

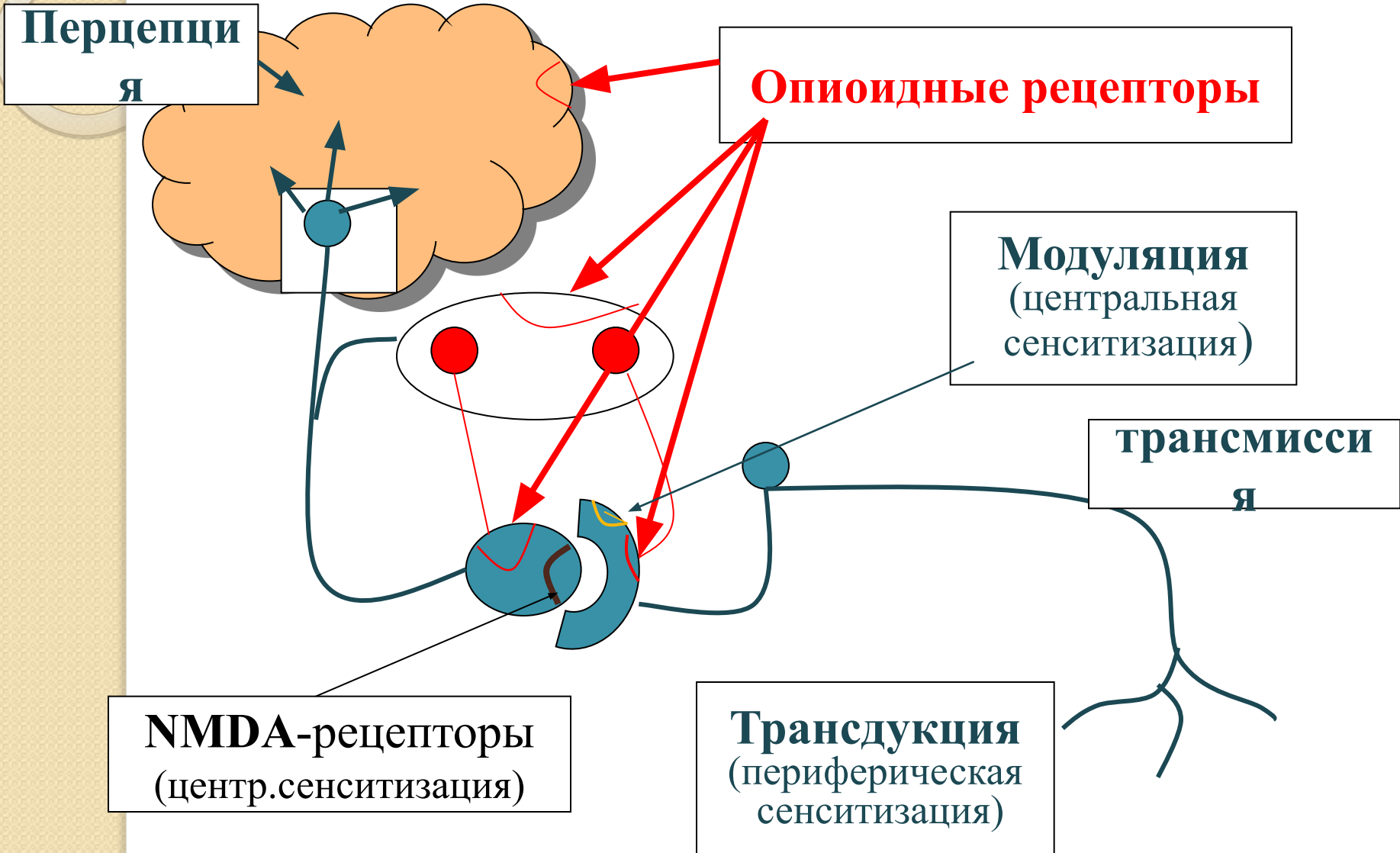
НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Лекция для студентов фармацевтического
факультета
Позднякова С.В.

Недостатки моноанальгезии опиодными анальгетиками:

- Не влияют на периферические и сегментарные **неопиоидные** механизмы ноцицепции
- Не предотвращают центральную сенситизацию (*перевозбуждение центральных ноцицепторов*) и гипералгезию – формирование хронического болевого синдрома
- **Толерантность**
- **Наличие наркотического потенциала**
- **Депрессия дыхания**

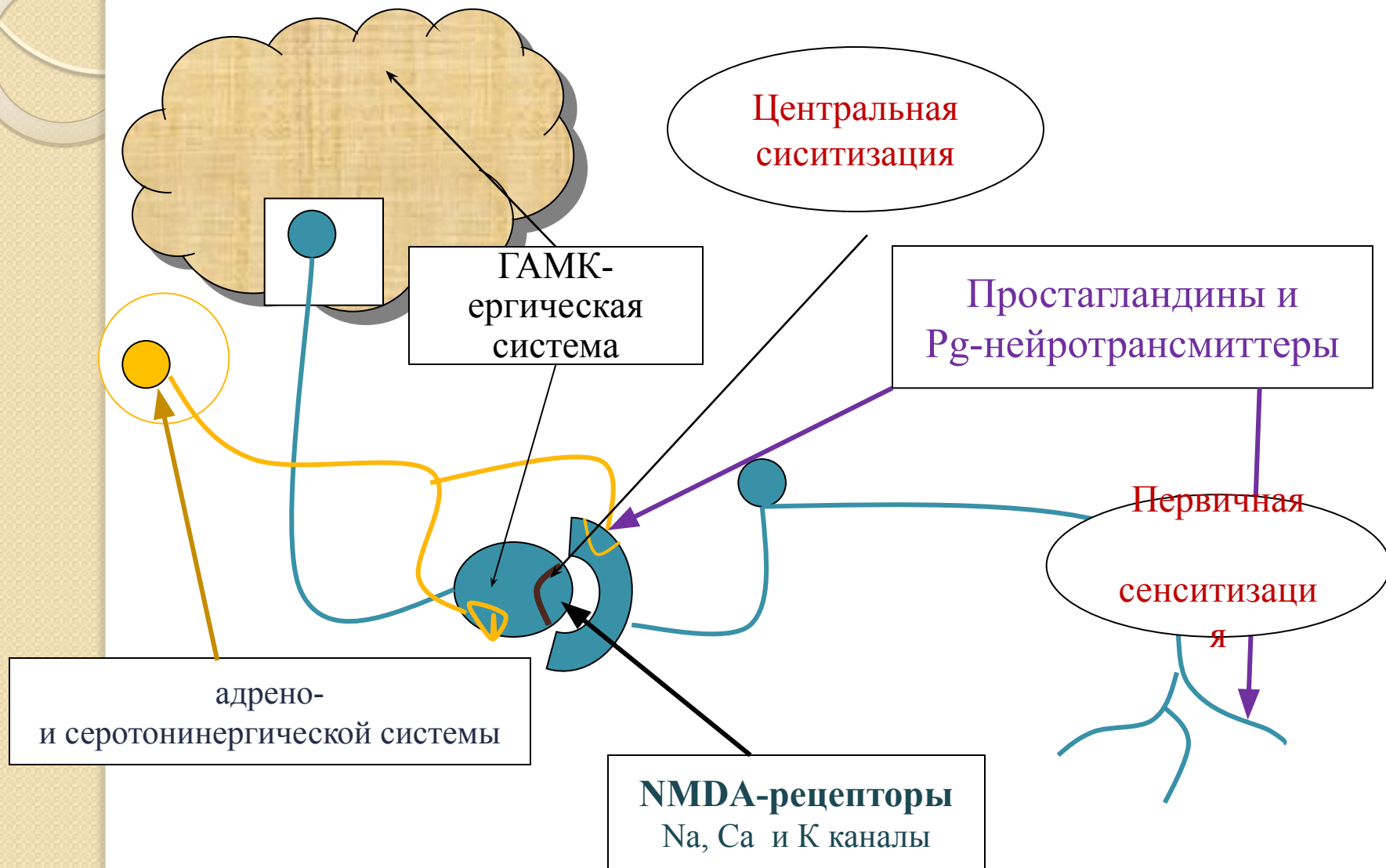
Основные этапы механизма формирования боли



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

НОЦИЦЕПТИВНАЯ	НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ	ПСИХОГЕННАЯ
Вызвана физиологической активацией ноцицепторов вследствие тканевого повреждения	Вызвана повреждением или дисфункцией элементов центральной, периферической н.с.	Вызвана психологическими факторами – нарушение стратегии преодолен. боли
тканевое повреждение	не обязательно	нет
нет	чувствительные расстройства в области поражения инервации	нет
соответствует степени и длительности повреждения	не соответствует, может быть хронической, рецидивирующей	не соответствует, хроническая
после заживления регрессирует	продолжается	продолжается

Система контроля боли – тормозные механизмы реализации эффектов медиаторов боли



NMDA – рецепторы (ответственны за интенсификацию боли и закрепление ее в памяти)

Неопиоидные механизмы торможения ноцицепции:

1. ГАМК-ергическая система (улучшает адаптацию к болевому стрессу, зависит от эффективности адренергической)
2. Нисходящая моноаминергическая система (адрено-, серотонин- и дофаминергическая)
3. Простагландиноподобные нейротрансмиттеры сегментарного уровня (при участии ЦОГ-3, эффект зависит от эффективности моноаминергической)
4. М-холинергическая (реализуется при участии опиоидергической системы)

Неопиодные анальгезирующие ЛС

Инактивирующая рецепторную систему

Классификация: неопиодные анальгетики
Механизм действия: ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС)

Ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС)

- Избирательные ингибиторы ЦОГ₃
(центральная сенситизация):
ацетаминофен (парацетамол, панадол,
эффералган, цефекон, перфалган),
фенацетин;
- Неизбирательные ингибиторы ЦОГ
(центральная и периферическая
сенситизация): лорноксикам (оксикамы),
кеторолак, кетопрофен (производные
пропионовой к-ты), метамизол и др.

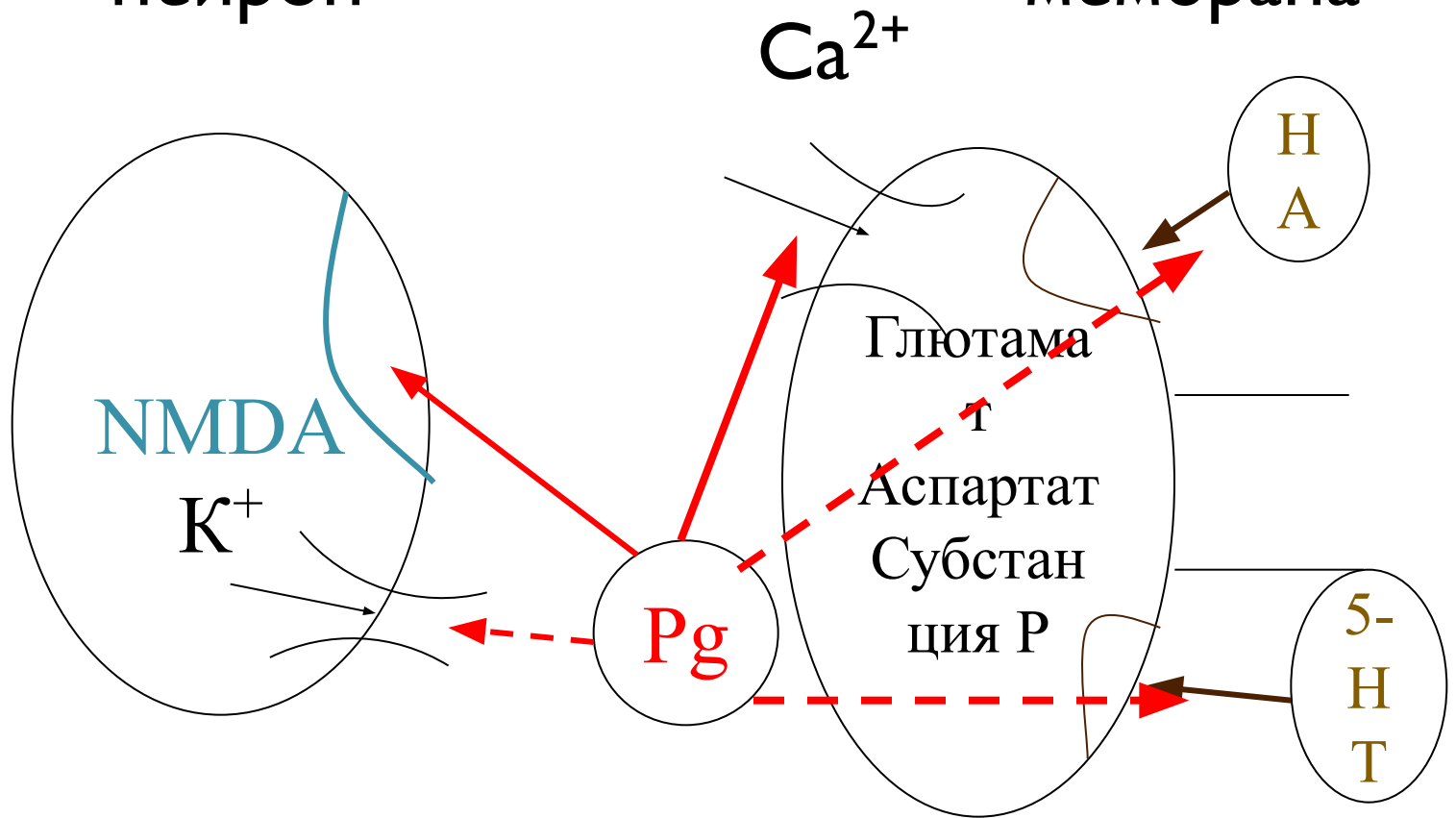
Механизм анальгезирующего действия НПВС

1. ЦОГ₂ → ПГ-E₂ в периферических тканях при их повреждении
2. ЦОГ₃ → препятствуя повышению концентрации ПГ – центрального нейротрансмитера спинномозговой жидкости, который регулирует:
 - высвобождение НА, энкефалинов
 - выделение и действие нейропептидов (усиливает потенциалзависимый ток ионов Ca²⁺ и облегчают индуцированное деполяризацией выделение субстанции Р, глутамата и др.).
 - сенсibilизацию сенсорных нейронов

Значение простагландинов (ПГ) для центральной ноцицепции

2-й ноцицептивный нейрон

пресинаптическая мембрана



Значение антагонистов простагландинов (ПГ) в анальгетическом ответе

В периферических тканях НПВС:

1. Устранение периферической гипералгезии.

Тормозят афферентный вход - снижают болевую импульсацию с периферии к заднему рогу спинного мозга

2. Уменьшают экссудацию и сдавливание нервных окончаний

В ЦНС: Угнетают таламический ответ на ноцицептивную стимуляцию :

- Активируют пути, угнетающие болевую чувствительность (бульбоспинальные нисходящие тормозные пути: серотонин, ГА)
- Повышают уровень эндогенных опиоидов, активируя тем самым физиологическую антиноцицептивную систему организма.
- Ослабляют восходящую передачу болевых импульсов, угнетая выделение возбуждающих пептидов

Особенности НПВС:

- Доза, достаточная для достижения анальгезирующего эффекта (АЭ) и апирогенного ниже, чем доза необходимая для достижения противовоспалительного эффекта
- АЭ и апирогенный наступают быстрее, чем противовоспалительный
- Лекарственная форма препарата влияет на быстроту наступления АЭ и апирогенного, но не противовоспалительного
- Высокие дозы чаще вызывают нежелательные эффекты

Показания к применению

Болевой синдром различной этиологии легкой и средней интенсивности (лечение и профилактика острой и хронической боли)

- Боли, связанные с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата,
- Болезненный воспалительный процесс: артроз, артрит, растяжения мышц, ушибы
- Посттравматические, послеоперационные боли
- Дисменорея
- Зубная боль
- Головная боль
- Невралгии

При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия наркотическим препаратам

Преимущества НПВС перед опиоидными анальгетиками

- не угнетают дыхательный центр,
- не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, не обладают спазмогенным действием (имеет значение при коликах),
- Не развивается толерантность
- *Эффективность НПВС при почечной колике, возникающей у больных мочекаменной болезнью, во многом связана с торможением продукции ПГ-Е₂ в почках, снижением почечного кровотока и образования мочи. Это ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект*

Побочные эффекты ацетаминофена:

- Активный гепатоцеллюлярный некроз (ВСД 4,0), прогрессирующее нарушение функции печени—чаще у пациентов с исходным нарушением функции печени
- Индивидуальная непереносимость
- Энцефалопатия

Противопоказания:

- Печеночно-клеточная недостаточность
- Тяжелая почечная недостаточность
- Алкоголизм
- Алиментарная недостаточность
- Дегидратация

Механизм гепатотоксического действия ацетаминофена и пути его коррекции



Меры помощи при интоксикации ацетаминофеном (парацетамолом)

- Промывание желудка.
- Активированный уголь внутрь.
- Вызывание рвоты.
- Ацетилцистеин (является донатором глутатиона) – 20 % раствор внутрь.
- Глюкоза внутривенно.
- Витамин К₁ (фитоменадион)

Побочные эффекты неизбирательных НПВС

- Ульцерогенность: язвообразование, кровотечение
- Снижение кровотока и функции почек
- Коагулопатия. Возможное увеличение операционной кровопотери
- Бронхоспазм
- Гематотоксичность
- Реакции гиперчувствительности (аллергия)
- Синдром Рея. Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени .

- **Передозировка или отравление салицилатами** 300-500 мг/кг ведет к тяжелому отравлению, а доза более 500 мг/кг является потенциально летальной
- "салицилизм": шум в ушах, оглушенность, снижение слуха, головная боль, нарушения зрения, иногда тошнота и рвота.
- одышка (как результат стимуляции дыхательного центра)
- нарушения кислотно-основного состояния (сначала респираторный алкалоз из-за потерь углекислоты, затем метаболический ацидоз вследствие угнетения тканевого обмена), полиурия, гипертермия, обезвоживание
- возрастает потребление кислорода миокардом, может развиться сердечная недостаточность, отек легких

Меры помощи при интоксикации аспирином

- Промывание желудка
- Введение активированного угля – до 15 г
- Обильное питье (молоко, сок) – до 50-100 мл/кг/сутки
- Внутривенное введение полиионных растворов (1 часть 0,9 % натрия хлорида и 2 части 10 % глюкозы)
- При коллапсе – внутривенное введение коллоидных растворов
- При ацидозе – внутривенное введение натрия бикарбоната. Не рекомендуется вводить до определения рН крови, особенно у детей, при анурии
- Внутривенное введение КСI
- Физическое охлаждение с помощью воды, но не спирта!
- Гемосорбция
- Заменное переливание крови
- При почечной недостаточности – гемодиализ

Активирующие нисходящую АНС

1. Центральный агонист α_2 -АР:
КЛОНИДИН

2. Ингибиторы обратного
нейронального захвата моноаминов:

- Антидепрессанты: **НСИОЗС и НА**
(Амитриптилин), **СИОЗС и НА**
(Венлафаксин, дулоксетин), **СИОЗС**
(Флуоксетин, пароксетин)
- **нефопам,**

3. Прочие анальгетики: **амизон**

Центральный агонист α_2 -АР - **Клонидин** (клофелин)

(препарат вводится по оболочке спинного мозга)

Механизм: стимулируя центральные α_2 -АР, тормозит проведение боли на сегментарном уровне, воздействуя на процессы модуляции боли.

Используют для подготовки больного к операции (для премедикации), во время и после нее

Нежелательные эффекты

- Сухость слизистых;
- Импотенция;
- Падения АД, брадикардия
- Седативный эффект

Антидепрессанты

Амитриптилин

Механизм. Неизбирательный ингибитор нейронального захвата норадреналина и серотонина, облегчение нервного импульса, опосредуемого НА и серотонином

Показания:

Неврогенные боли хронического характера:

- невралгии тройничного нерва,
- нейропатические (постгерпетические)
- фантомные боли,
- боль в спине,
- профилактика мигрени

Нежелательные эффекты

- Связанные с М-хбл:
- ЦНС: утомляемость, раздражительность, сонливость/ двигательное возбуждение;
- ССС: тахикардия, ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность;
- Эндокринная система: гинекомастия, снижение секреции АДГ, толерантности к глюкозе;
- Аллергические реакции, фотосенсибилизация.

НЕФОПАМ

Механизм. Влияет на дофаминовые, норадреналиновые и серотониновые рецепторы головного мозга.

Эффекты.

- Подавляет ноцицептивный сгибательный рефлекс;
- Снимает боль и озноб в послеоперационном периоде;
- Препятствует развитию озноба как побочного действия при в/в введении амфотерицина В пациентам с системными грибковыми инфекциями на фоне онкологической патологии.

АМИЗОН энисамиум йодид (амизон)

производное изоникотиновой кислоты, Эффективно подавляет действие вирусов гриппа и других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций за счет непосредственного (ингибирующего) влияния на процесс проникновения вирусов через клеточную мембрану.

Обладает интерфероногенными свойствами, способствует повышению концентрации эндогенного интерферона (интерферона альфа и интерферона гамма) в плазме крови в 3-4 раза.

оказывает **противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее действие и иммуномодулирующий интерфероногенный эффект.**

- назначают с лечебной и профилактической целью при таких заболеваниях: грипп и прочие респираторные вирусные инфекции,
- используют в комплексной терапии: болевых синдромов при остеохондрозе, грыжах межпозвоночных дисков, артритов, невралгий;
- как вспомогательное средство при острых и хронических воспалительных процессах в хирургической и акушерско-гинекологической практике.

Фармакодинамика амизон

а

- **Противовоспалительное действие** является результатом стабилизации клеточных и лизосомальных мембран, торможения дегрануляции базофилов, антиоксидантного действия, нормализации уровня простагландинов, циклических нуклеотидов и энергетического обмена в очаге воспаления, а также ослабления сосудистых реакций.
- **Жаропонижающие свойства** обусловлены влиянием на терморегулирующие центры промежуточного мозга.
- **Анальгезирующий эффект** осуществляется через ретикулярную формацию ствола мозга.
- **Действие как иммуномодулятора** проявляется усилением
- *гуморального* (увеличение титра антител и эндогенного интерферона в плазме крови в 3-4 раза),
- *клеточного* (стимуляция функциональной активности Т-лимфоцитов и макрофагов) иммунитета,
- во влиянии на факторы природной антиинфекционной резистентности (уровень лизоцима),
- является активным пероральным индуктором эндогенного интерферона.

Инактивирующие восходящую НС

1. Антагонисты рецепторов NMDA-рецепторов: *кетамин, закись азота, декстрометорфан*
2. Блокаторы Na^+ каналов: *карбамазепин, оскарбазепин и др.*
3. ГАМК-ергические (воздействующие на Ca^{2+} каналы): *габапентин, прегабалин*
4. Активатор K^+ каналов: *флупиртин*
5. Антагонисты ваниллоидных рецепторов: *капсаицин*

Антагонисты рецепторов NMDA-рецепторов - **Кетамин**

(в/в инфузия в дозе 0,5-1 мг/кг в ч)

Механизм:

- **неконкурентный антагонист** возбуждающих медиаторов головного мозга глутаминовой и аспарагиновой кислот в отношении **NMDA-рецепторов** на спинальном уровне
- стимулирует освобождение энкефалинов и β -эндорфина; тормозит нейрональный захват серотонина и норадреналина

Показание

- Препятствует центральной сенситизации - интраоперационная профилактика центральной сенситизации и гипералгезии, лежащих в основе развития сильного ПБС
- Постоперационные боли
- Боли при обработке ран, ожоговых поверхностей
- Повышает анальгезирующий эффект опиоидов
- Предотвращает неэффективность опиоидов

Закись азота

Применяется ингаляционно (20 объемных %)

- для уменьшения боли при инфаркте миокарда,
- для обезболивания родов,
- в послеоперационном периоде.

Карбамазепин

Механизм: **блок потенциал-зависимых натриевых каналов**, что приводит к стабилизации мембран перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов.

Показания:

- мигрень
- нейропатические боли,
- тригеминальная невралгия
- диабетическая невропатия с болевым синдромом

Нежелательные эффекты

- **Со стороны ЦНС:** слабость в начале лечения, депрессия, нарушения сна, беспокойство, нервозность, тремор, головокружение.
- **ЖКТ:** изжога, тошнота, рвота, боли в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит;
- **ССС (редко):** брадикардия, сердечная недостаточность;
- **Кроветворение:** лейкопения, эозинофилия;
- **Гормональные нарушения:** функции ЩЖ, увеличение массы тела, гинекомастия

ГАБАПЕНТИН, ПРЕГАБАЛИН (ЛИРИКА)

Противоэпилептические препараты, действующее вещество которых является аналогом гамма-аминобутировой кислоты (ГАВА).

механизм действия

- связываются с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе.
- Уменьшают глутамат-зависимую гибель нейронов, ослабляют эффекты агонистов глутаматных рецепторов
- Увеличивают синтез ГАМК

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства, головокружение и сонливость.

ФЛУПИРТИН (Катадолон)

Эффекты.

Анальгезирующий. (Обезболивающий эффект сравним с опиодными анальгетикам селективно активирует потенциалнезависимые К-каналы нейронов. При этом происходит торможение активности NMDA–рецепторов;

Миорелаксирующий. Нормализует повышенный мышечный тонус, связанный с болью; связано с блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящее к снятию мышечного напряжения

Нейропротекторное действие связано с непрямой блокадой нейрональных кальцевых каналов и снижением внутриклеточного тока Ca^{2+}

Не развивается толерантность и зависимость;

Побочные эффекты

- **ЦНС:** головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации зрения (например, затуманивание зрения);
- **Кроветворение:** лейкопения, тромбоцитопения
- **ЖКТ:** тошнота, рвота, сухость во рту

Показания

Острый и хронический болевой синдром:

- Вследствие мышечного спазма (скелетно-мышечные боли в шее, спине, артропатии, фибромиалгия)
- При злокачественных новообразованиях;
- Первичная альгодисменорея;
- Головная боль напряжения;
- Посттравматические боли;
- Боли при травматологических/ортопедических операциях и вмешательствах

Местные анальгетики: препараты касаицина, нонивамид=ваниламид, нониловой кислоты (финалгон)

Механизм действия:

- десенситизация ваниллоидных рецепторов (снижение уровня деполяризации мембран);
- Истощение депо вещества Р в афферентных немиелинизированных С-волокнах и нарушение передачи болевых импульсов в ЦНС.

Показания: жгучие, стреляющие боли, парестезии, ревматические боли, спортивные травмы, боль вызванная чрезмерной физической нагрузкой, аллодиния.

Нежелательные эффекты: жжение в первую неделю лечения.