

АНАЛЬГЕТИКИ

- Анальгетиками (от греч. algos – боль и an – без), называют лекарственные средства, обладающие специфической способностью ослаблять или устранять чувство боли,
- т.е. средства, доминирующим эффектом которых является анальгезия, наступающая в результате резорбтивного действия и **не сопровождающаяся** в терапевтических дозах выключением сознания и выраженным нарушением двигательных функций

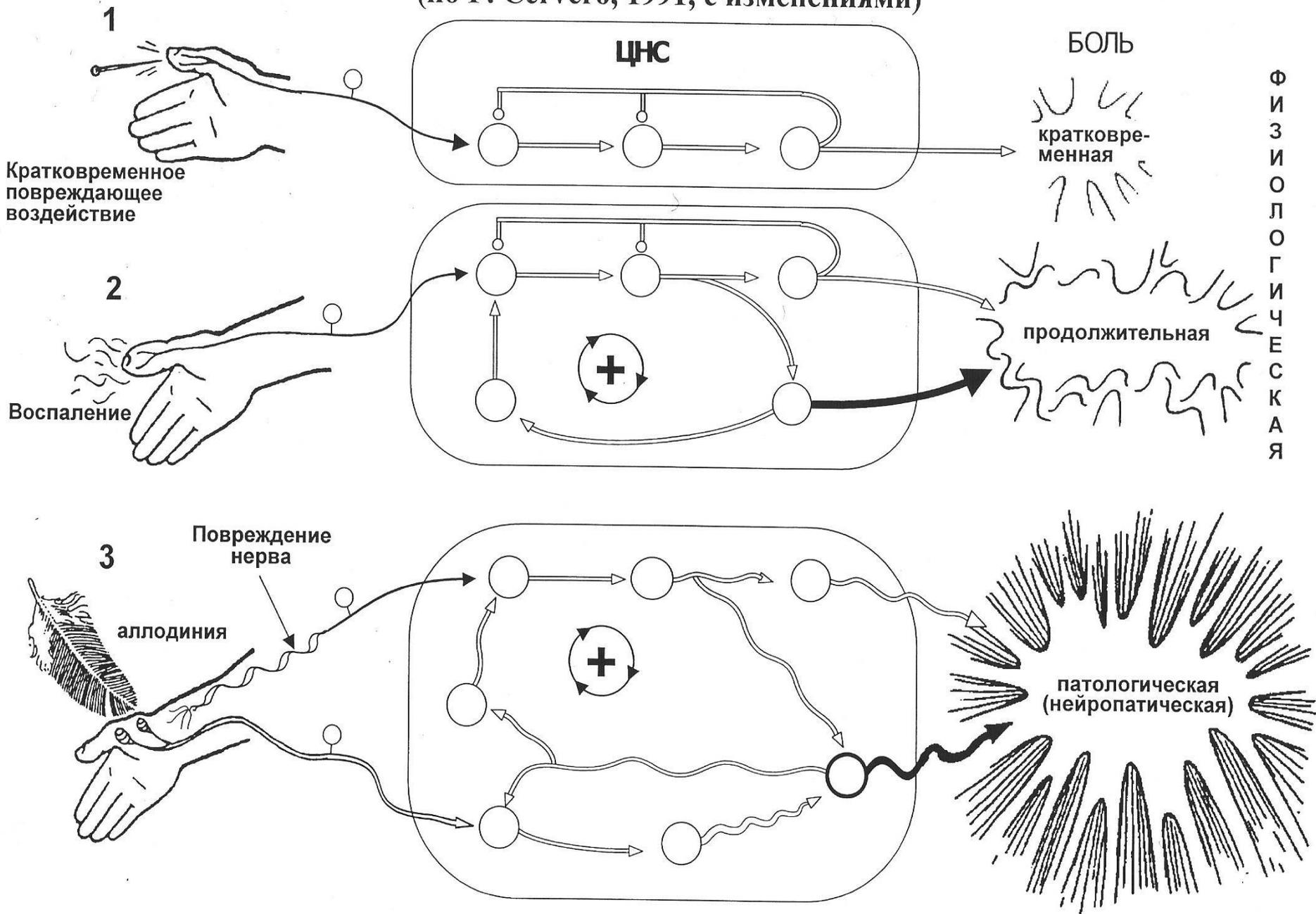
Боль создаёт мотивацию к избавлению от факторов (причин), вызывающих ее. Наряду с полезной, сигнальной функцией, предупреждающей организм об опасности, вызывает ряд патологических эффектов.

Основные причины острого болевого синдрома:

- повреждение кожи и слизистых оболочек;
- повреждение опорно-двигательного аппарата и внутренних органов;
- воспалительные реакции;
- повреждение нервных волокон (реже).

СХЕМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАЗНЫХ ТИПОВ БОЛИ

(по F. Cervero, 1991, с изменениями)



КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ

1. По значению:

- ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ
- ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ

2. По характеру:

- ХРОНИЧЕСКАЯ (практически всегда патологическая)
- ОСТРАЯ (может быть физиологической и патологической)
 - *Первичная* (локализованная)
 - *Вторичная* (нелокализованная)

3. По локализации:

- МЕСТНАЯ
- ПРОЕКЦИОННАЯ
- ИРРАДИИРУЮЩАЯ (РЕФЛЕКТОРНАЯ)

4. По происхождению:

- Ноцигенная (соматическая)
- Нейрогенная
- Психогенная

5. По качеству:

стреляющие, рвущие, пульсирующие, сжимающие, режущие, колющие и др. (в зависимости от фантазии пациента).

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БОЛИ

- Восприятие боли есть результат взаимодействия **НОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ** (часть центральной и периферической нервной системы, участвующей в восприятии боли) и **АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ** (часть центральной и периферической нервной системы, участвующей в подавлении боли).

НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

- Возникновение боли начинается со специфических болевых рецепторов - **НОЦИЦЕПТОРОВ** (от лат. - *носео* -повреждаю). Ноцицепторы представляют собой разветвление афферентных нервных окончаний, находящихся в различных органах и тканях

Ноцицепторы:

- механические,
- термические и
- хеморецепторы

(активируются брадикинином, гистамином, серотонином, ионами K^+ и H^+ , ПГЕ, АХ, цитокинами, аденозином, лейкотриенами, субстанцией Р).

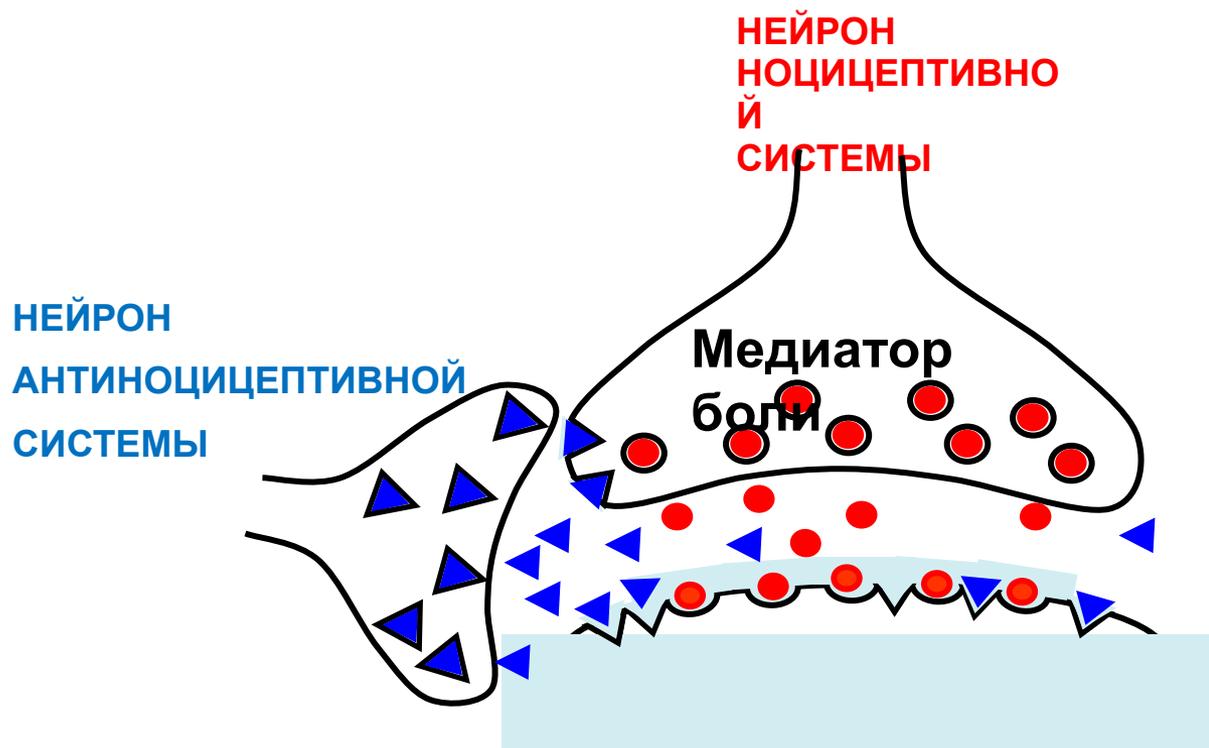
Вариант

хеморецепторов –

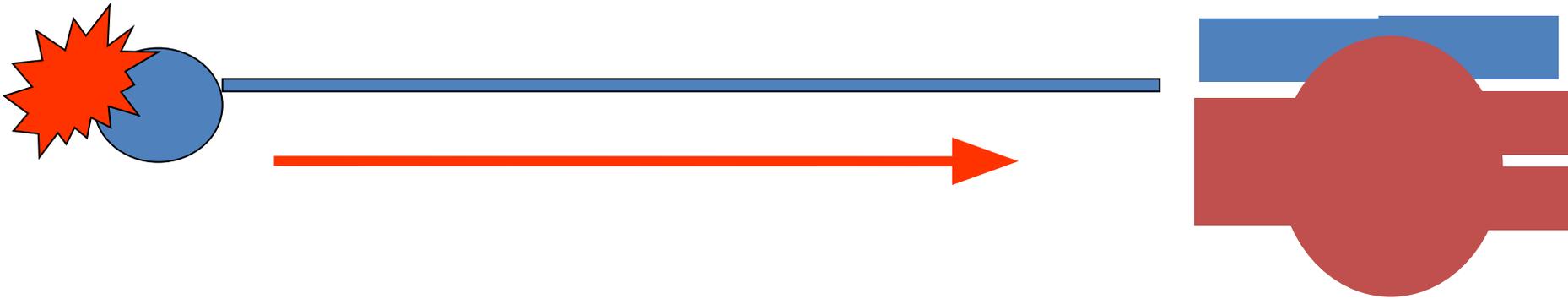
ванилоидные

(капсаициновые)

рецепторы VRPV1.



Вся ноцицептивная импульсация, вне зависимости от своего источника, поступает по С – (немиелинизированные, для хеморецепторов) и Аδ – (миелинизированные, для механо- и терморецепторов) волокнам задних корешков в нейроны задних рогов спинного мозга.

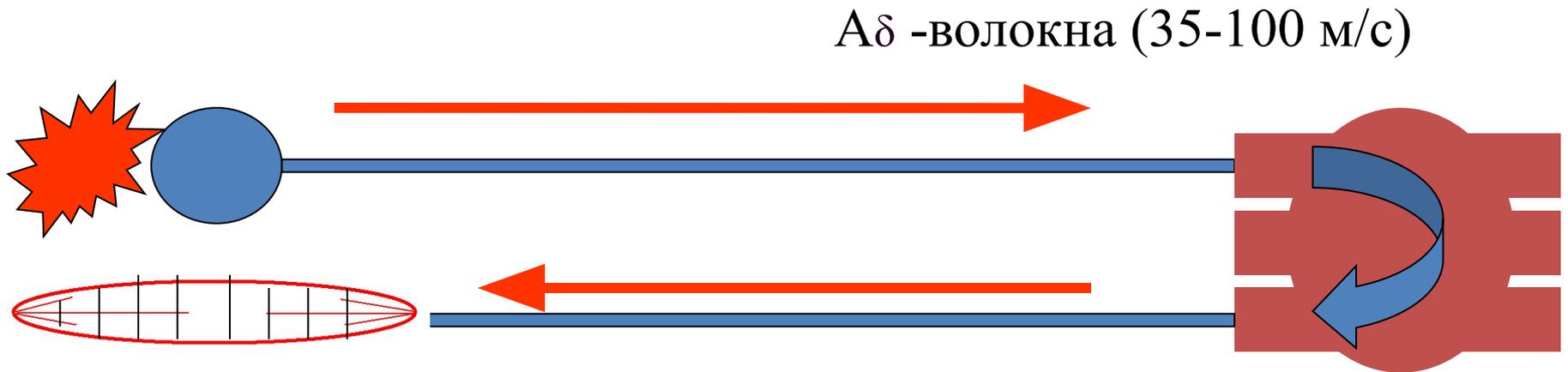


Здесь происходит первое переключение с афферентных волокон на **вставочные нейроны**. Отсюда возбуждение распространяется по трем путям.

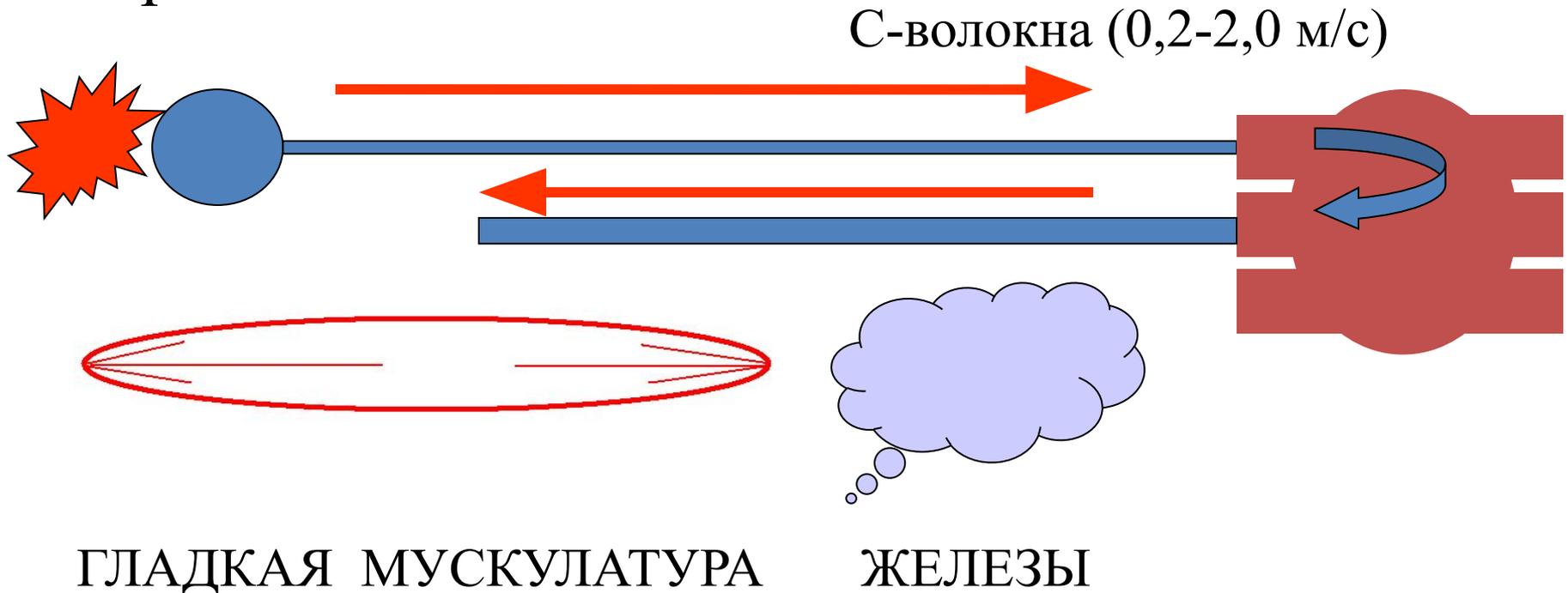
1. В передние рога спинного мозга – на двигательные мотонейроны.

двигательные мотонейроны.

Возбуждение скелетных мышц проявляется быстрым защитным двигательным рефлексом со стороны скелетных мышц.



2. В боковые рога спинного мозга – на вегетативные нейроны симпатического отдела нервной системы, стимуляция которой приводит к функциональной адаптации внутренних органов.



3. В головной мозг – к структурам восприятия и оценки боли по 2 восходящим путям:

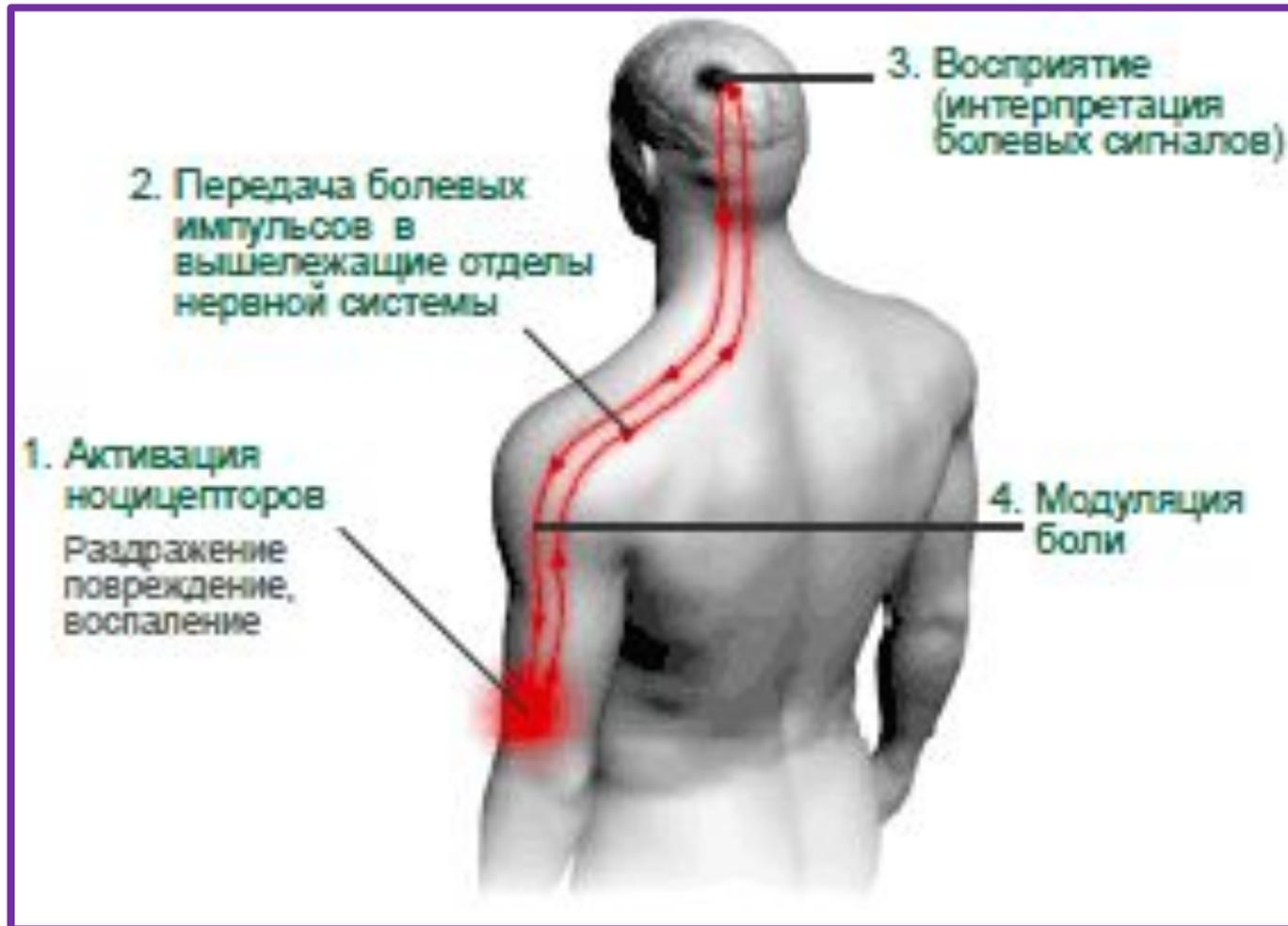
1. **Специфический** (неоспиналоталамический, А δ) – проводит «эпикритическую» (локализованную) боль. Медиатор – **глутаминовая кислота** при участии AMPA, NMDA, каинатных и метаботропных рецепторов Glu_1 и Glu_2 .
2. **Неспецифический** (палеоспиналоталамический, С) – проводит «протопатическую» (последствующую) боль. Медиаторы – **глутамат**, и пептиды – тахикинины (**субстанция Р, нейрокинин А**), **кальцитонин-генсвязанный пептид**, и **холецистокинин**.

Центры боли – **таламус** (сенсорный коллектор), **сенсомоторные области коры** (локализация боли), **лобная кора** (эмоциональные переживания)



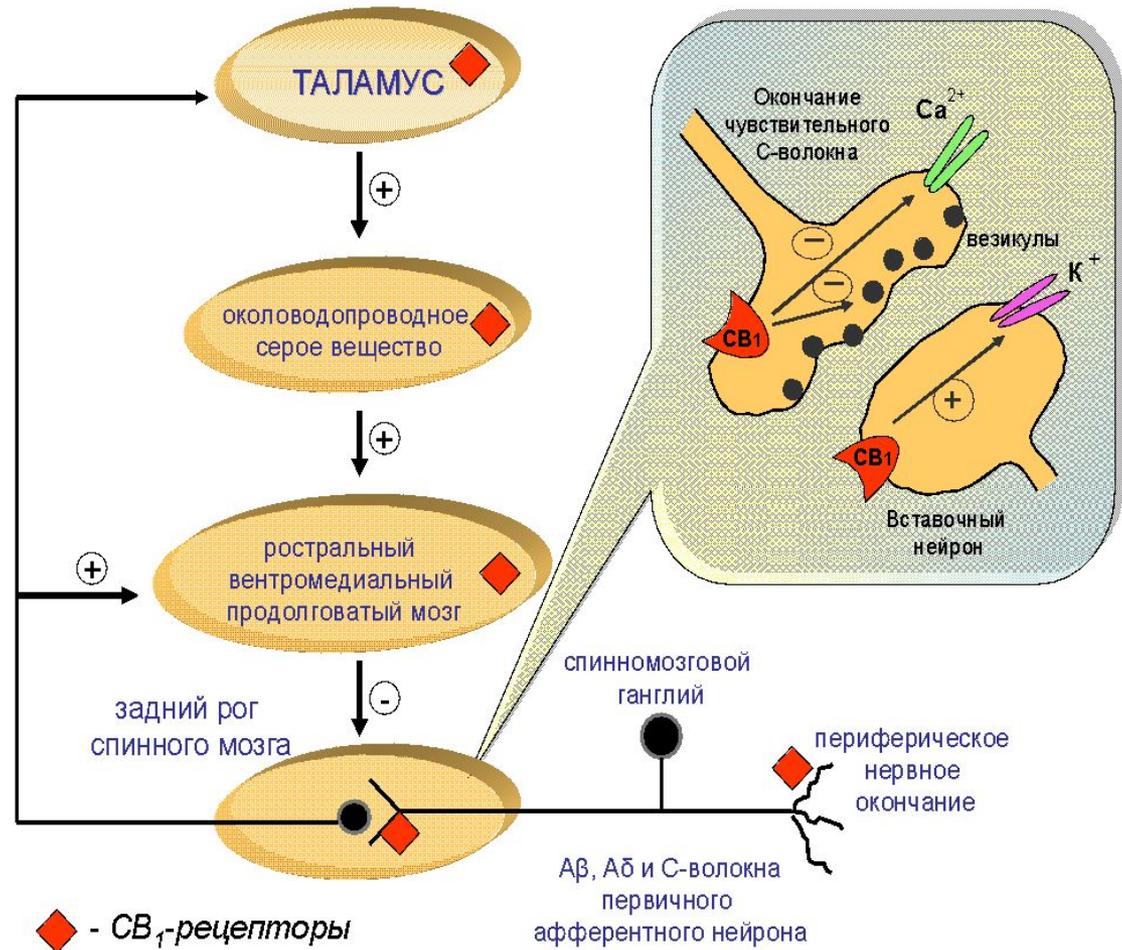
АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

Для ограничения чувства боли в организме человека функционирует антиболевая (антиноцицептивная) система.



Антиноцицептивная система – опиаты, каннабиоиды, глицин и ГАМК.

Каннабиоидная система – CB_1 и CB_2 рецепторы.



Опиатная система - участки связывания 5 эндогенных анальгетических пептидов:

- **Лей-энкефалин** (**Тир**-Гли-Гли-Фен-Лей),
- **Мет-энкефалин** (**Тир**-Гли-Гли-Фен-Мет),
- **Динорфин А** (17 АМК), **Динорфин В** (13 АМК),
- **β-Эндорфин** (31 АМК).

Локализация опиатных рецепторов - пресинаптическая мембрана ноцицепторов (70%), окончания С-волокон, спинной и головной мозг.

3 типа опиатных рецепторов (сопряжены с G-белками):

1. **μ (μ_1, μ_2, μ_3 – «мю»)** – мет-энкефалиновые и β -эндорфиновые рецепторы.

Эффекты активации – угнетение аденилатциклазы (снижается уровень цАМФ) и открытие K^+ каналов →

μ_1 - Супраспинальная анальгезия (изменение эмоционального восприятия, «переключение»). ↑ выделения пролактина.

μ_2 – Спинальная анальгезия. Обстипация (запор). ↑ выделения гормона роста. Угнетение дыхания.

μ_3 - Анальгетические эффекты дериватов эндорфинов и опиатов.

Все 3 подтипа мю-рецепторов вызывают угнетение сосудодвигательного и термо-регуляционного центра, повышение тонуса гладких мышц (миоз), **седативный эффект, развитие эйфории и психической зависимости; угнетение синтеза эндорфинов и развитие физической зависимости**

2. δ (δ_1 , δ_2 , дельта) – рецепторы для диноρφина А.

Эффекты активации – также: угнетение аденилатциклазы (снижается уровень цАМФ) и открытие K^+ каналов → **закрываются Ca^{2+} каналы**

δ_1 - Развитие **супраспинальной анальгезии** (выражена в 15 раз слабее по сравнению с эффектом активации μ -рецепторов).

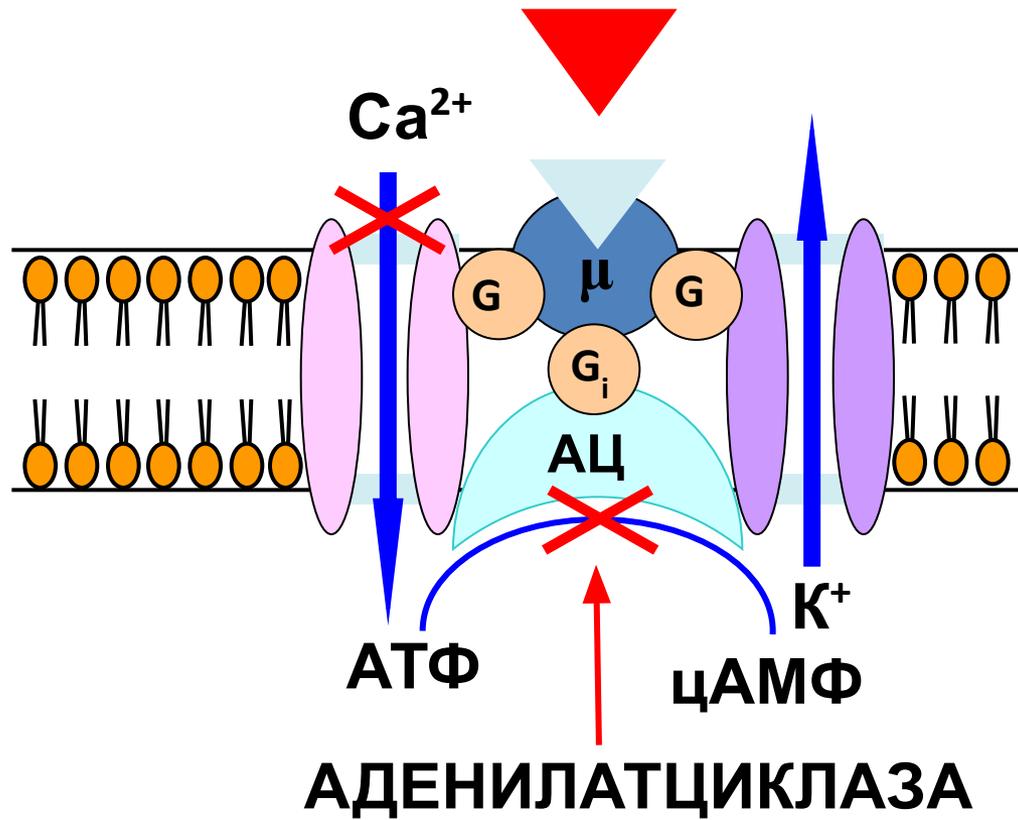
δ_2 – **Супраспинальная и спинальная анальгезия.**

Все 3 подтипа дельта-рецепторов вызывают дозозависимые эффекты: на познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность, стимуляция или угнетение дыхания.

Вызывают **дисфорию**, галлюцинации, обстипацию.

Оказывают центральное гипотензивное действие.

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



3. κ (κ₁, κ₂, κ₃, каппа) – лей-энкефалиновые рецепторы

Эффекты активации: закрываются Ca²⁺ каналы

κ₁ – Спинальная анальгезия. Увеличение диуреза.

κ₃ – Супраспинальная анальгезия.

Все 3 подтипа каппа-рецепторов вызывают дозозависимые эффекты:

седативный и психотомиметический,

спазм гладких мышц (миоз),

регулируют питьевую и пищевую мотивации,

изменяют дыхание, вызывают запор.

Другие типы опиатных рецепторов

—

опиато-подобные рецепторы
(орфан-рецепторы, ОПР) - ϵ , λ , τ , ζ

Другие ингибиторы болевых
импульсов - ГАМК, глицин,
серотонин, дофамин и др.

ТИП ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

| Тип рецептора | Локализация | Эффект, возникающий при возбуждении |
|--------------------|--|--|
| μ- (мю) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Антиноцицептивная система 2. Кора головного мозга 3. Дыхательный центр 4. Центр кашля 5. Рвотный центр 6. Гипоталамус 7. Гипофиз 8. Желудочно-кишечный тракт | <ol style="list-style-type: none"> 1. Анальгезия (спинальная супраспинальная), эйфория, пристрастие 2. Торможение коры, сонливость. Косвенно – брадикардия, миоз. 3. Угнетение дыхания 4. Угнетение кашлевого рефлекса 5. Стимуляция рвотного центра 6. Угнетение центра терморегуляции 7. Ослабление выработки гонадотропных гормонов и усиление выработки пролактина и антидиуретического гормона 8. Снижение перистальтики, спазм сфинктеров, ослабление секреции желез |
| δ- (дельта) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Антиноцицептивная система 2. Дыхательный центр | <ol style="list-style-type: none"> 1. Анальгезия 2. Угнетение дыхания |
| κ- (кappa) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Антиноцицептивная система | <ol style="list-style-type: none"> 1. Анальгезия, эйфория |

Анальгетики

```
graph TD; A[Анальгетики] --> B[Наркотические (опиоидные)]; A --> C[Неопиоидные]; B --> D[Агонисты опиоидных рецепторов природного, полусинтетического и синтетического происхождения]; C --> E[Анальгетики-антипиретики Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)];
```

**Наркотические
(опиоидные)**

Агонисты опиоидных рецепторов природного, полусинтетического и синтетического происхождения

Неопиоидные

Анальгетики-антипиретики
Нестероидные противовоспалительные средства
(НПВС)

**КЛАССИФИКАЦИЯ ОПИОИДНЫХ И ОПИОИДОПОДОБНЫХ
АНАЛЬГЕТИКОВ
(ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ)**

| | |
|---|---|
| 1. Алкалоиды опия | <ul style="list-style-type: none">• Морфин• Омнопон• Кодеин• Оксикодон |
| 2. Производные пиперидинфенантрена | <ul style="list-style-type: none">• Бупренорфин (Транстек)• Налбуфин |
| 3. Производные этил- и фенилпиперидина | <ul style="list-style-type: none">• Тримеперидин (Промедол)• Фентанил (Дюрогезик)• Просидол (Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин) |
| 4. Производные морфинана | <ul style="list-style-type: none">• Буторфанол (Стадол)• Налоксон• Налмефен (Селинкро) |
| 5. Производные циклогексанола | <ul style="list-style-type: none">• Трамадол (Трамал) |
| 6. Комбинированные препараты | <ul style="list-style-type: none">• Налоксон + Оксикодон (Таргин) |

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ (ПО ДЕЙСТВИЮ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ)

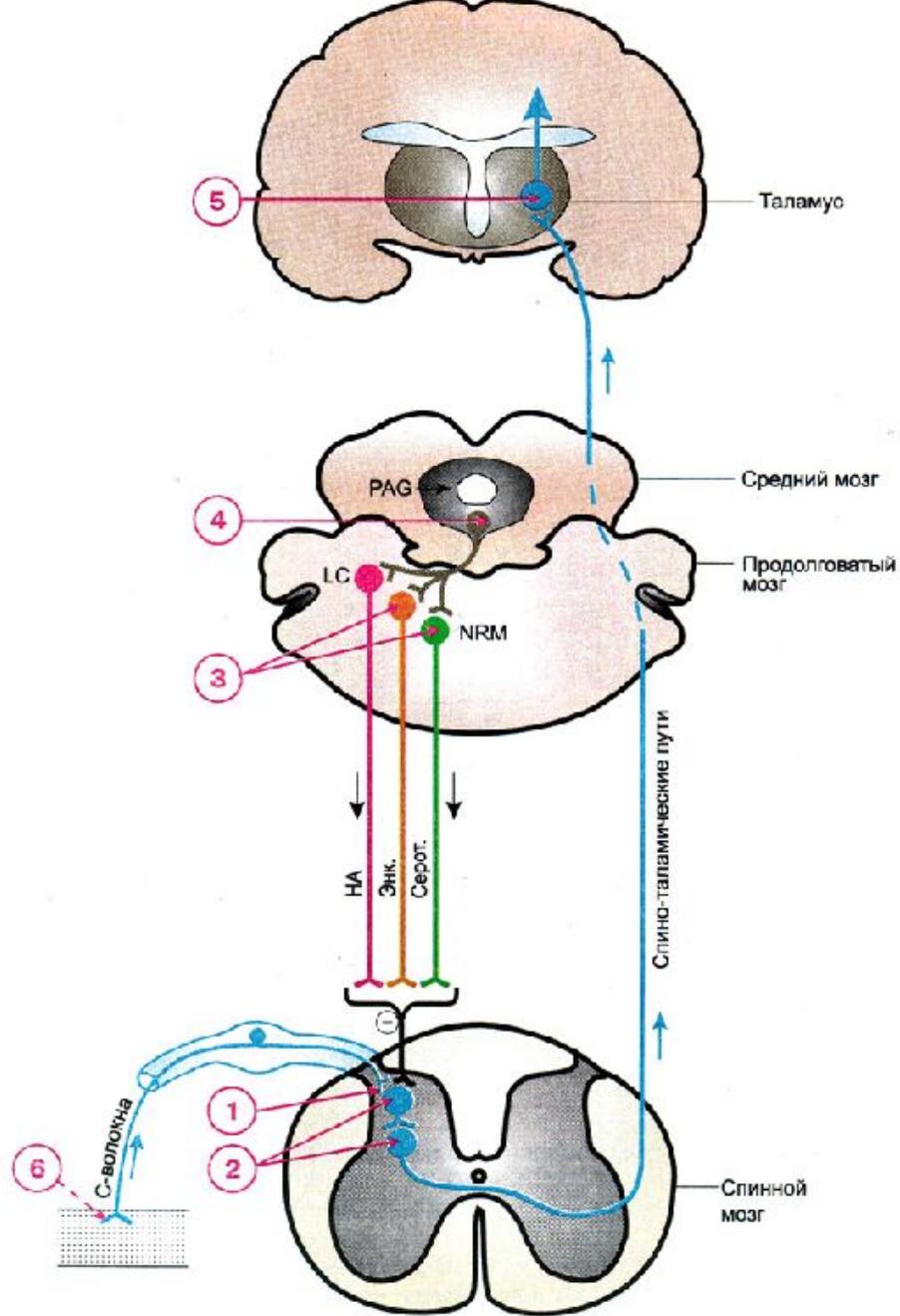
| Группа | Препараты |
|----------------------|---|
| Агонисты | <ul style="list-style-type: none">• Морфин• Омнопон• Кодеин• Тримеперидин• Фентанил• Просидол• Трамадол |
| Агонисты-антагонисты | <ul style="list-style-type: none">• Бупренорфин• Буторфанол• Налбуфин• Налмефен |
| Антагонисты | <ul style="list-style-type: none">• Налоксон |

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ



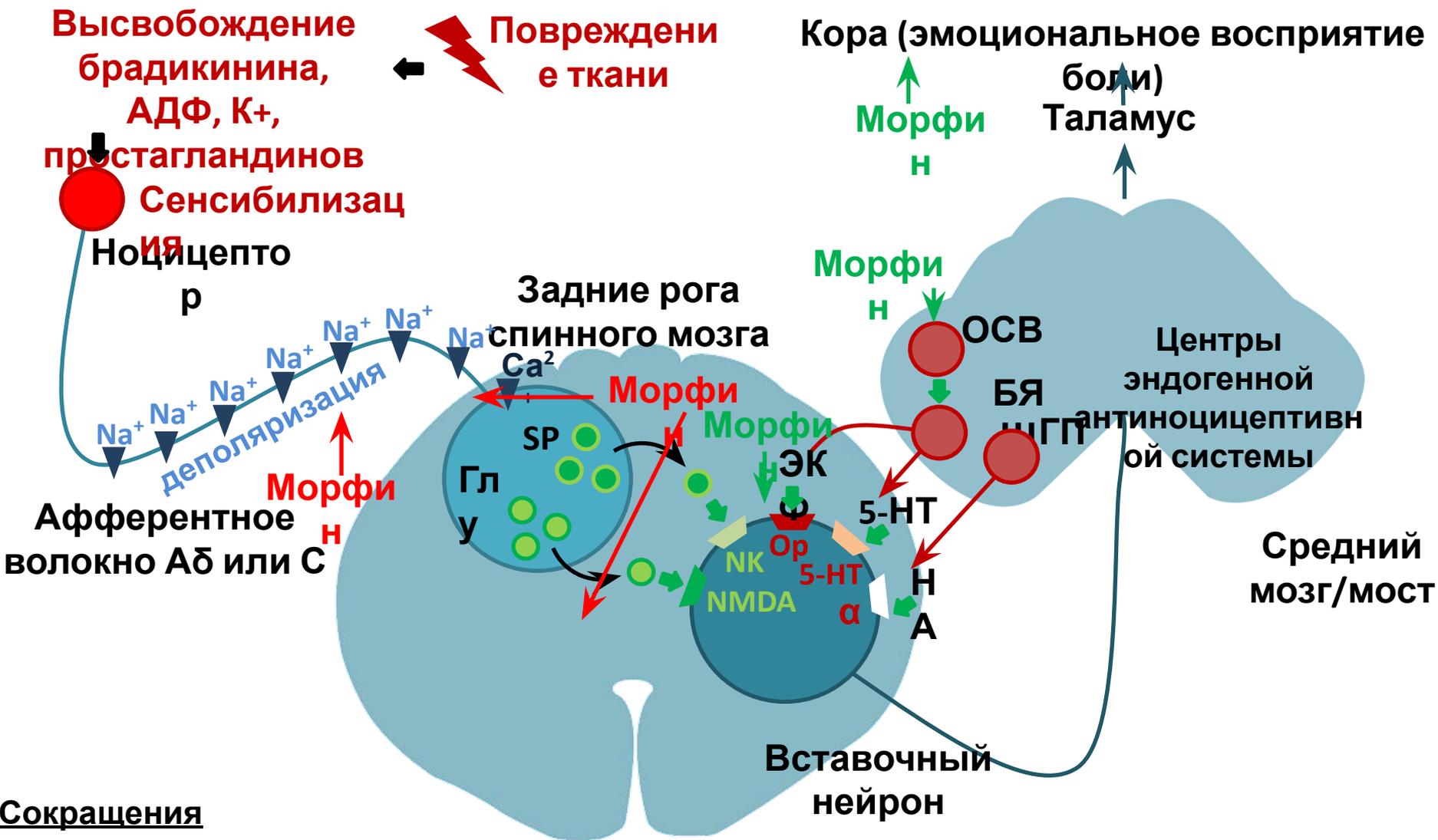
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- Наркотические анальгетики связываются с опиатными рецепторами, что обусловлено тем, что определенная часть молекулы всех наркотических анальгетиков имеет структурное сходство с молекулами энкефалинов и эндорфинов.
- Во время открытия ионного канала, анальгетик поступает в него, связывается и препятствует переходу ионов в канал.
- При этом потенциал действия на пресинаптической части нейрона, проводящего болевой импульс, не возникает и происходит развитие торможения в этом нейроне. Нарушается проведение болевых импульсов через ноцицептивную систему на разных уровнях ЦНС.



Возможные точки приложения действия морфина.
 Анальгетический эффект морфина обусловлен его стимулирующим влиянием на опиоидные рецепторы на разных уровнях ЦНС: 1 — влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов (приводит к снижению высвобождения медиаторов, например, субстанции P); 2 — влияние на постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога спинного мозга, приводящее к снижению их активности; 3, 4 — активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (центральное серое вещество, ядра шва) усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга; 5 — угнетение межнейронной передачи болевых импульсов на уровне таламуса; 6 — при воспалении — снижение чувствительности окончаний афферентных нервов.
 PAG — периаквадуктное серое вещество; LC — голубое пятно, locus coeruleus, адренергические волокна; Энк. — энкефалинергические волокна; Серот. — серотонинергические волокна; (—) — тормозное влияние.

ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ



Сокращения

SP – субстанция P

Глу – глутамат

НК – нейрокиновый рецептор

NMDA – глутаматный рецептор

Or – опиоидный рецептор

5-НТ – серотониновый рецептор

α – адренорецептор

НА – норадреналин

5-НТ - серотонин

ОСВ – околопроводное серое вещество

БЯШ – большое ядро шва

ГП – голубое пятно

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- опиатные рецепторы находятся не только на путях проведения боли, но и в коре головного мозга, гипоталамусе, гиппокампе и других отделах мозга, поэтому наркотические анальгетики дают многообразные психотропные эффекты: выраженную седацию (успокаивающее действие), эйфорию, галлюцинации и др.
- Повышается переносимость боли, существенно меняется эмоциональная окраска болевых ощущений, исчезает тревога, ожидание боли.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1. **Анальгезия** – устраняют сенсорный и эмоциональный компоненты боли.
2. **Эйфория** – снижение тревоги, страдания, ощущение всеобщей удовлетворенности. Но при первых введениях морфина чаще развивается обратный эффект – дисфория.
3. **Седация** – сонливость, спутанность сознания. У пожилых людей может проявляться снотворным эффектом.
4. **Угнетение дыхания** – снижение чувствительности дыхательного центра к CO_2 Нельзя давать чистый кислород! Только введение антидота – налоксона.
5. **Противокашлевой эффект** – прямое угнетение кашлевого центра. Подавление кашлевого рефлекса может привести к накоплению секрета и обструкции дыхательных путей.
6. **Миоз** – прямое действие на глазодвигательный нерв (III пара ЧМН)
7. **Ригидность дыхательной мускулатуры** – наиболее выражено у фентанила. Может привести к нарушению нормальной вентиляции. Снимается введением налоксона или миорелаксантов.
8. **Тошнота, рвота** – активизирует пусковую зону рвотного центра.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

1. **Брадикардия** – активация блуждающего нерва
2. **Нарушение моторики ЖКТ** - нарушение синаптического релиза ацетилхолина в холинергических синапсах ЖКТ
3. **Билиарный тракт** – повышение тонуса мышц и сфинктера Одди (желчная колика)
4. **Почки** – ↓снижение почечного кровотока (↓СКФ), ↑реабсорбции натрия, ↑тонуса мочевого пузыря и мочеточников, ↑тонуса сфинктеров.
5. **Миометрий** – понижение тонуса (удлинение родового акта)
6. **Зуд** – повышается высвобождение гистамина



Эйфория - положительно окрашенная эмоция. Ощущается как внезапное, всезаполняющее ощущение счастья, восторга.



Лекарственная зависимость - синдром, развивающийся при повторном длительном применении лекарственных средств и проявляется резким ухудшением здоровья и самочувствия при отмене препарата.



Абстиненция (лат. abstinencia - воздержание) - симптомокомплекс психических, вегетативно-соматических и неврологических расстройств, возникающих при прекращении употребления вещества, к которому установилось психическая и, особенно, физическая зависимость.



Привыкание - постепенное уменьшение ответной реакции организма на поступление препарата

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НАРКОТИЧЕСКИХ

АНАЛЬГЕТИКОВ

1. Болевой синдром. Препараты более эффективны при хронической боли, чем при острой
 - a) Болевой синдром в онкологии
 - b) Инфаркт миокарда
 - c) Обезболивание родов (**риск воздействия на плод!**)
 - d) Почечная и желчная колика
2. Острый отек легких (внутривенное введение морфина значительно уменьшает одышку при ЛЖСН, уменьшает тревогу и ощущение нехватки воздуха)
3. Непродуктивный кашель
4. Диарея
5. Премедикация

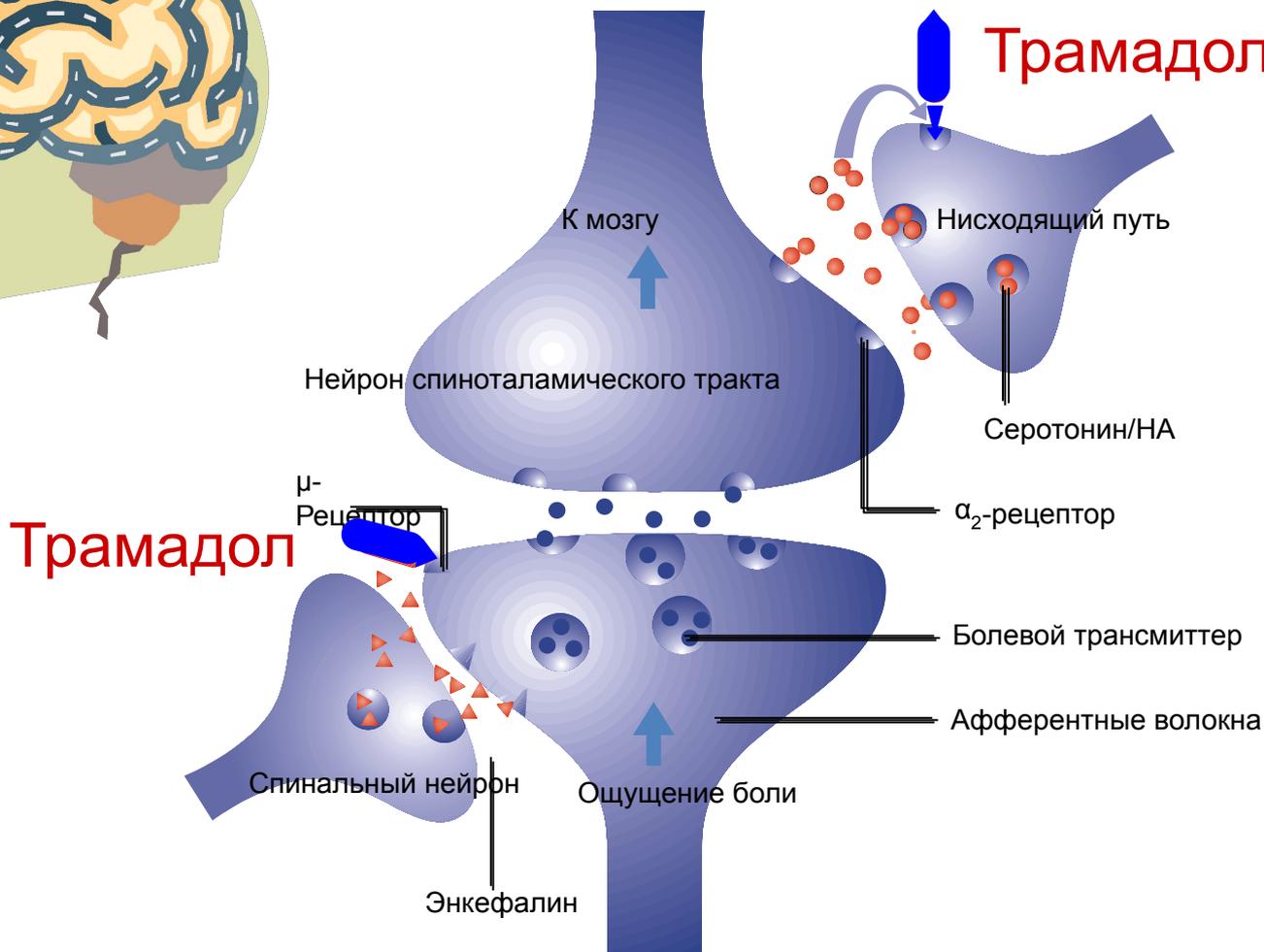
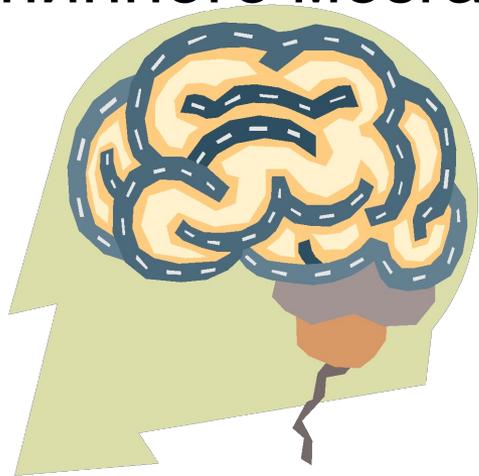
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

| Препарат | μ-ре-ц | κ-ре-ц | δ-ре-ц | Анальгетическая активность | Угнетение дыхания | Риск лек. зависимости |
|--------------|--------|--------|--------|----------------------------|-------------------|-----------------------|
| Морфин | +++ | + | + | 1 | ↓↓ | ++ |
| Фентанил | +++ | | | 100 | ↓↓↓↓ | +++ |
| Тримеперидин | ++ | + | + | 0,25 | ↓ | + |
| Бупренорфин | ПА | | | 25-30 | ↓ | + |
| Бупропифанол | ПА | +++ | | 5 | ↓ | + |
| Трамадол* | ++ | | | 0,1-0,2 | ↓ | + |

* **Трамадол** – рацемат, (+) энантиомер является агонистом опиоидных μ-рецепторов, (-) энантиомер – ингибирует обратный нейрональный захват НА и 5-НТ, усиливая активность эндогенной антиноцицептивной системы.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТРАМАДОЛА

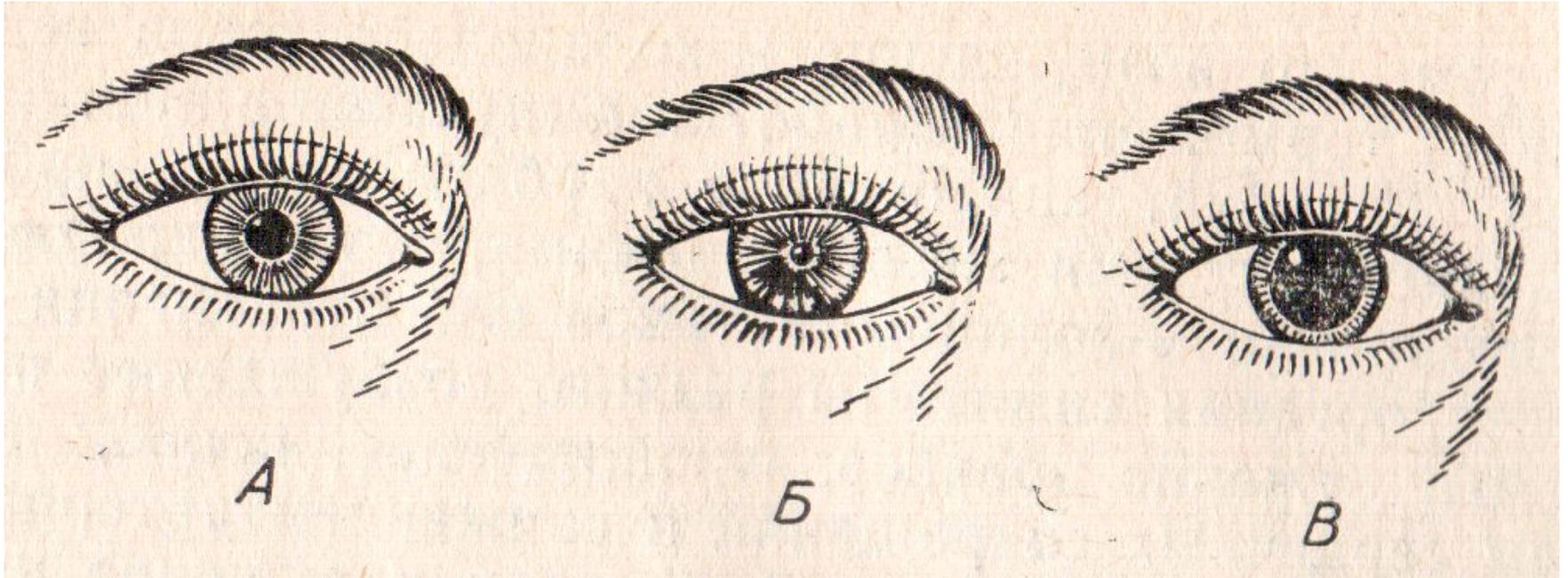
Синергическое влияние на нейроны задних рогов спинного мозга



Симптоматика острого отравления наркотиками

- Кожа бледная, холодная, липкая
- Слизистые оболочки цианотичны
- Зрачки глаз сужены (миоз)
- Температура тела снижается
- Артериальное давление снижено
- Дыхательные движения неритмичны («чейно-стоксово дыхание»)

Вид зрачков:

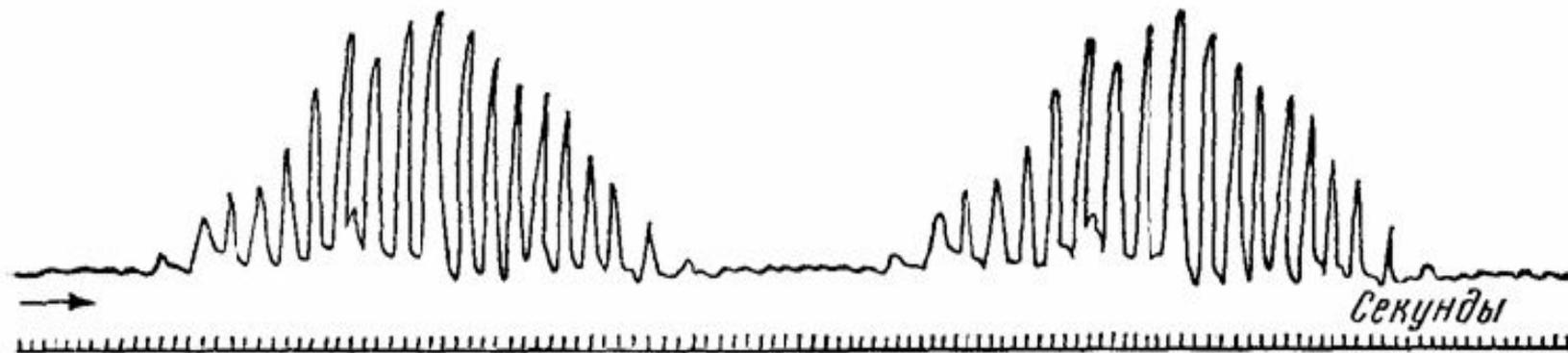


А - нормальный

Б - при интоксикации морфином

В - при интоксикации снотворными
средствами

Патологическое дыхание (Чейн-Стокса) у больного при отравлении морфином



ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- Специфическая (антидотная) терапия – введение антагонистов опиоидных рецепторов (налоксон, налорфин, налтрексон);
- Кислородотерапия – искусственная вентиляция легких;
- Применение аналептиков - никетамид, бемеград;
- Согревание пациента;
- Для устранения брадикардии, бронхоспазма, спазма мускулатуры кишечника - м-холиноблокаторы (атропин);
- Дезинтоксикационная терапия – катетеризация мочевого пузыря, форсированный диурез, промывание желудка раствором перманганата калия, солевое слабительное.

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ:

- **не** угнетают дыхания,
- **не** вызывают эйфории и лекарственной зависимости,
- **не** обладают снотворным эффектом,
- **не** влияют на кашлевой центр.

ОБЛАДАЮТ

- анальгетическим действием;
- противовоспалительным действием;
- жаропонижающим действием;
- десенсибилизирующим действием.

Незаменимые жирные кислоты пищи

Повреждающий фактор
(травма, инфекция или др.)

Клетка

Высвобождение компонентов поврежденных клеточных мембран:
эстерифицированных жирных кислот в составе фосфолипидов

Арахидонил-КоА-синтетаза

Фосфолипаза A₂

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)

Арахидоновая кислота
(арахидонат)

15-липоксигеназа

15-гидроксиэйкозатетраенат

Липоксины A, B

Пероксидаза

Простагландинизомераза

DP

EP₁

EP₂

EP₃

IP

FP

TP

Простагландиновые (простаноидные) рецепторы органов-мишеней.

Циклооксигеназа-I
(COX-1, конститутивная)

Циклооксигеназа-II
(COX-2, индуцибельная)

PGG₂

PGH₂

PGD₂

PGE₂

PGI₂

PGF_{2α}

Тромбоксаны A₂, B₂

Тромбоксансинтетаза

5-липоксигеназа

5-гидроксиэйкозатетраенат

mRNA COX-2

Дегидрогеназа, Гидролаза, Дипептидаза,
Глутатион-S-трансфераза, 5-липоксигеназа

Лейкотриены A₄, B₄, C₄, D₄, E₄

Рецепторы активации пролиферации пероксисом фибробластов (PPAR_α, PPAR_γ),
связанные с ретиноидным фактором X

Циклооксигеназа-II
("фермент боли, воспаления и температуры")

Ингибитор циклооксигеназы -
анальгетик-антипиретик или нестероидное
противовоспалительное средство (НПВС)

Простагландины - основные медиаторы воспаления

- При повреждении клеток макроорганизма из фосфолипидов клеточных мембран **под действием фосфолипазы** образуется арахидоновая кислота.
- Арахидоновая кислота под действием ферментов **циклооксигеназы (ЦОГ) и липооксигеназы (ЛОГ)** метаболизируется с образованием нескольких групп медиаторов: **простагландинов, простациклина, тромбксана, лейкотриенов и липоксинов.**

Простагландины - основные медиаторы воспаления

- Накапливаясь в очаге воспаления **простагландины** (ПГ) вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию и миграцию лейкоцитов; сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину и брадикинину) и механическим воздействиям; повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов.
- Синтез простагландинов сопровождается появлением свободных радикалов кислорода, способствующих дальнейшему развитию воспалительного процесса, повреждению клеток, возникновению болевых реакций.

Эффекты эйкозаноидов

| Эйкозаноид | Рецептор | Эффекты |
|----------------|---------------|---|
| ПГЕ_2 | EP_1 | Сокращение мышц бронхов и ЖКТ |
| | EP_2 | Расслабление мышц бронхов, сосудов, ЖКТ |
| | EP_3 | Сокращение мышц бронхов, матки, угнетение секреции желудочного сока, повышение секреции нейтральной слизи, торможение липолиза, снижение выделения медиаторов в ЦНС |
| ПGF_2 | FP | Сокращение миометрия (мышц матки) |
| ПGD_2 | DP | Расширение сосудов, антиагрегантный эффект, расслабление мышц матки и ЖКТ |
| ПGI_2 | IP | Расширение сосудов кожи, антиагрегантный эффект |
| ТХА_2 | TP | Сужение сосудов, агрегация тромбоцитов |

Механизм действия

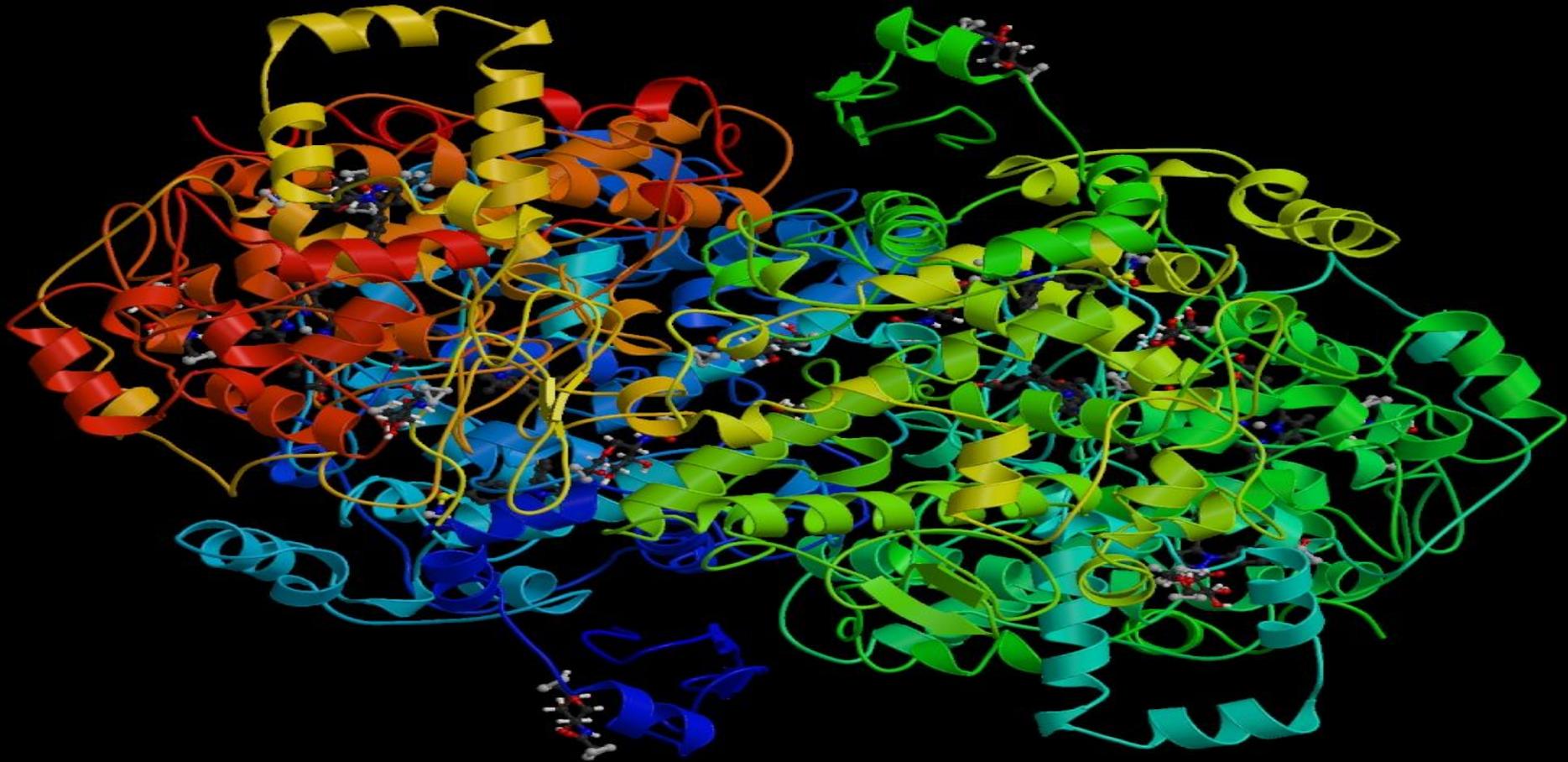
- блокируя циклооксигеназу (ЦОГ), препятствуют образованию из арахидоновой кислоты простагландинов и тромбоксанов, в результате тормозится:
 - развитие воспаления,
 - прекращается боль,
 - снижается повышенная температура тела.

Механизм действия предложен в 1971 г. английский фармаколог J.R. Vane (Джон Роберт Вэйн).

ИНГИБИРОВАНИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

**(ЦОГ, СОХ, эндопероксид-простагландин-синтетаза) -
ацилирование N-концевой группы серина 514**

Циклооксигеназа



Получено из: [Protein Database-Rutgers](https://www.rcsb.org/)

11 Nov-1999 Exp. Method: X-ray Diffraction Resolution: 3.00 Å

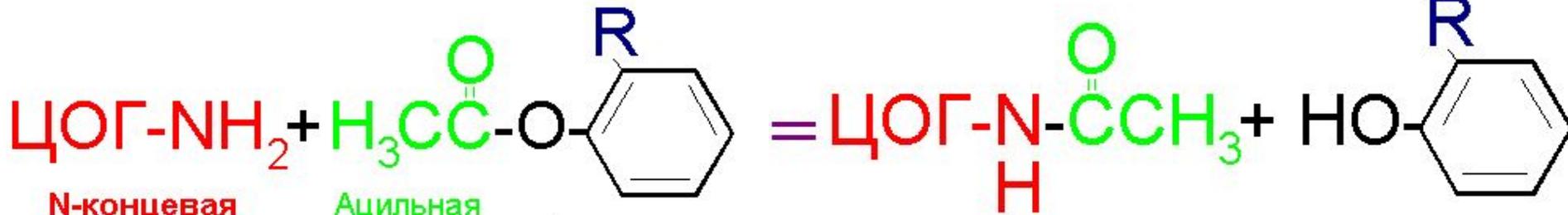
Кинетика реакции взаимодействия ЦОГ и НПВП

Активный фермент

НПВП

Неактивный фермент

НПВП



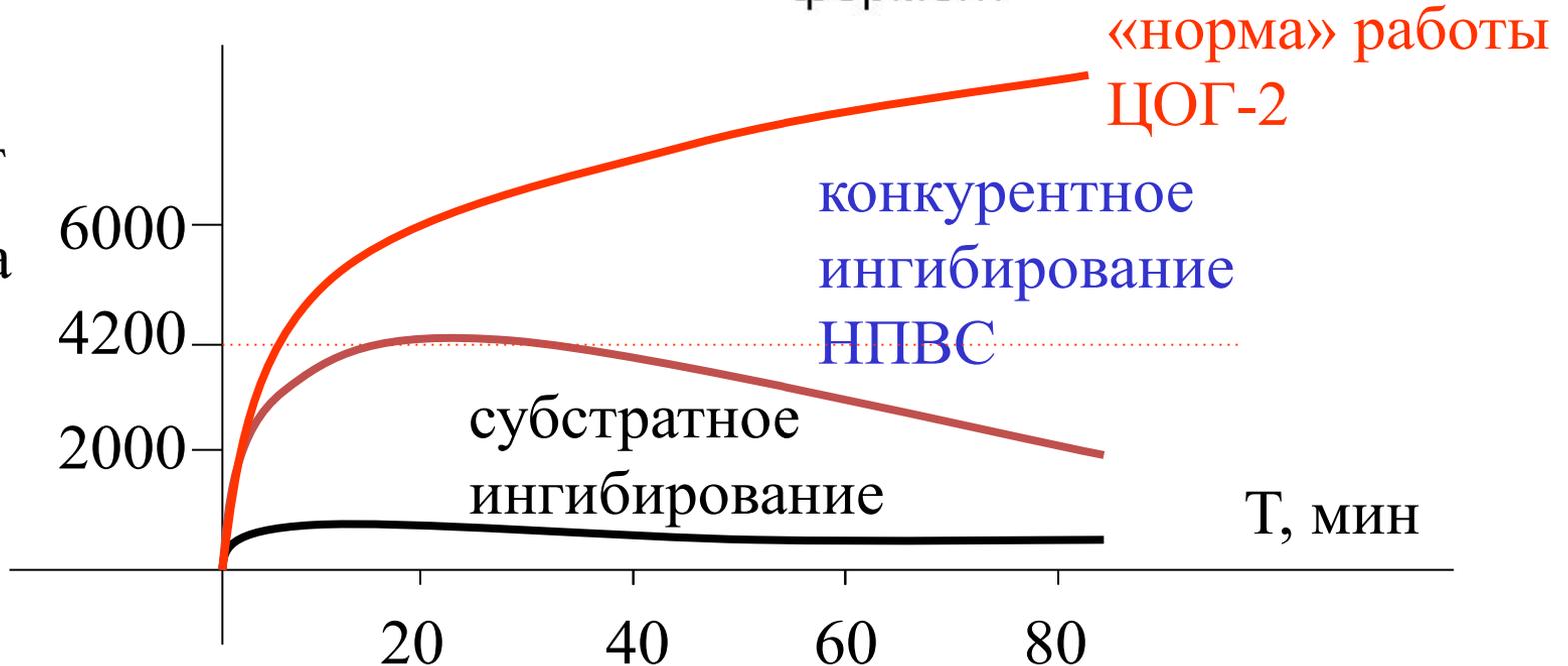
N-концевая группа серина 514

Ацильная группа

Ароматическая гидрофобная структура (неполярная)

Ацилированный фермент

PgE_2
пг/мг
белка



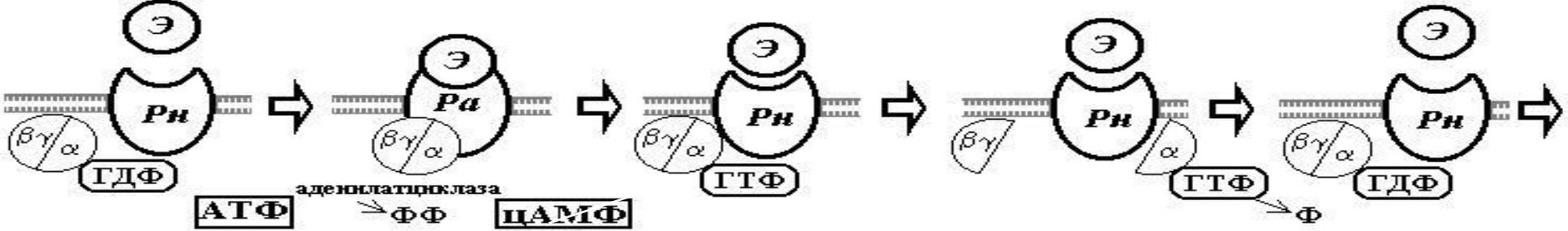
КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

| Группа | Препараты |
|--|---|
| 1. Производные салициловой кислоты | <ul style="list-style-type: none">• Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) |
| 2. Пиразолоны | <ul style="list-style-type: none">• Метамизол натрия (Анальгин)• Пропифеназон |
| 3. Производные парааминофенола | <ul style="list-style-type: none">• Парацетамол (Панадол) |
| 4. Производные пропионовой кислоты | <ul style="list-style-type: none">• Ибупрофен (Нурофен)• Кетопрофен (Кетонал)• Декскетопрофен (Дексалгин) |
| 5. Производные гетероарилуксусной кислоты | <ul style="list-style-type: none">• Кеторолак (Кетанов) |
| 6. Производные орфенадрина | <ul style="list-style-type: none">• Нефопам (Акупан + Биокодекс) |
| 7. Производные триаминопиридина | <ul style="list-style-type: none">• Флупиртин (Катадолон) |

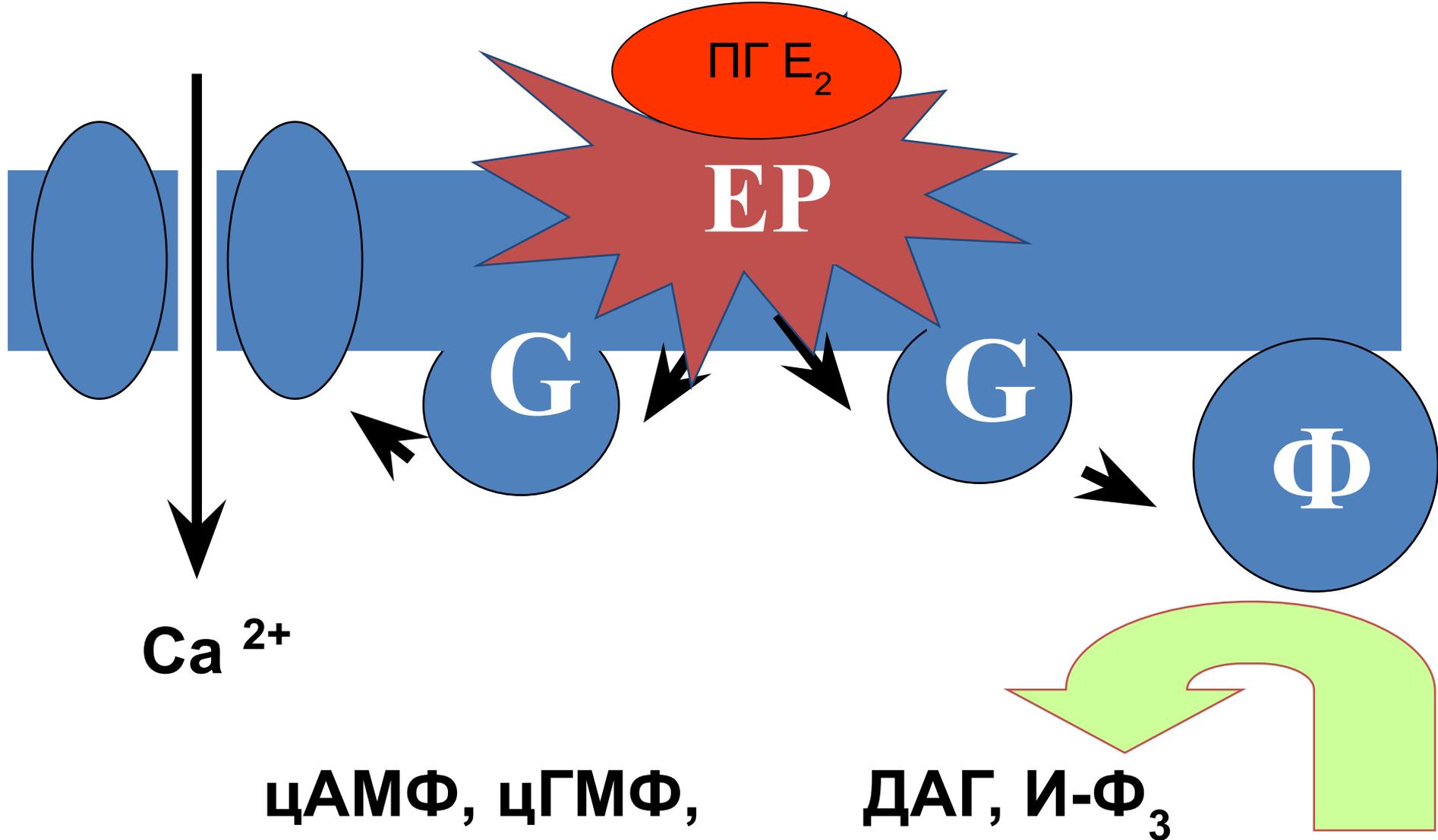
Фармакологические эффекты

Несмотря на различия химического строения ненаркотические анальгетики имеют общий механизм действия и обладают следующими эффектами:

- анальгетическим;
- противовоспалительным;
- жаропонижающим



Примечание: Э -эйкозаноид, Ри -неактивный рецептор, Ра -активный рецептор, Ф -фосфат



Неизбирательные ингибиторы ЦОГ (ЦОГ-1 + ЦОГ-2)

(кислота ацетилсалициловая, индометацин, пироксикам, диклофенак-натрий, ибупрофен)

Избирательные ингибиторы ЦОГ-1

(кислота ацетилсалициловая в малых дозах)

⊖

ЦОГ-1

(продуцируется в физиологических условиях)

⊖

⊖

ЦОГ-2

(продукция в значительной части индуцируется воспалением)

⊖

Избирательные ингибиторы ЦОГ-2

(целекоксиб)

ПГЕ₂

Гастропротекторное действие

Простагландин

Гастропротекторное действие

Снижение агрегации тромбоцитов

Расширение сосудов

Влияние на функцию почек¹

Тромбоксан

Повышение агрегации тромбоцитов

Сужение сосудов

ПГЕ₂, простагландин, тромбоксан

Воспаление
Боль
Лихорадка

+ Другие медиаторы воспаления

Механизм действия

НПВС

блокада
ЦОГ

ингибирование
ПГ

периферические
эффекты

Противовоспа-
лительное
действие

Снижение
чувствительнос-
ти рецепторов к
БАВ

центральное
действие

Снижение
проведения
импульсов в
таламусе

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

1. Анальгетический эффект (снижение синтеза PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$)

при болях слабой и средней интенсивности - головная, зубная, менструальная боль, травмы мягких тканей, суставов и связок

(лекарственные формы - для приема внутрь и для местного применения)

При сильных болях (тяжелые травмы, спастические боли, в онкологии) могут применяться, но они уступают по обезболивающей активности наркотическим анальгетикам.

(лекарственные формы - для парентерального применения)

- **Угнетение синтеза, высвобождения, и инактивация ноцицептивных медиаторов** (брадикинина,

ФАРМАКОЛОГИЧЕСК ЭФФЕКТЫ

2. Жаропонижающий эффект - снижение синтеза PGE_1 в центре терморегуляции (в гипоталамусе)

Эффект проявляется только на фоне лихорадки, сопровождается расширением сосудов кожи, потоотделением и увеличением теплоотдачи.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСК ЭФФЕКТЫ

3. Противовоспалительный эффект - ↓ синтеза PGE_2 , $\text{F}_{2\alpha}$

Эффект развивается при создании высоких концентраций в тканях – при длительном приеме максимально переносимых доз (8-12 таблеток в сутки).

- **Угнетение синтеза и высвобождения, инактивация медиаторов воспаления**
- **Угнетение аэробного тканевого дыхания** - ↓ синтеза АТФ и энергетического обеспечения воспалительного процесса
- **Угнетение ПОЛ** - ограничение очага воспаления
- **Угнетение фосфодиэстеразы, накопление цАМФ** - стабилизация мембран лизосом - ↓ повреждения тканей
- **Угнетение гиалуронидазы** - ↓ повышенной проницаемости капилляров (грипп -

ФАРМАКОЛОГИЧЕСК ЭФФЕКТЫ

4. Антиагрегационный эффект - это уменьшение

«склеивания» друг

с другом тромбоцитов и других форменных элементов
крови

(снижается риск тромбоза, но повышается риск
кровотечения).

Наиболее эффективный антиагрегант - Ацетилсалициловая
кислота

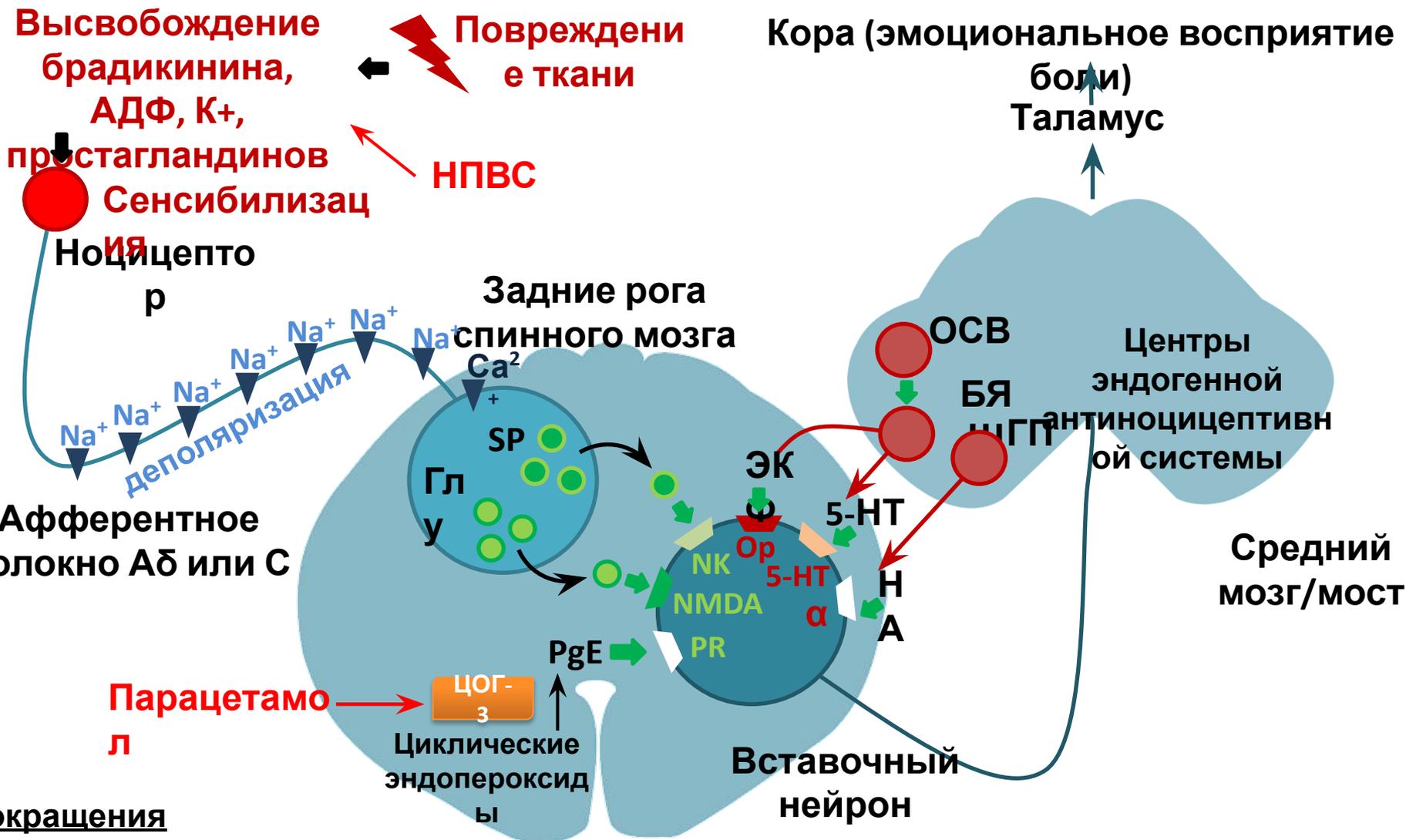
необратимо (на весь срок жизни тромбоцита - 7-10 дней)
угнетает синтез $ТрА_2$ (проагреганта) в тромбоцитах.

В малых дозах Ацетилсалициловая кислота (по 30-325 мг в
сутки)

удлиняет время кровотечения (у молодых и пожилых
людей)

В больших дозах АСК не влияет на агрегацию у молодых

ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ НЕОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ



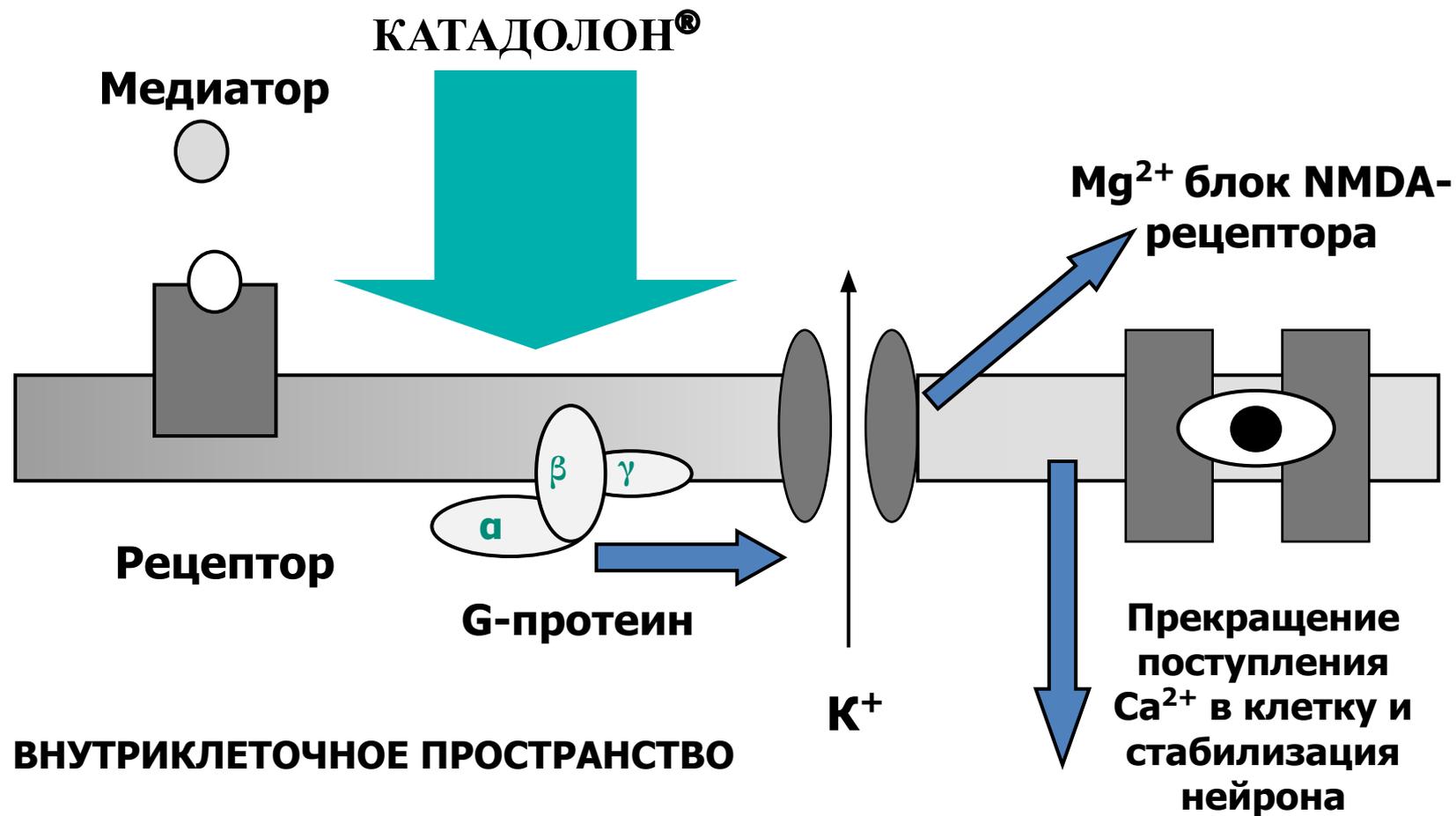
Сокращения

- СП – субстанция Р
- Глу – глутамат
- НК – нейрокиновый рецептор
- NMDA – глутаматный рецептор
- Op – опиоидный рецептор
- 5-НТ – серотониновый рецептор
- α – адренорецептор
- ЭКФ – энкефалин
- PR – простагландинный рецептор
- НА – норадреналин
- 5-НТ - серотонин
- ОСВ – околопроводное серое вещество
- БЯШ – большое ядро шва
- ГП – голубое пятно

Катадолон®

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

селективный активатор калиевых каналов нейронов



■ Обезболивает

- При длительном приеме анальгетический эффект сравним с опиоидами
- Не вызывает привыкания и зависимости, характерных для опиоидов и бензодиазепинов
- В отличие от НПВС, не провоцирует язвообразование

■ Нормализует повышенный мышечный тонус

- В отличие от центральных миорелаксантов, не вызывает генерализованной мышечной слабости

ПОКАЗАН для лечения хронической и острой боли

- **боль в спине и/или шее**, ассоциированная с повышенным тонусом скелетной мускулатуры
- головная боль напряжения
- онкологическая боль
- послеоперационная и посттравматическая боль
- альгодисменорея

ПРИМЕНЕНИЕ

1. Воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата
2. Болевой синдром слабой и средней интенсивности (головная боль, зубная боль и т.д.)
3. Лихорадка
4. Профилактика ИБС

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1. Ульцерогенное действие, энтеротоксичность, колонотоксичность (характерно для неселективных)
2. Кровотечения
3. Тромбоцитопения, нейтропения
4. Риск ИБС (характерно для коксибов)
5. Почечная недостаточность, гиперкалиемия
6. Астма, сыпь, зуд
7. Гепатотоксичность
8. Агранулоцитоз (метамизол натрия)
9. Синдром Рея (ацетилсалициловая кислота на фоне ОРВИ)

Синдром Рея (Рейе) - острое заболевание, характеризующееся тяжелой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек.



1, 2, 4 – пути конъюгации

⊕ – активирующее влияние

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Анальгин (метамизол, небалгил, баралгин М)

Пенталгин ICN Седальгин – нео

- метамизол
- парацетамол
- кофеин
- кодеин
- фенобарбитал



Пенталгин Н, Пиралгин

- метамизол
- напроксен
- кофеин
- кодеин
- фенобарбитал



• Тетралгин

- метамизол
- кофеин
- кодеин
- фенобарбитал



• Андипал

- метамизол
- дибазол
- папаверин
- фенобарбитал



Только Живые Отзывы

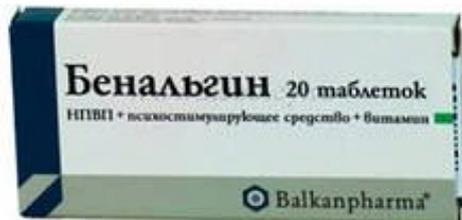
USO.RU

- **Бенальгин**

- метамизол
- кофеин
- витамин В₁

- **Темпалгин**

- метамизол
- тимпидон



- **Спазган, спазмалгин, спазмалгон, триган, максиган, баралгин, баралгетас, минальгин, ревалгин**

- метамизол
- питофенона г/х
- фенпивериния бромид



Парацетомол

СИНОНИМЫ: Ацетаминофен, Калпол, Панадол, Тайленол, Эффералган, Эффералган максимум, Проходол, Санидол

- **Цливалгин**

- парацетамол
- пропифеназол
- кофеин
- кодеин
- фенобарбитал

- **Каффетин**

- парацетамол
- пропифеназол
- кофеин
- кодеин



- **Саридон, гевадал**

- парацетамол
- профеназол
- кофеин

- **Солпадеин**

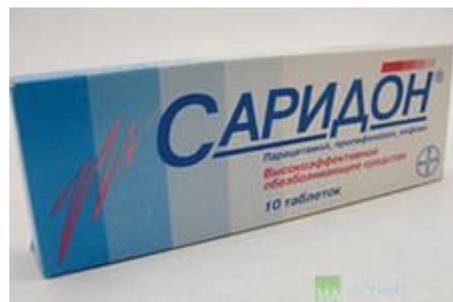
- парацетамол
- кодеин
- кофеин

- **Но - шпалгин**

- парацетамол
- кодеин
- дротаверин

- **Панадеин**

- парацетамол
- кодеин



- **Триган Д**

- парацетамол
- дицикломина г/х

- **Терафлю**

- парацетамол
- фенирамин
- фенилэфрин
- витамин С



- **Ринза, риноколд, риностоп**

- парацетамол
- хлорфенирамин
- фенилэфрин
- кофеин



- **Колдрекс**

- парацетамол
- фенилэфрин
- витамин С



- **Колдрекс найт**

- парацетамол
- прометазин
- декстрометорфан



- **Колдрекс – бронхо**

- парацетамол
- фенилэфрин
- кофеин
- терпингидрат
- витамин С

- Флюколдрекс – Н

- парацетамол
- кофеин
- хлорфенирамин

- Антифлю, Колдакт флю плюс

- парацетамол
- хлорфенирамин
- фенилэфрин



- Флюколдрекс – С Фервекс

- парацетамол
- фенилэфрин
- витамин С

- Антигриппин

- парацетамол
- хлорфенирамин
- витамин С



- **Панадол,**
панадол экстра
растворимый
- парацетамол
- кофеин
- гидрокарбонат Na
- лимонная кислота



- **Мексавит**
- парацетамол
- витамин С
- сорбит
- сахароза
- лактоза



Ацетилсалициловая кислота (Аспирин, Упсарин УПСА)



- Цитромон П,
Кофицил П,
Аскофен П,
- аспирин
- парацетамол
- кофеин



- **Алка прим**

- аспирин
- аминоексусная кислота

- **Аспирин С «Байер»
(с шип. Табл.)**

- Аспирин 0,4
- витамин С 0,24



- **Алка – Зельтцер,
НЛ пейн**

- аспирин
- лимонная кислота
- бикарбанат Na

- **Аспро с вит.С (шип.
табл.)**

- аспирин 0,5
- витамин С 0,3

- **Упсарин с вит.С
(шип. табл.)**

- Аспирин 0,33
- витамин С

Основные компоненты комбинированных анальгетиков

- *Парацетамол* - ненаркотический анальгетик, оказывает жаропонижающее и обезболивающее действие, блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 преимущественно в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции.
- *Метамизол натрия (анальгин)* - анальгетик-антипиретик, производное пиразолона. Обладает выраженным анальгезирующим эффектом.
- *Кофеин* вызывает расширение кровеносных сосудов скелетных мышц, головного мозга, сердца, почек. Повышает умственную и физическую работоспособность, способствует устранению утомления и сонливости. Увеличивает проницаемость гистогематических барьеров и повышает биодоступность неопиоидных анальгетиков, способствуя тем самым усилению терапевтического эффекта.

Основные компоненты комбинированных анальгетиков

- *Кодеин* - противокашлевой препарат центрального действия, который оказывает также анальгезирующее действие посредством взаимодействия с опиоидными рецепторами, участвующими в передаче болевых импульсов в ЦНС, потенцирует анальгезирующее действие парацетамола.
- *Дротаверин* - производное изохинолина, обладает спазмолитическим действием в отношении гладкой мускулатуры за счет ингибирования фосфодиэстеразы 4, увеличения концентрации цАМФ, который инактивируя миозинкиназу приводит к расслаблению гладкой мускулатуры. Он действует на гладкие мышцы, находящиеся в сосудистой, желудочно-кишечной, билиарной и урогенитальной системах.
- *Пропифеназон* оказывает анальгезирующее действие.

Основные компоненты комбинированных анальгетиков

- *Фенобарбитал* - противоэпилептическое средство, оказывает седативное, снотворное, спазмолитическое и миорелаксирующее действие.
- *Ибупрофен* - НПВС, производное фенилпропионовой кислоты. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза простагландинов за счет блокирования фермента циклооксигеназы.
- *Напроксен* - НПВС, оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, связанное с неселективным подавлением активности ЦОГ, регулирующей синтез простагландинов.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ КОДЕИНА

| Торговое наименование | Действующие вещества |
|-----------------------|--|
| Седал-М | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Парацетамол+Фенобарбитал |
| Теркодин | Кодеин+Натрия гидрокарбонат+Терпингидрат |
| Пенталгин-Н | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Напроксен+Фенобарбитал |
| Нурофен плюс | Ибупрофен+Кодеин |
| Коделмикст ® | Кодеин+Парацетамол |
| Пиралгин | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Напроксен+Фенобарбитал |
| Солпадеин | Кодеин+Кофеин+Парацетамол |
| Квинталгин | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Парацетамол+Фенобарбитал |
| Омнопон | Кодеин+Морфин+Носкапин+Папаверин+Тебаин |
| Но-шпалгин | Дротаверин+Кодеин+Парацетамол |
| Каффетин | Кодеин+Кофеин+Парацетамол+Пропифеназон |
| Тедеин | Кодеин+Терпингидрат |
| Кодеина основание | Кодеин |
| Пенталгин-Н | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Напроксен+Фенобарбитал |
| Пенталгин Плюс | Кодеин+Кофеин+Парацетамол+Пропифеназон+Фенобарбитал |
| Нурофен плюс Н | Ибупрофен+Кодеин |
| Коделак | Кодеин+Натрия гидрокарбонат+Солодки корни+Термопсиса ланцетного трава |
| Нурофен® плюс | Ибупрофен+кодеина фосфата гемигидрат |
| Сантотитралгин | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Фенобарбитал |
| Пентабуфен | Ибупрофен+Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Фенобарбитал |
| ДГК Континус | Дигидрокодеин |
| Коделак фито | Кодеин+Солодки корней экстракт+Термопсиса ланцетного травы экстракт+Тимьяна ползучего травы экстракт |
| Терпинкод Н | Кодеин+Терпингидрат |
| Кодеин+Парацетамол | Кодеин+Парацетамол |
| Сантопералгин | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Парацетамол+Фенобарбитал |
| Солпадеин | Кодеин+Кофеин+Парацетамол |
| Тетралгин | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Фенобарбитал |
| Седальгин-Нео | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Парацетамол+Фенобарбитал |
| Юниспаз | Дротаверин+Кодеин+Парацетамол |
| Терпинкод | Кодеин+Натрия гидрокарбонат+Терпингидрат |
| Пенталгин-ICN | Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Парацетамол+Фенобарбитал |