

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ



Ненаркотические анальгетики (ННА) – синтетические вещества, оказывающие **болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее** действие, при повторном введении **не вызывают зависимость**.

ННА называют

- **нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)** или **антифлогистиками** благодаря способности подавлять воспаление любой этиологии;
- **антипиретиками (жаропонижающими средствами)** – снижают повышенную температуру.

Нередко используют двойные названия анальгетик – антипиретик (парацетамол), указывая на преимущественное действие ЛВ.

Медицинская практика насчитывает 20 НПВС и около 1000 моно- и поликомпонентных готовых ЛФ. В России они занимают 30% фармацевтического рынка (300 млн. человек принимают НПВС, из них 200 млн. без рецепта врача)

ИСТОРИЧЕСКАЯ справка

- Гиппократ (460-377 гг. до н.э.) рекомендовал применять кору ивы (*Salix alba*) при лихорадке и для уменьшения боли при родах.
- Авл Корнелий Цельс (1 век) описал основные признаки воспаления и рекомендовал использовать экстракт коры ивы для их устранения.
- 1827г. - из коры ивы выделен салицин;
- 1838г. - получена салициловая кислота;
- 1860г. - синтезирована ее натриевая соль;
- 1869г. - сотрудник фирмы «Bayer» Феликс Хофман синтезировал АСК (по просьбе отца, страдавшего ревматизмом и плохо переносившего горький экстракт коры ивы);
- 1875г. - установлен противовоспалительный эффект АСК;
- 1899г. - выпущен препарат АСК, Герман Дрессер предложил название аспирин (а - отрицание, *Spirea* - таволга, указывает на его синтетическое происхождение);
- 1884-1886 годы - синтезированы анальгин, амидопирин, парацетамол;
- 1949г. - бутадиион, 1963г. - индаметацин.

КЛАССИФИКАЦИЯ (по химической структуре)

А. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

1. производные салициловой кислоты: Кислота ацетилсалициловая; Ацетилсалицилат лизина; На салицилат; Метилловый эфир салициловой к-ты

2. производные пиразолона

Фенилбутазон (бутадион); Метамизол (анальгин)

3. производные N-аминофенола

Ацетаминофен (парацетамол, панадол, эффералган);

4. производные антраниловой кислоты

Мефенамовая Флуфенамовая Толфенамовая кислоты;

5. производные индолуксусной кислоты

Индометацин (метиндол);

6. производные фенилуксусной кислоты

Диклофенак натрия (Вольтарен, ортофен); Фенклофенак; Алклофенак

7. производные фенилпропионовой кислоты

Ибупрофен (Бруфен, нурофен); Кетопрофен; тиапрофеновая к-та (сургам)

8. производные нафтилпропионовой кислоты

Напроксен (напросин)

9. Оксикамы

Пироксикам Лорноксикам

10. из других химических групп

Кеторолак

Б. Селективные ингибиторы ЦОГ-2.

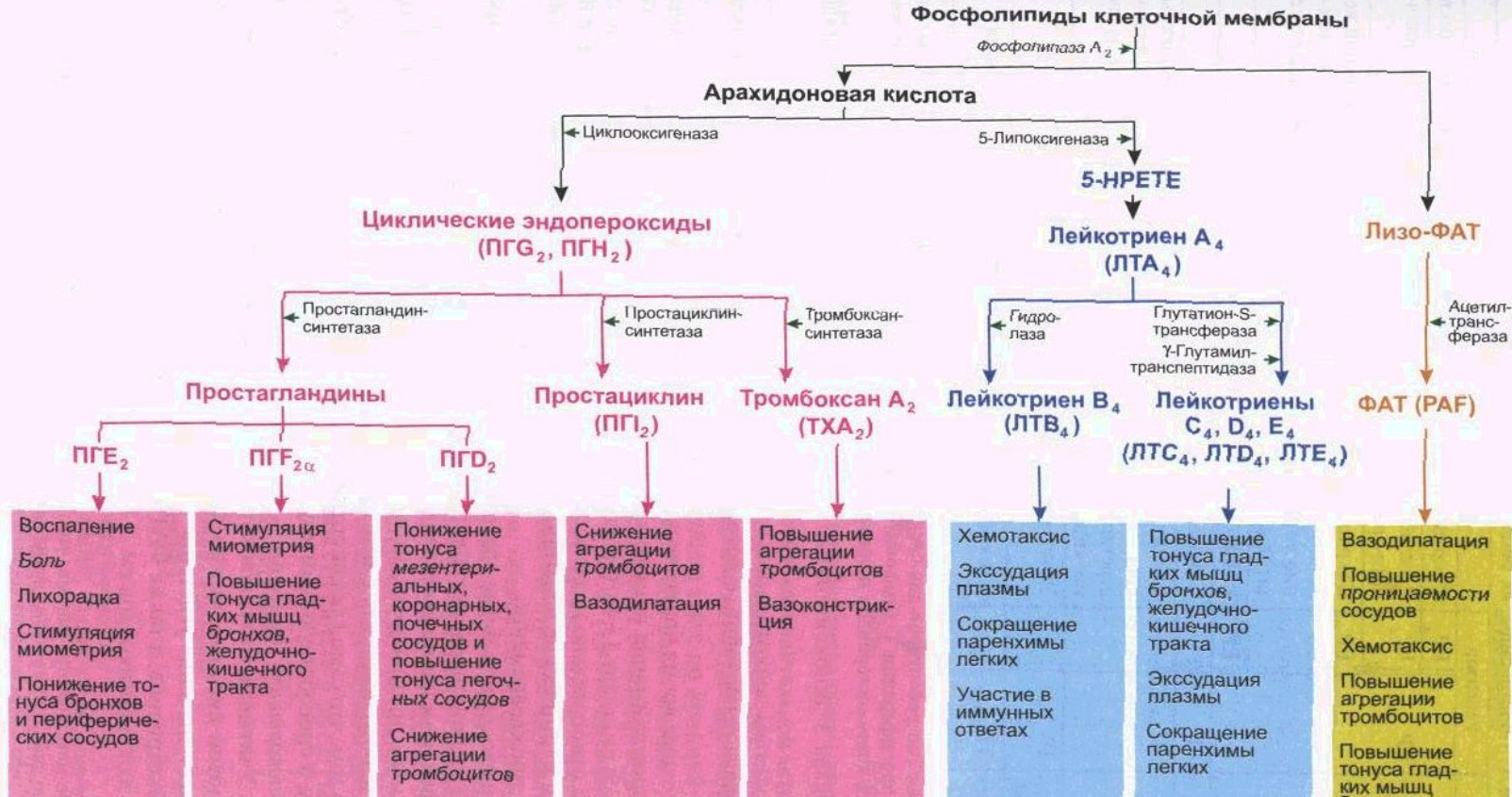
Целекоксиб; Мелоксикам; Нимесулид; Набуметон

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ННА:

- болеутоляющий;
- противовоспалительный;
- жаропонижающий;
- антиагрегантный.


В основе главных эффектов ННА лежит обратимое и/или необратимое ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ) и нарушение синтеза простагландинов (ПГ) (было открыто Джоном Робертом Вейном в 1971 году).

МЕТАБОЛИТЫ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ и ИХ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ



ПГ – тканевые гормоны, которые образуются из фосфолипидов с помощью фермента фосфолипазы A₂ клеточных мембран через стадию образования арахидоновой кислоты при участии ЦОГ.

Продуцируются в физиологических условиях и при воспалении.



Существует несколько изомеров ЦОГ (1,2,3), различающихся пространственной кристаллографической структурой.

В составе ЦОГ-1 находится заряженный остаток аргинина, обеспечивающий высокий аффинитет к большинству НПВС. ЦОГ-2 имеет более широкий и гибкий гидрофобный канал и дополнительную полость, созданную валином.

ЦОГ-1 - конституциональный фермент эндоплазматического ретикулума клеток (исключение эритроциты), участвует в образовании ПГ, регулирует физиологические процессы.

Физиологические эффекты ПГ E и ПЦ (ПГ)

- гастропротекторное действие;
- снижение агрегации тромбоцитов;
- расширение сосудов;
- снижение реабсорбции натрия и воды;
- повышение тонуса миометрия.

ЦОГ-2, как конституциональный фермент, присутствует в эндоплазматическом ретикулуме и ядерной мембране клеток мозга, почек, костей, регулирует овуляцию.

Продукция ЦОГ-2 экспрессируется (80-100 раз) в местах воспаления и втрое повышает образование ПГ E2, ПЦ, Тр из АК.

В патологических условиях ПГ выполняют роль

- **пирогенов;**
- **медиаторов воспаления;**
- **модуляторов болевой чувствительности;**
- **активизируют высвобождение вторичных медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина, которые вызывают дилатацию и увеличивают проницаемость сосудов в очаге воспаления, гиперемию и отек тканей);**
- **увеличивают выход ферментов лизосом, активирует ферменты резорбции костной ткани – коллагеназу и металлопротеиназу;**
- **действуют на рецепторы в ядре клеток и позволяет регулировать функции генов**

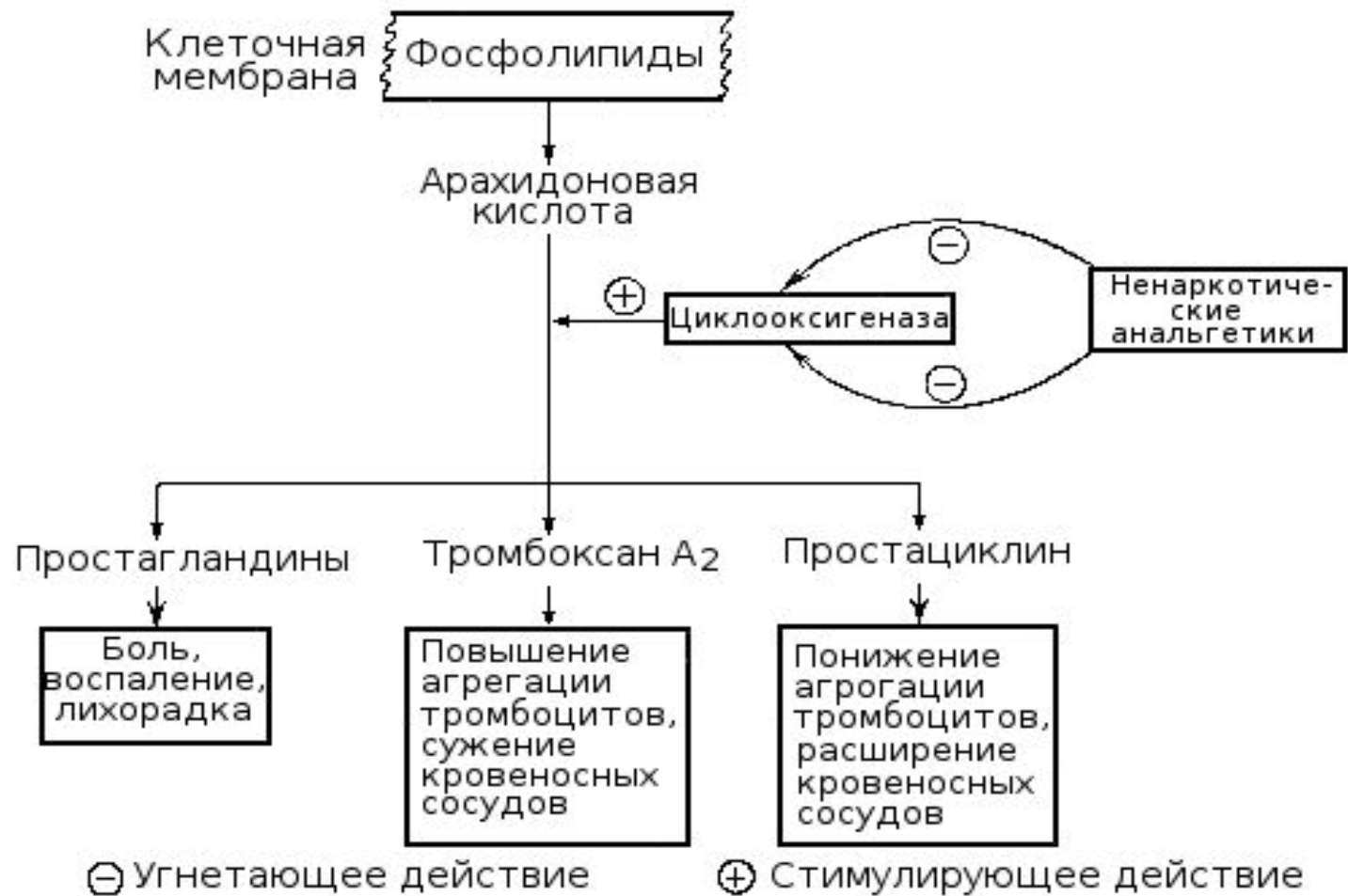
Кроме того, гиперэкспрессия ЦОГ-2 стимулирует апоптоз нейронов при эпилепсии, Болезни Альцгеймера, является фактором риска рака молочной железы, аденокарциномы желудка, прямой кишки.

По данным эпидемиологических обследований у больных, регулярно потребляющих НПВС, рак толстого кишечника встречается на 40-50% реже.

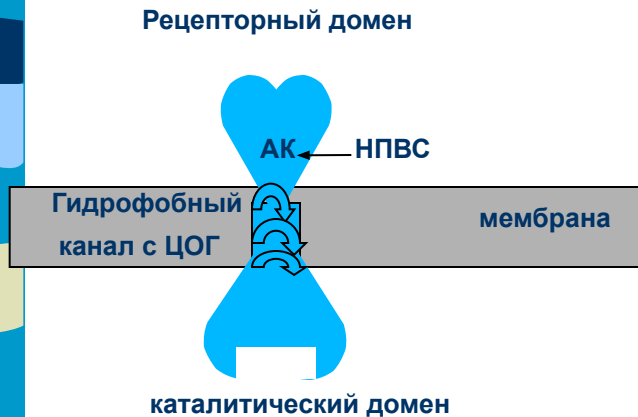
Механизмы предотвращения рака при ингибировании ЦОГ

Механизм	Медиаторы, ферменты, принимающие участие в реализации эффекта
Подавление ангиогенеза	ПГЕ ₂ , фактор роста клеток эндотелия
Подавление пролиферации	ПГЕ ₂ , подавляющие клеточную пролиферацию
Антиоксидантное действие	Пероксидаза, цитохром Р-450, свободные радикалы, активирующие канцерогенез
Апоптоз	Ингибирование образования активаторов рецепторов пролиферации пероксисома
Проницаемость сосудистой стенки	ПГЕ ₂ , снижение проницаемости эндотелия

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



Рецептор с ферментативной активностью

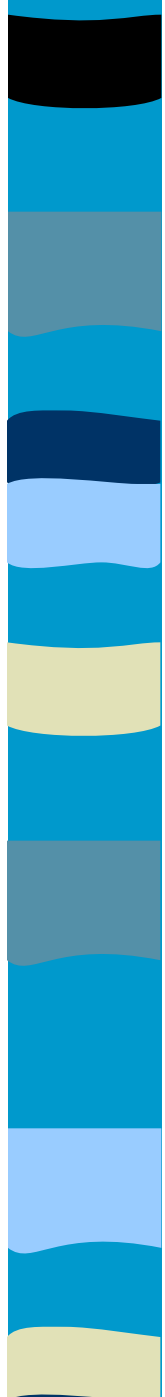


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Активный центр ЦОГ локализован в узкой части гидрофобного канала, сформированного альфа-спиралью в пределах клеточной мембраны. Это облегчает взаимодействие АК с ферментом.
- Участок связывания АК содержит тирозин в положении 385, который окисляется в процессе образования эндопероксидов.
- НПВС по конкурентному типу вытесняют АК из верхней части канала, при этом АСК необратимо ацетилирует серин в положении 530 ЦОГ-1 и положении 516 ЦОГ-2.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ **Селективные ингибиторы ЦОГ-2:**

- Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб, Набуметон взаимодействуют ригидной боковой цепью с дополнительной полостью этого фермента;
- Нимесулид образует с ЦОГ-1 быстро диссоциирующий комплекс, но стабильно блокирует ЦОГ-2;
- Целекоксиб (наиболее избирательный ингибитор ЦОГ-2) полярной сульфонамидной группой неконкурентно блокирует активный центр ЦОГ-2, находящийся в боковой полости фермента.



Многие НПВС сильнее подавляют ЦОГ-1, нарушая свертывание крови, функцию почек и ЖКТ.

Индекс ингибирования ЦОГ-1/ ЦОГ-2 составляет для

**индометацина – 30;
диклофенака – 2,2;
мелоксикама – 0,33;
нимесулида - 0,2;
целекоксиба – 0,001.**

Механизм противовоспалительного действия НПВС

1. Блокируют ЦОГ-2 и нарушают образование ПГ, выделение вторичных медиаторов воспаления (Г, С, БК). Сосуды суживаются, ограничивается экссудация – уменьшается отек и гиперемия тканей.
2. Уменьшают хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления и инфильтрацию клетками крови.
3. Уменьшают образования эндоперекисей - ПГG и ПГH2, свободных радикалов O2 и повреждение клеточных мембран, зону воспаления.
4. Ограничивают биоэнергетику воспаления за счет уменьшения продукции АТФ. Подавляют гликолиз и аэробное дыхание, снижают содержание дегидрогеназ, разобщают окисление и фосфорилирование.
5. Проникают в фосфолипидный слой иммунокомпетентных клеток и предотвращают клеточную активацию на ранних стадиях воспаления, уменьшается пролиферация Т-ЛФ и синтез интерлейкина.

Противовоспалительный эффект развивается через 3-4 дня регулярного приема и обусловлен блокадой ЦОГ-2.

НПВС

- задерживают развитие экссудативной фазы воспаления;

- тормозят пролиферативную фазу (уменьшают активность коллагеназ, деление фибробластов и энергообеспечение пролиферативных процессов, повреждение соединительной ткани (индаметацин, диклофенак, пироксикам, лорноксикам, нимесулид, набуметон)).

- мало влияют фазу альтерации (исключение бутадион, который тормозит активность гидролаз);

NB!!! Парацетамол противовоспалительным действием не обладает и оказывает только болеутоляющее и жаропонижающее действие.

Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2



¹ Повышение почечного кровотока, уменьшение реабсорбции Na⁺ и воды.

Противовоспалительный эффект НПВС обусловлен блокадой ЦОГ-2. Неселективные ингибиторы ЦОГ 1 и 2, сильнее подавляя ЦОГ-1, нарушают свертывание крови, функцию почек и ЖКТ.

Механизм болеутоляющего действия ННА

1. уменьшение воспаления, что приводит к уменьшению отека тканей и сдавливания нервных окончаний;
2. уменьшение химического раздражения НЦЦ эндогенными альгогенами (СТ, Г, БК за счет уменьшения их биосинтеза и высвобождения).
3. уменьшение чувствительности НЦЦ к медиаторам воспаления, которая модулируется ПГ.
4. ННА подавляют ЦОГ-2 в ЦНС, влияют на таламические центры болевой чувствительности
 - нарушают процесс суммации болевых импульсов, способствуют выделению В-эндорфинов.
 - усиливают блокаду НМДА-рц глутаминовой кислоты,
 - уменьшают выделение медиатора боли – субстанции Р.Центральный компонент действия НПВС позволяет объяснить аналгезирующий эффект парацетамола, не влияющего на воспаление.



Механизм центрального болеутоляющего действия кетопрофена (дополнительно)

1. Стимулирует активность печеночного фермента триптофан-2,3-диоксигеназы, образуется кинуреновая кислота – антагонист рецепторов возбуждающих аминокислот ЦНС;

2. Контролирует уровень нейротрансмиттеров – серотонина (через влияния на G-протеин и предшественник серотонина 5-гидрокситриптамин), уменьшает выработку субстанции P.

Аналгетический эффект возникает через 0,5-2 часа.
В порядке убывания болеутоляющего действия ННА располагаются

кеторолак>диклофенак>индометацин>анальгин>напроксен
>фенилбутазон>ибупрофен>парацетамол>АСК

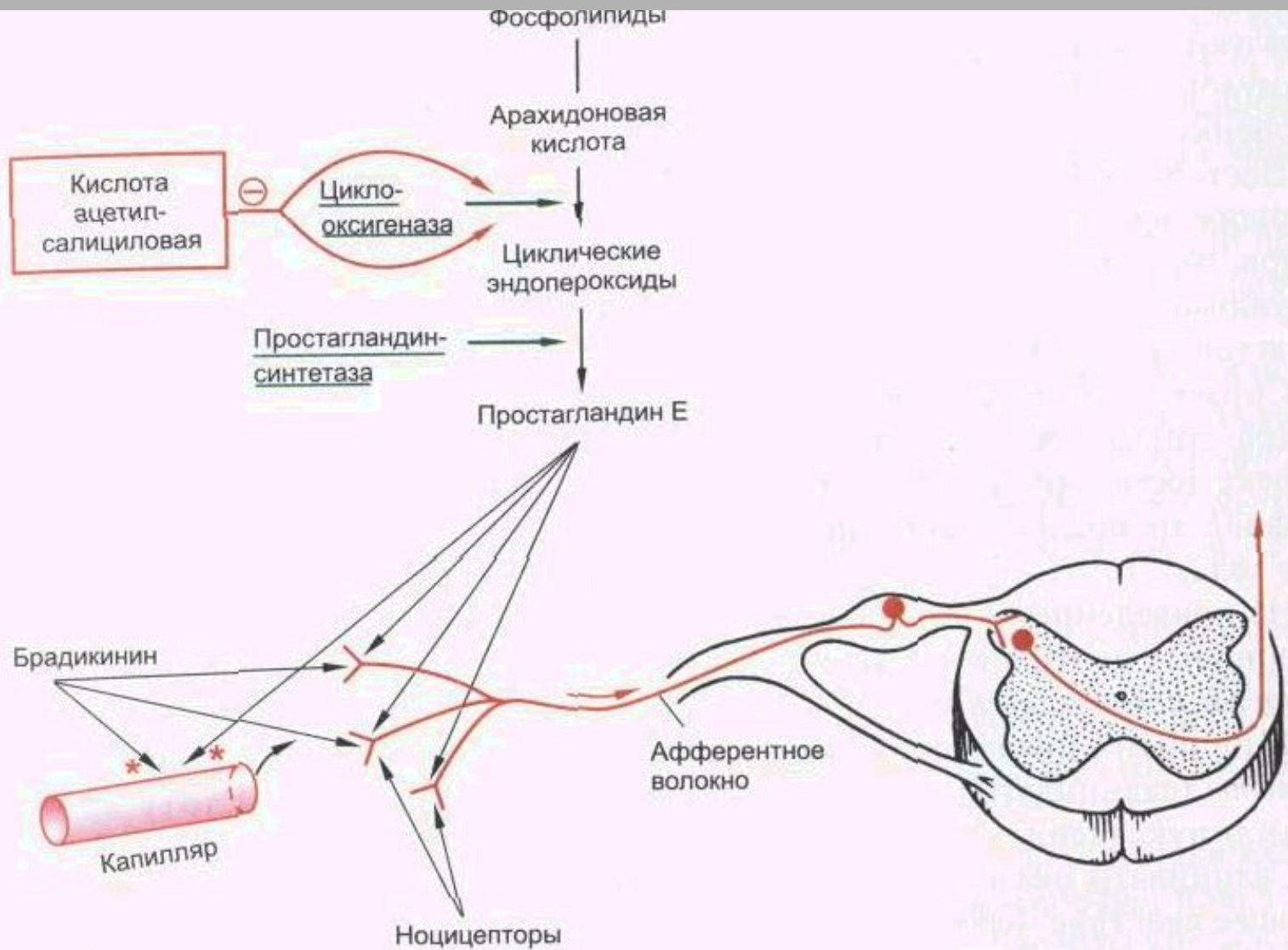
NB!!!

-по силе обезболивающего действия ННА уступают НА в 15-100 раз;

30мг кеторолака в/м=12мг морфина

- не вызывают физической зависимости (позволяет длительно употреблять ННА);
- эффективны при боли, связанной с воспалением.

МЕХАНИЗМ БОЛЕУТОЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ННА



⊖ — тормозной эффект

* — влияние на микроциркуляцию и проницаемость сосудистой стенки

ОПИОИДЫ

Нисходящие тормозные влияния



5-НТ (СТ), НА

Проведение боли

Болевой стимул

С-волокна (активация)

Возбуждение нейронов

БОЛЬ

Усиление выделения: 5-НТ (СТ), БК, ПГ

Продукция NGF

НЕЙРОПЕПТИДЫ
Субстанция Р,
Кальцитонин-ПП

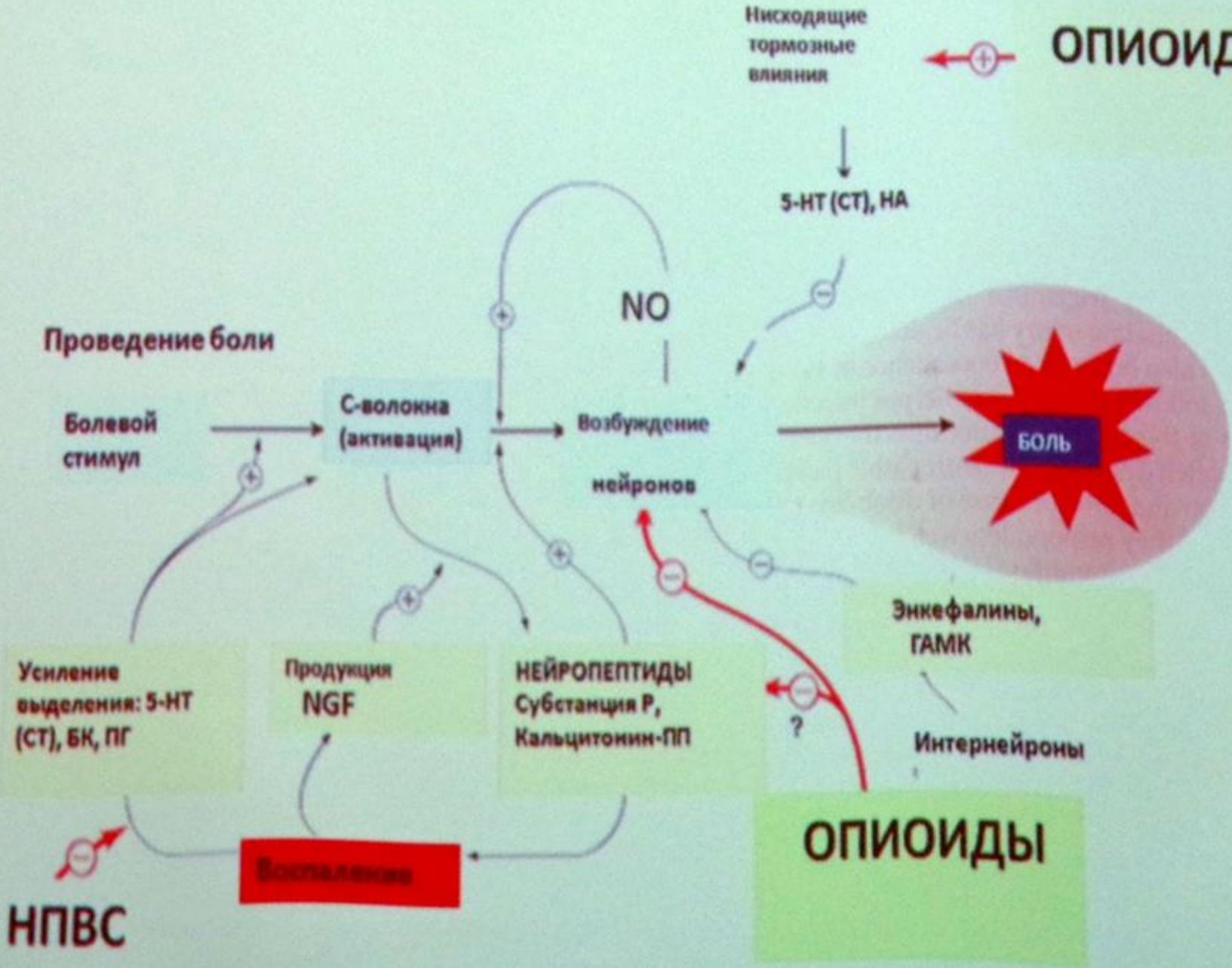
Энкефалины, ГАМК

Интернейроны

Воспаление

ОПИОИДЫ

НПВС



Механизм жаропонижающего действия ННА

Повышение температуры связано с образованием сильных эндогенных пирогенов ИЛ-1,6, ПГЕ в нейтрофилах, моноцитах и ретикулоцитах, которые активируют ростральный отдел гипоталамуса. Гипертермическая реакция (выше 38° С) может стать причиной гипоксии, отека мозга, судорог.

- ННА уменьшают образование ПГЕ в результате блокады ЦОГ-2 в ЦНС, что изменяют функции нейронов рострального отдела гипоталамуса и ведет к
 - снижению тонуса СДЦ и расширению периферических сосудов;
 - повышению активности вегетативных центров гипоталамуса и усилению потоотделения;
 - происходит усиление теплоотдачи путем повышения конвекции и испарения.

Ведущим механизмом понижения температуры у детей является увеличение потоотделения, а у взрослых – расширение сосудов.





Дополнительные механизмы жаропонижающего действия ННА

- Снижение выделения клетками гипоталамуса серотонина, адреналина и ацетилхолина и торможение теплорегуляции;
- ингибирование синтеза в фагоцитах, моноцитах и ретикулоцитах эндогенных пирогенов;
- конкурентный антагонизм НПВС и ПГ на гипоталамические центры

Антипиретическое действие

- возникает через 0,5-2 часа после 1-кратного приема;
- проявляется только при повышенной t, нормальную t тела не изменяют, чем отличаются от нейролептиков, которые могут снижать и нормальную t тела;
- применять ННА следует лишь при t, выше 38°C, у детей с судорожной готовностью 37,5-38°C;

Субфебрильная температура стимулирует защитные силы организма:

- повышает мобилизацию (миграция) лейкоцитов, активность фагоцитоза;

-повышает продукцию интерферона, ферментов лизосом.

В порядке убывания жаропонижающего эффекта ННА располагаются:

диклофенак>пироксикам>анальгин>индометацин>напроксен>ибупрофен>бутадион>мефенамовая к-та>парацетамол = АСК.

Фармакологические эффекты ННА

Антиагрегантное действие (ингибирование синтеза ТхА₂). АСК необратимо и избирательно ингибирует ЦОГ-1 в тромбоцитах, поэтому даже при однократном приеме происходит снижение тромбоцитарной агрегации на 48 час., восстановление агрегации происходит после образования новых тромбоцитов).

Десенсибилизирующее действие НПВС возникает через 3 и более месяцев регулярного приема (уменьшение хемотаксической активности Т-ЛФ и торможением их трансформации).

Сокращение гладкой мускулатуры открытого артериального протока (уменьшает тормозящее действие ПГ на выделение НА),

Урикозурическое (бутадион, салицилаты).

Кератолитическое и кератопластическое (салицилаты).

Антипедикулезное (бутадион).

ПОКАЗАНИЯ к применению

(для симптоматической и патогенетической терапии)

при экссудативных формах воспаления суставных и внесуставных тканей для лечения ревматизма, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, коллагенозов, болезни Бехтерева, остеоартрозов; травмах (ушибах и трещинах костей, суставов, растяжении, разрыве связок); миокардита;

Как болеутоляющие средства при зубной боли, миалгии, невралгии; дисменорее, что бывает связано с повышением ПГ в теле матки; головной боли, включая мигренозные боли; послеоперационные боли, в сочетании с НА пиритрамидом, трамадолом;

В качестве жаропонижающих средств при гипертермии (лихорадке)

Для премедикации, усиливают действие средств угнетающих ЦНС.

При

подагре (бутадион, салицилаты повышают выведение мочевой кислоты);

ИБС, тромбофлебите, облитерирующем эндоэнтериите (АСК в по 50-100 мг в сутки в течение 1 мес. Уменьшают агрегацию тромбоцитов и риск тромбообразования);

лечение мозолей, кожных заболеваний, в косметологии (салициловая кислота в концентрации до 5% обладает кератопластическим, более 10% кератолитическим действием).

Индометацин у недоношенных новорожденных для закрытия

Боталлова протока (лево-правый шунт, кровь идет из аорты в легочную артерию и нет других пороков сердца).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

(большинство из них связано с ингибированием ЦОГ-1).

Частота и тяжесть побочных эффектов часто связана с продолжительностью приема и дозами НПВС. АСК вызывает побочные эффекты в 19% случаев, парацетамол - 14,5%, ибупрофен - 13,7%.


ЖКТ

Диспептические явления - тошнота, рвота, изжога, боли в эпигастрии, запоры, диарея. Наблюдается у 10-50% больных.

Ульцерогенное действие = повреждения слизистой ЖКТ (эрозии, язвы - 15-50% пациентов, кровотечения, перфорация - 2-5%)
связано

- с уменьшением цитопротекторного действия ПГ, снижением репаративных свойств слизистой желудка,
- ингибированием секреции бикарбонатов и нейтральных гликозаминогликанов желудочной слизи;
- повышением кислотности желудочного сока (индаметацин стимулирует карбоангидразный механизм образования HCl, вызывает гибель эпителия);
- местноприжигающим действием плохорастворимых таблеток.

Поражение печени, кишечника, пищевода у 1-5% пациентов



- Наибольшую опасность представляют – индометацин, бутадион, кетаролак, пироксикам, лорноксикам, АСК.

- Наименьшим ulcerогенным действием обладают – ибупрофен, напроксен, селективные ингибиторы ЦОГ -2.

Для уменьшения диспептических явлений НПВС рекомендуется:

- таблетки измельчать или использовать шипучие, кишечнорастворимые, микрокапсулированные формы,
- употреблять после еды;
- назначать препараты ПГ - мизопростол;
- H₂-Бл- ранидин;
- ингибиторы протонного насоса –омепразол.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ

Геморрагии, тромбоцитопения, анемия - опасны АСК
индометацин (угнетает образование 2, 7, 9, 10 факторов
свертывания крови). Антагонист - витамин К .

Угнетение лейкопоэза (агранулоцитоз у 1%) - индометацин,
анальгин, бутадион (контроль формулы крови).

Метгемоглобинемия – гипоксия – цианоз - парацетамол.

Острый внутрисосудистый гемолиз и ОПН у лиц с
дефицитом Г-6-ФД ЭЦ и у детей до 1 года.

ПОЧЕЧНЫЕ и ССС

Интерстициальный нефрит, сосочковый некроз

Понижение диуреза, задержка натрия и воды, отеки (через
4-5 дней после начала приема),

увеличение ОЦК, повышение АД - чаще при использовании
аналгина, бутадиона, индометацина. Бруфен и напроксен
мало влияют на функцию почек.

Декомпенсация сердечной деятельности
(индометацин -1-5%)



Синдром Рейе

- опасность его развития повышается при использовании АСК у детей во время ОРВИ,
- характеризуется глубоким поражением ЦНС с нарушениями сна, галлюцинациями,
- повреждением печени
- и высокой летальностью (до 30-70%).

Механизм

Повреждается митохондриальный аппарат печени, ухудшается утилизация аммиака и происходит повреждение ЦНС.

Противопоказания: АСК детям с ОРВИ до 14 лет.

Неврологические

головная боль, головокружение, шум в ушах, инсомния -1-5%, при передозировке индометацина, АСК – психоз

Судороги (индометацин).

ПРОЧИЕ

Отек Квинке, «аспириновая астма», **Синдром Видаля** (ринит, бронхоспазм, сыпь), салицилаты, производные пиразолона, индометацин. Связано с образованием лейкотриенов и тромбоксана из АК.

Ретинопатия и кератопатия - отложение индометацина в сетчатке.

Слабость родовой деятельности.

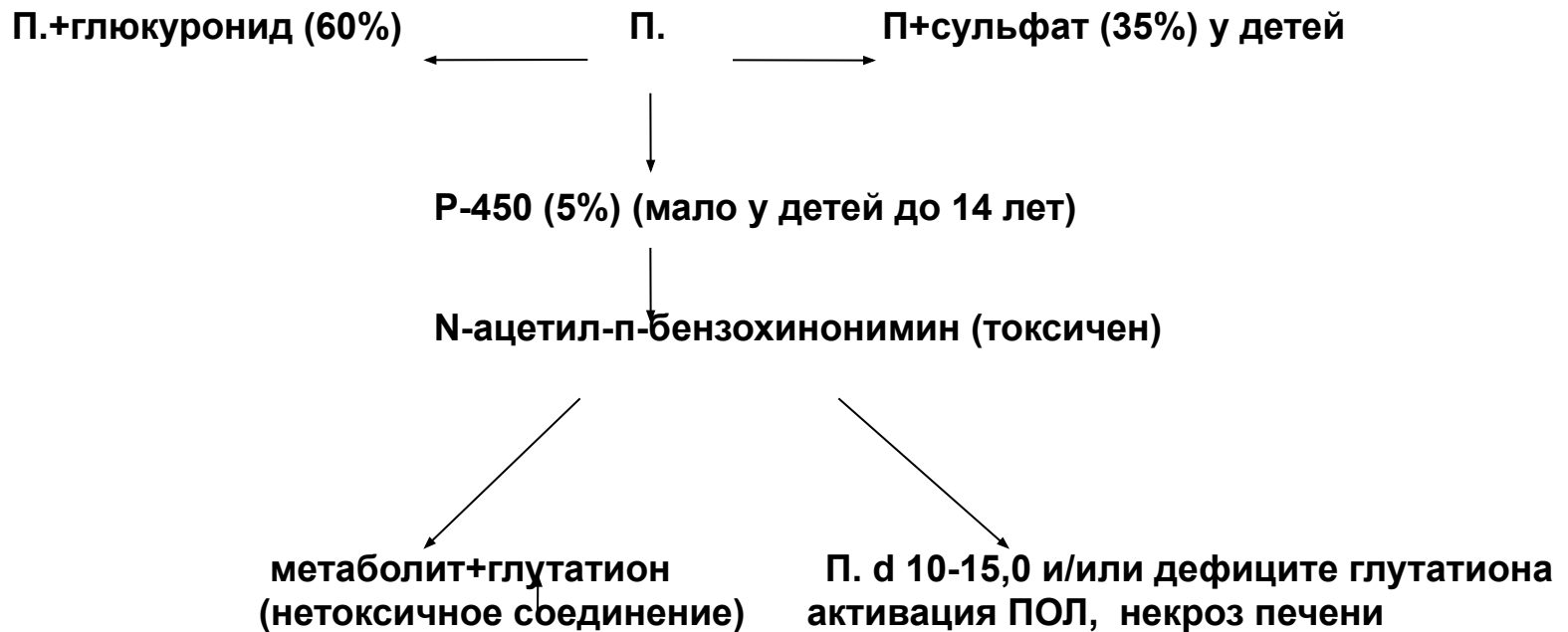
Респираторный алкалоз (стимуляция ДЦ).

Снижение синтеза и увеличение распада белков и жирных кислот, гипокалиемия

АСК понижает уровень глюкозы в плазме крови.

NB!!! селективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб становится причиной инфаркта миокарда, СН, АГ (нарушают синтез антиагрегантного ПЦ, вызывают задержку натрия и воды).

Гепатотоксичное действие (парацетамол)



Ацетилцистеин - увеличивает синтез Г.

Метионин - усиливает конъюгацию с Г.

Симптомы: печеночная и почечная недостаточность, ацидоз, энцефалопатия, отек мозга, кровотечение, сепсис.


Меры помощи:

- промывание желудка, активированный уголь;
- в первые 12 часов АЦЦ и метионин;
- Не назначают индукторы микросомальных ферментов печени



Противопоказания к применению ННА:

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной киш
- осторожно при болезнях крови (геморрагический васкулит);
- ХПН;
- бронхиальная астма;
- эпилепсия;
 - повышенное АД;
 - сердечно-сосудистая недостаточность.



В 92% случаев при боли люди прибегают к применению ННА. Наиболее распространенные болевые синдромы: головная боль - 22%, артралгия - 25%. Болевой синдром встречается у 25-50% пожилых людей.

Прием анальгетиков рациональный и легкий путь управления болью и стрессом. Особенностью использования НПВС является то, что пациенты при неэффективности 1 приема прибегают ко 2 и 3-му и уже в первые 4-6 часов превышают максимально допустимую дозу.

Острое отравление салицилатами:

- головная боль,
- шум в ушах,
- расстройства зрения и психики,
- тошнота, рвота, понос, боли в эпигастрии,
- респираторный алкалоз и метаболический ацидоз,
- гипокалиемия и дегидратация,
- повышение температуры тела.

Лечение:

- промывание желудка,
- назначение адсорбентов,
- слабительных,
- натрия гидрокарбоната,
- калия хлорида,
- мочегонных с растворами щелочей.
- гемодиализ, перитонеальный диализ, гемосорбция.

ОБЩИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НПВС

- являются слабыми кислотами,
- хорошо всасываются в ЖКТ, прием пищи замедляет всасывание, но не уменьшает его.
- от 90-99% находятся в крови в связи с альбуминами. Свободная фракция повышается при гипопротеинемии.
- легко проникает в ткани, в т.ч. в полость суставов, уже через час в плазме и тканях создается максимальная концентрация.
- биотрансформация происходит в печени.
- экскреция осуществляется преимущественно почками активной секрецией, как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Подщелачивание мочи увеличивает экскрецию салицилатов в 4 раза и понижает выпадение в осадок свободной кислоты. Это можно использовать при лечении отравления и профилактики образования конкрементов в мочевых путях.
- многие НПВС проходят через плацентарный барьер и накапливаются в организме плода, вызывая те же побочные эффекты, что и в организме матери.
- максимальное антиревматическое действие возникает не ранее чем через 1 неделю, а иногда и через 1 месяц.
- длительность анальгетического эффекта составляет приблизительно 4-6 часов. Исключение составляет пироксикам. Продолжительность обезболивающего действия составляет 8 часов.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ.

АСК – основной представитель НПВС. Более ста лет назад а вошел в практику и не потерял актуальности и в настоящее время. Является эталонным препаратом, с эффектом которого сравнивают действие других препаратов этой группы. Обладает выраженным жаропонижающим действием, обезболивающим и противовоспалительным эффектами, но противовоспалительный эффект АСК уступает действию натрия салицилата. АСК тормозит агрегацию тромбоцитов, понижает уровень сахара и мочевой кислоты в крови.

Бутадион – имеет выраженный противовоспалительный, антиагрегантный и антикоагулянтный эффекты. Повышает экскрецию мочевой кислоты. Имеет слабое спазмолитическое и анаболическое действие.

Парацетамол – по болеутоляющему и жаропонижающему действию приравнивается к АСК. Противовоспалительное действие отсутствует. Угнетает преимущественно ЦОГ мозга, не влияя на ЦОГ периферических тканей.

Индометацин превосходит АСК по всем видам действия. По анальгезирующему эффекту превосходит АСК в 12 раз. Часто вызывает осложнения (у 35-50% больных) со стороны ЖКТ, ЦНС, нарушения зрения и кроветворения. Для уменьшения количества побочных эффектов назначают на ночь. Продолжительность действия 4-6 часов, для удлинения действия назначают в суппозиториях.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ

Ибупрофен – по силе противовоспалительного действия равен бутадиону, слабее индометацина. Сильное жаропонижающее средство. Хорошо переносится больными.

Вольтарен (ортофен) – сильный анагетик, по обезболивающему действию приравнивается к индометацину, выражено противовоспалительное действие. Не дает отеков, не влияет на АД, на активность антикоагулянтов и гипогликемических средств не влияет.

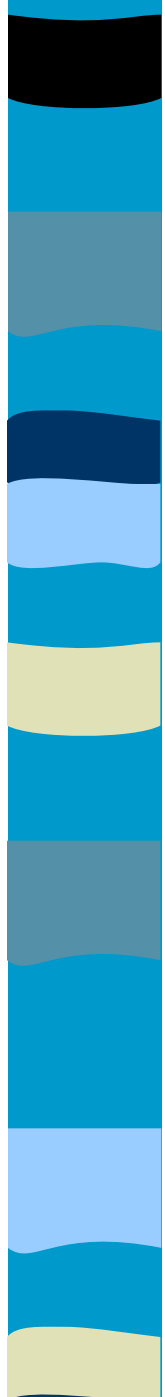
Пироксикам - накапливается в синовиальной жидкости, применяют для лечения артрозов, активная концентрация в крови до 2 суток. Гель П – «Финалгель» применяют местно при артрозах.

Ацеклофенак - накапливается в синовиальной жидкости, хондропротектор.

Кетопрофен – можно вводить в мышцу и применять в виде геля «Фастум».

Нимесулид – оказывает антиоксидантное и хондропротекторное действие. При дисменорее снижает в 4 раза содержание ПГF2-альфа, создавая возможность безболезненных циклических сокращений матки. Эффективен при урогенитальной патологии (эпидидимит, цистит, уретрит, простатит, пиелонефрит).

Кетаролак - 60% элиминирует в неизменном виде, мощный анальгетик.



Оценивая эффективность НПВС не обнаружено существенных различий между препаратами, но большинство (кроме индометацина и бутадиона) лучше переносятся больными, чем АСК.

НПВС вызывают повреждение хряща и костей. Исключение - оксикамы.

Наиболее популярными являются содержащие АСК и парацетамол, метамизол. Большинство комбинированных препаратов содержат диклофенак, АСК, ибупрофен, пироксикам, индометацин.

Индометацин имеет самый неблагоприятный профиль безопасности, должен продаваться только по рецепту врача.

Ибупрофен признан наиболее безопасным, препарат первого ряда для эпизодического и кратковременного применения.

Комитет экспертов ВОЗ рекомендовал для обезболивания в качестве ННА: АСК, ибупрофен, парацетамол.

Индекс безопасности НПВС (отношение дозы, вызывающей у 50% пациентов противовоспалительный эффект, к дозе, вызывающей у 50% пациентов ульцерогенное действие).

Низкую ульцерогенность имеют: ибупрофен, диклофенак, аналгин;
среднюю (умеренную) пироксикам, напроксен, фенилбутазон;
высокую - АСК и индометацин.



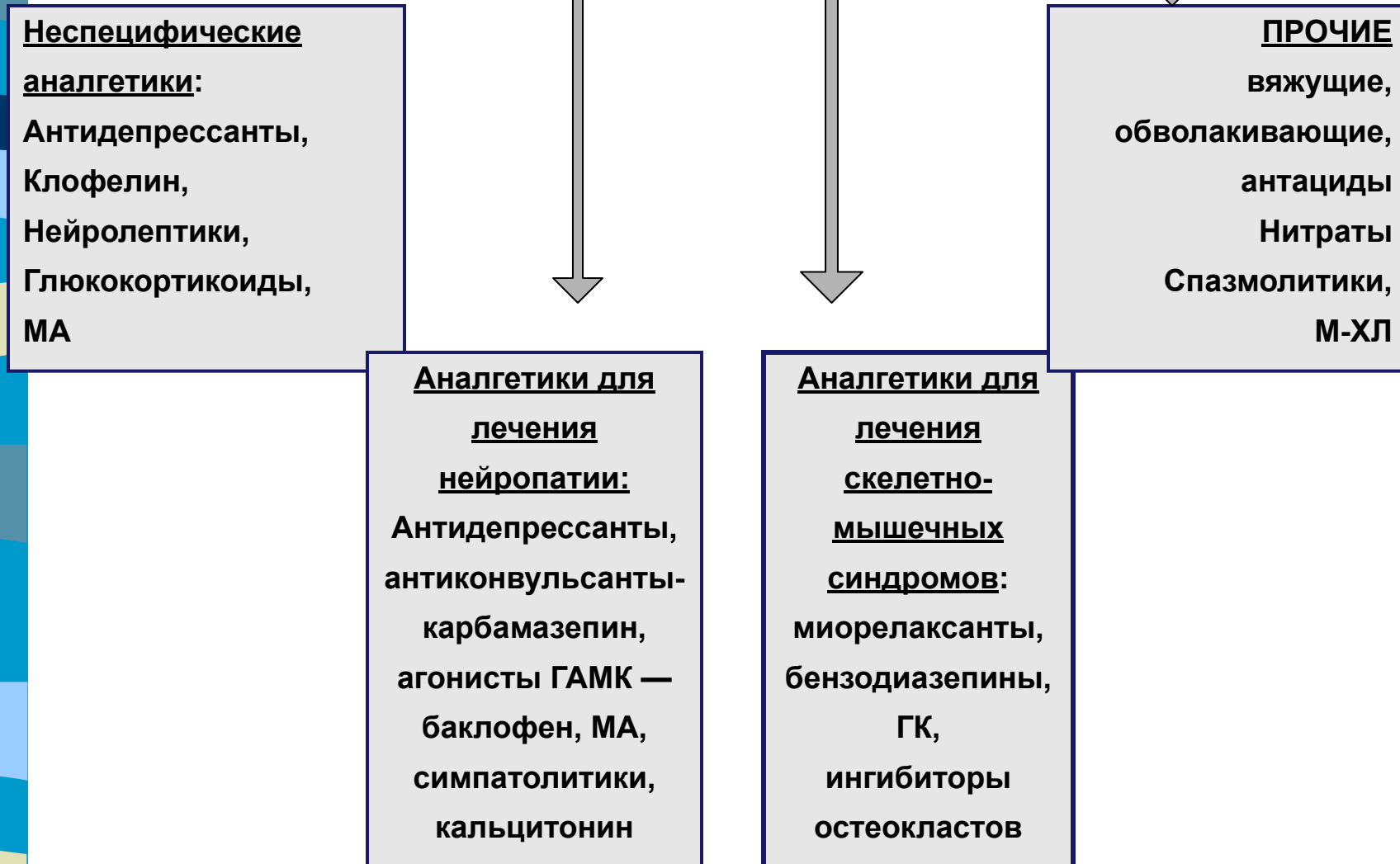


Фармакологические решения проблемы обезболивания

- Наркозные средства, «диссоциативная анестезия»
- Местноанестезирующие
- Наркотические анальгетики
- Ненаркотические анальгетики

Адьювантные анальгетики – ЛС, непосредственно не предназначенные для лечения боли, но способные уменьшать болевой синдром.

Адьювантные анальгетики



Лечение мигрени

при приступах:

- ННА,
- алкалоиды спорыньи — эрготамин, дигидроэрготамин,
- агонисты 5-НТ1d и 5-НТ1в рецепторов серотонина, суматриптан=имигран, золмитриптан=зомиг, наратриптан=нарамиг, ризатриптан=максалт
- противорвотные средства;

для курсового лечения:

- антидепрессанты – амитриптилин, флуоксетин,
- НЛ – сульпирид,
- противосудорожные – вальпроаты,
- метисергид- 5-НТ2а,
- бета-адреноблокаторы,
- БКК –нимодипин.



Благодарю за внимание!