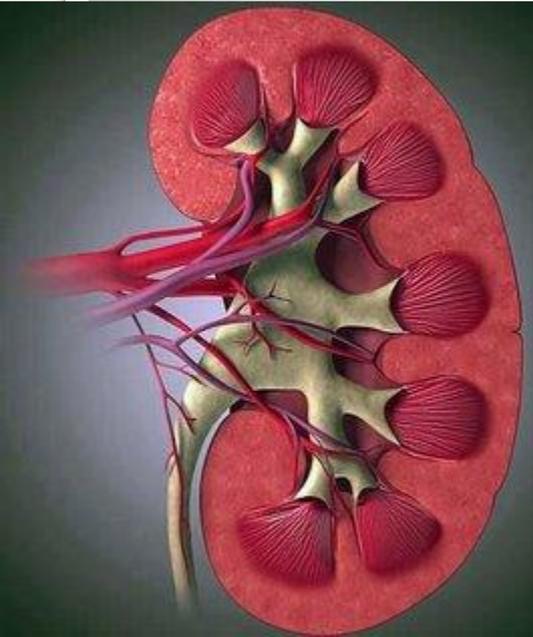
# Нефротоксичность

- Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВС. Выявлены два основных механизма отрицательного влияния НПВС на почки.



- **I.** Путем блокады синтеза ПГ-Е<sub>2</sub> и простаглицлина в почках НПВС вызывают *сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока*. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате могут происходить нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления.

- **II.** НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая **интерстициальный нефрит** (так называемая "анальгетическая нефропатия"). Наиболее опасным в этом отношении является фенацетин. Возможно серьезное поражение почек вплоть до развития тяжелой почечной недостаточности.



## *Факторы риска нефротоксичности:*

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

Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают:

**индометацин и фенилбутазон.**

# Гематотоксичность

- К осложнениям терапии НПВС также относятся гематологические изменения в виде гипохромной микроцитарной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении (последние две формы имеют иммуноаллергическую природу). Чаще эти осложнения развиваются на фоне приёма производных пиразолона, индометацина, ацетилсалициловой кислоты.



- В большинстве случаев отмена препарата приводит к нормализации гемограммы в течение 1-2 недель. Но возможно тяжелое течение осложнения, связанное со стойким угнетением кроветворения в костном мозге, которое клинически проявляется лейкопенией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией. Обычно они развиваются при приеме анальгина и фенацетина.

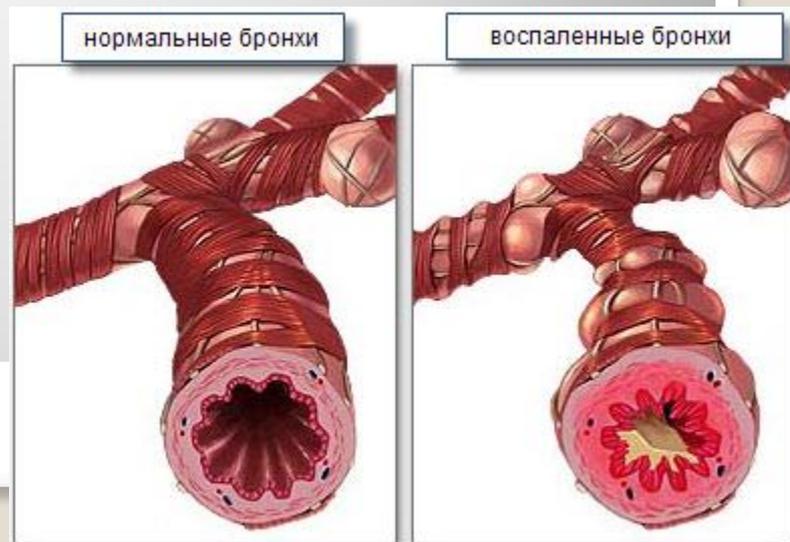
# Гепатотоксичность

- НПВС могут обусловить и гепатотоксическое действие, развивающееся по иммуноаллергическому, токсическому или смешанному механизму. Так, производные пиразолона могут обусловить иммуноаллергический гепатит уже в начале их приема. При приеме в течение нескольких месяцев фенилбутазона, сулиндака и диклофенака натрия может развиваться токсический гепатит с клиникой желтухи.



# Бронхоспазм

- В группе лекарственных средств, способных индуцировать тяжелые обострения бронхиальной астмы первое место занимает **ацетилсалициловая кислота**.
- Его причинами могут быть аллергические механизмы, а также торможение синтеза ПГ-Е<sub>2</sub>, который является эндогенным бронходилататором.

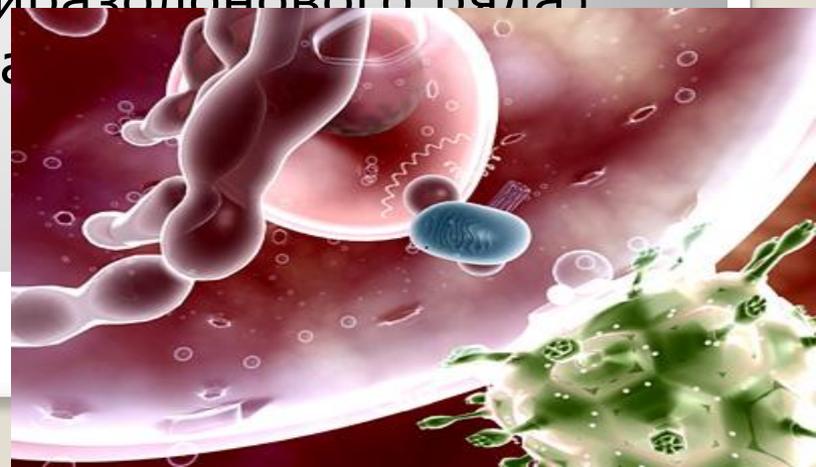


- Больным бронхиальной астмой, имеющим такие проявления, как отек слизистой носа, полипозные разрастания, периорбитальный отек, уртикарные высыпания, необходимо с осторожностью подходить к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов. Среди больных так называемой аспириновой астмой самый высокий процент смертельных исходов, что связывают с неосторожным назначением врачами НПВС. Больным этой формой заболевания предпочтительнее назначение системных стероидных препаратов. В последние годы стали назначать ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, что значительно улучшило прогноз при непереносимости аспирина



# Реакция гиперчувствительности

- Аллергические реакции на прием НПВС со стороны кожи и слизистых оболочек составляют 12-15 % всех побочных реакций. Они чаще отмечаются при использовании пиразолонов и пиразолидинов и имеют весьма многообразные проявления от доброкачественного течения зудящей скарлатино- и кореподобной сыпи, фотосенсибилизации или крапивницы, сопровождающейся отёком до тяжелых проявлений в виде полиморфной эритемы (на любой препарат), пигментной фиксированной эритемы (специфичной для препаратов пиразолонового ряда) синдрома Стивенса-Джонсона, Ла



# Профилактика

## Желудочно-кишечный тракт

- Больные должны быть предупреждены о симптомах поражения желудочно-кишечного тракта. Каждые 1-3 месяца следует проводить анализ кала на скрытую кровь. По возможности, периодически проводить фиброгастродуоденоскопию.
- Ректальные свечи с НПВС целесообразно использовать у больных, перенесших операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, и у пациентов, одновременно получающих несколько лекарственных средств. Они не должны применяться при воспалении прямой кишки или ануса и после недавно перенесенных аноректальных кровотечений.



## Почки

- Необходимо следить за появлением отеков, измерять артериальное давление, особенно у больных гипертензией. Один раз в 3 недели проводится клинический анализ мочи. Каждые 1-3 месяца необходимо определять уровень креатинина сыворотки и рассчитывать его клиренс.

## Печень

- При длительном назначении НПВС необходимо своевременно выявлять клинические признаки поражения печени. Каждые 1-3 месяца следует контролировать функцию печени, определять активность трансаминаз.

## **Кроветворение**

Наряду с клиническим наблюдением  
следует

один раз в 2-3 недели проводить  
клинический анализ крови. Особый  
контроль

необходим при назначении производных  
пиразолона и пиразолидина.

**Спасибо за внимание!**