

Психостимуляторы
Ноотропные средства
Болеутоляющие
средства

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (психо - + лат. *stimulo* — возбуждать, побуждать)
Повышают умственную и физическую работоспособность, мобилизуют энергетические и функциональные ресурсы организма при апатии, вялости, заторможенности, уменьшают утомление у здоровых людей.

Психомоторные стимуляторы по химическому строению и фармакологическим свойствам классифицируют на 3 группы:

Производные фенилалкиламина

Амфетамина сульфат (фенамин)

Психостимулирующее действие амфетаминов связано с усилением выброса всех моноаминовых нейромедиаторов (преимущественно норадреналина и дофамина) в синаптическую щель и блокадой их обратного захвата, а также блокадой активности MAO в центральной и периферической нервной системе.

В ЦНС амфетамины
стимулируют корковые и
стволовые структуры, а также
таламус и ядра среднего мозга, что
приводит к возникновению чувства
бодрости, улучшению настроения
(чувство удовольствия, с чем
связывают быстрое формирование
зависимости), повышению
психомоторных реакций,
улучшению когнитивной функции,
снижению аппетита.

Далее они оказывают истощающий эффект на ЦНС и вслед за стимулирующим эффектом развивается торможение — появляются чувство усталости, ухудшение настроения, с чем связывают быстрое формирование зависимости.

Производные сиднонимина

СИДНОКАРБ (*МЕЗОКАРБ*)

СИДНОФЕН

Они являются центральными
адреномиметиками непрямого
действия, потенцируют
центральные эффекты
норадреналина, вытесняя этот
медиатор из гранул в
синаптическую щель к
адренорецепторам, а также
кратковременно ингибируют MAO.

Производные ксантина

КОФЕИН — 1,3,7-триметилксантин
(психостимулятор, аналептик);

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ

Природные источники ксантинов:

Лист чайного куста - 1,5 % кофеина, следы теофиллина;

Семена кофе (по названию страны Каффа в Африке) - 2 - 2,5 % кофеина;

Семена шоколадного дерева - 2 % теобромина, следы кофеина;

Лист парагвайского чая мате - 2% кофеина;

Орех кола - 2 % кофеина;

Семена бразильского кустарника гуарана - 4 - 6 % кофеина.

Характеристика побочных эффектов психостимуляторов

Наиболее типичны для всех препаратов беспокойство, психомоторное возбуждение, бессонница, способность вызывать лекарственную зависимость (особенно у фенамина и других фенилалкиламинов, в меньшей степени - у остальных препаратов), нечастые аллергические реакции (кожная сыпь).

Кофеин способен вызывать не только побочные эффекты со стороны ЦНС, но и тахикардию, аритмии, загрудинные боли, повышение артериального давления, тошноту. Иногда отмечаются боли в эпигастрии, особенно при использовании натошак, что связано со стимулирующим влиянием на секрецию желудочного сока.

При длительном применении больших количеств кофеина его побочные эффекты выражены наиболее ярко. К их числу относится тревожный синдром, ипохондрические нарушения с жалобами на общую слабость, боли различной локализации. Эти явления могут наблюдаться у лиц, потребляющих 250-750 мг кофеина (3-6 чашек кофе) в день.

К кофеину развивается привыкание. Для обозначения этой зависимости иногда используется термин «кофеинизм», а в случае злоупотребления крепко заваренным чаем — «теизм».

- Атомоксетин (Страттера) применяется для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина.
- Сульбутиамин (Энерион) – синтетическое соединение, близкое по строению к тиамину, оказывающее активирующее влияние на структуры ретикулярной формации ствола, потенцируют активность серотонинергической системы.

НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА (греч. *noos* - душа, мысль, *tropos* - направление) повышают интеллект, память, внимание при черепно-мозговой травме, инсульте, атеросклерозе мозговых сосудов, нейроинфекциях, эпилепсии, алкоголизме, астении, хроническом утомлении, а также у здоровых людей при тяжелом стрессе.

Большинство ноотропных средств
по химической структуре имеют
сходство с ГАМК.

Механизм действия

Ноотропные средства увеличивают синтез АТФ и цАМФ, утилизируют глюкозу, интенсифицируют гликолиз и аэробное дыхание, способствуют росту активности аденилатциклазы.

Ноотропные средства активируют синтез, освобождение и оборот дофамина, норадреналина, ацетилхолина, ингибируют МАО, увеличивают образование β -адренорецепторов, холинорецепторов и нейрональный захват холина.

Ноотропные средства
улучшают регенерацию
нейронов, активируют их геном
и повышают синтез
информационных нейро-
пептидов, интенсифицируют
обмен фосфатидилхолина и
фосфатидилэтаноламина.

Ноотропные средства расширяют мозговые сосуды, улучшают кровоток в зонах ишемии мозга, препятствуют развитию его отека, блокируют агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, улучшают эластичность эритроцитов и микроциркуляцию.

Ноотропные средства,
ингибируя свободно-
радикальное переокисное
окисление, защищают от
деструкции фосфолипиды
мембран нейронов, что
облегчает фиксацию следов
памяти.

ПОКАЗАНИЯ:

- когнитивно-мнестический дефицит на фоне последствий нейротравмы, инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, старческого слабоумия, олигофрении
- в комплексной терапии эпилепсии
- использование в качестве антигипоксического средства

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

выражены слабо (диспепсия) отмечаются редко.

Наиболее известные препараты этой группы:

ПИРАЦЕТАМ (АМИНАЛОН (ГАММАЛОН))

— ГАМК в чистом виде

ФЕНИБУТ — фенильное производное
ГАМК

ФЕНОТРОПИЛ – 4-фенилпирацетам

ПИРАЦЕТАМ (лат. Pyracetatum, англ. Piracetam) (НООТРОПИЛ) — циклическое производное ГАМК. Оказывает стимулирующее влияние на умственную деятельность (мышление, обучение, память), при её недостаточности.

П.Д.: повышенная раздражительность, возбудимость, нарушения сна, диспепсические явления.

Противопоказания: выраженные нарушения функции почек, беременность, лактация.

Эффект от лечения наступает при длительном лечении (1-3 мес).

ФЕНИБУТ — фенильное производное
ГАМК, обладает ноотропной и
анксиолитической активностью

АМИНАЛОН (ГАММАЛОН) — ГАМК в чистом виде

Форма выпуска: таблетки по 0,25

Применение: такое же, как у пирацетама, кроме того, применяется при укачивании.

Побочные действия: нарушение сна, ощущение жара, колебания артериального давления

Церебролизин (Cerebrolysinum).

Форма выпуска: в ампулах по 1 мл № 10 и по 5 мл № 5.

Ноотропное средство. Это комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиней. Способствует улучшению обмена веществ в мозговой ткани.

Применение: заболевания ЦНС, травмы мозга, ослабление памяти, слабоумие.

Вводят в/м по 1–2 мл через день. Курс лечения – 30–40 инъекций, при в/в введении – 10–60 мл.

Противопоказания: острая почечная недостаточность, эпилептический статус.

Производные ряда витаминов:

- **ПИРИДИТОЛ** (*ПИРИТИНОЛ*, ЭНЕРБОЛ, ЭНЦЕФАБОЛ) — химический аналог пиридоксина (две молекулы пиридоксина, соединенные дисульфидным мостиком), но без свойств витамина *B6*, может даже выступать как его антагонист. Форма выпуска: таблетки, суспензия, сироп по 200мл (внутрь) для детей.
- **ПАНТОГАМ** кальция гомопантотенат.

ПИКАМИЛОН — сочетание молекул ГАМК и НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ.

ГЛИЦИН является нейромедиатором тормозного типа действия и регулятором метаболических процессов мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие.

Ноопент - этиловый эфир фенилацетил-пролилглицина

Энцефабол

Форма выпуска: таблетки, суспензия, сироп по 200мл (внутрь) для детей.

Пирацезин (фезам) комбинированный препарат. Содержит пирацетам + циннаризин (улучшает мозговое кровообращение).

Форма выпуска: капсулы

П.Д: повышенная раздражительность, возбудимость, нарушение сна.

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА относится к нейромедиаторным аминокислотам, стимулирующим передачу возбуждения в синапсах ЦНС.

Мемантин - неконкурентный селективный антагонист глутаматных рецепторов

Холина альфосцерат (глиатилин, церетон) обладает холиномиметическим действием, стимулирует преимущественно центральные холинорецепторы.

Обратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу:

Галантамин (Реминил)

Донепезил (Арисепт)

Ипидакрин (Амиридин. Нейромедин, Аксамон)

Ривастигмин (Экселон)

Цитиколин (цераксон) – естественный промежуточный метаболит биосинтеза фосфолипидов мембран.

Экстракт Гинкго Билоба (билобил, мемоплант, танакан и др.) это стандартизированный растительный препарат, оказывающий влияние на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови, микроциркуляцию.

Полипептиды и органические композиты: кортексин, церебролизин, семакс, солкосерил

Применяют ноотропы в неврологической, психиатрической, наркологической практике главным образом, при заболеваниях, которые сопровождаются нарушением памяти, внимания, речи, головокружением, головными болями (атеросклероз, старческое слабоумие, хронический алкоголизм, состояние после инсульта, при травмах головного мозга, интоксикациях мозга алкоголем, снотворными, наркотиками и др., в качестве вспомогательных средств при депрессии, эпилепсии). В педиатрической практике применяют при необходимости ускорить процесс обучения при задержке умственного развития, ДЦП, при повреждениях мозга, вызванных родовой травмой, гипоксией, внутриутробными инфекциями.

**Болеутоляющие средства.
Опиоидные и неопиоидные
анальгетики.**

Слово «анальгезия» — утрата
болевого чувствительности —
происходит от греческих слов *an*
— отрицание и *algos* — боль.

Опиоидные рецѐпторы

Разновидность рецепторов нервной системы Разновидность рецепторов нервной системы, относящихся к рецепторам, сопряжѐнным с G белком. Основная их функция в организме — регулирование болевых ощущений.

С возбуждением каждого типа рецепторов связывают определѐнные физиологические эффекты.

При активации опиоидного рецептора ингибируется аденилатциклаза, которая играет важную роль при синтезе вторичного посредника цАМФ, а также осуществляется регулирование ионных каналов. Закрывание потенциал-зависимых кальциевых каналов в пресинаптическом нейроне приводит к уменьшению выброса возбуждающих нейромедиаторов (таких как глутаминовая кислота), а активация калиевых каналов в постсинаптическом нейроне приводит к гиперполяризации мембраны, что уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающим нейромедиаторам.

Первым открытым опиоидом был морфин, алкалоид опийного мака, выделенный Фридрихом Сертюрнером из мака в 1804 г. В настоящее время известно большое количество соединений (как производных морфина, так и веществ другой структуры), являющихся лигандами к опиоидным рецепторам. По происхождению различают

**естественные,
синтетические и
полусинтетические опиоиды**

Природным источником наркотических анальгетиков является опий (греч. *opos* - сок) - высохший млечный сок снотворного мака (*Papaver somniferum*).



Рис. 8.2. Снотворный мак – *Papaver somniferum* L. (содержит алкалоиды морфин, кодеин, папаверин и др.).

*I. Средства преимущественно
центрального действия:*

**A. Опиоидные (наркотические)
анальгетики**

1. Агонисты

*Морфин, Промедол, Фентанил,
Суфентанил*

2. Агонисты-антагонисты и
частичные агонисты

*Пентазоцин, Налбуфин,
Бупренорфин, Бупренорфин*

*Б. Неопиоидные анальгетики
центрального действия*

1. Производное парааминофенола
Парацетамол

2. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

Клофелин (α_2 -адреномиметик)

Амитриптилин, Имизин (трициклические антидепрессанты)

Кетамин (неконкурентный антагонист глутаматных рецепторов)

Димедрол (блокатор гистаминовых H₁-рецепторов)

Карбомазепин, Натрий вальпроат, Дифенин, Ламотриджин, Габапептин
(противоэпилептические препараты)

Анальгетики со смешанным
механизмом действия
(опиоидный и неопиоидный)

Трамадол

*II. Средства преимущественно
периферического действия*

Неопиоидные
(ненаркотические)
анальгетики

Вызванные болевым раздражением импульсы поступают в задние рога спинного мозга. Отсюда возбуждение распространяется по трём путям: **восходящим афферентным трактам к вышележащим отделаам** — ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, к базальным ганглиям, лимбической системе и коре большого мозга. Сочетанное взаимодействие этих структур приводит к восприятию и оценке боли с последующими поведенческими и вегетативными реакциями.

Второй путь — передача импульсов на мотонейроны спинного мозга, что проявляется двигательным рефлексом (например, человек отдергивает руку при ожоге).

Третий путь осуществляется за счет возбуждения нейронов боковых рогов, в результате чего активируется адренергическая (симпатическая) иннервация.

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Возбуждение ***рецепторы*** ***μ-опиоидных*** вызывает анальгезию, седативный эффект, эйфорию, физическую лекарственную зависимость, гипотермию, угнетение дыхательного центра, снижение моторики ЖКТ, миоз, брадикардию. Эти рецепторы участвуют в регуляции процессов обучения и памяти, аппетит.

Активация *κ*-опиоидных рецепторов
вызывает анальгезию, седативный,
психотомиметический эффекты, спазм
гладких мышц, регулирует питьевую и
пищевую мотивации, угнетает дыхание,
повышает диурез.

Активация ***δ-опиоидных рецепторов*** вызывает анальгезию, гипотермию, регулирует познавательную деятельность, настроение, двигательную активность, обоняние, моторику желудочно-кишечного тракта, функции сердечно - сосудистой системы, угнетает дыхание, оказывает центральное гипотензивное действие.

Терапевтическое действие опиоидов

Анальгетический эффект опиоидов обусловлен влиянием на спинной мозг (блокада переключения импульса) и головного мозга (ослабление распространения импульса, торможение болевого восприятия).

При передозировке опиоидов возникает опасность *паралича дыхательного центра*. Более безопасны частичные агонисты/антагонисты (пентазоцин, налбуфин).

Наркотические анальгетики применяют при состояниях, сопровождающихся острой болью, — травмах, ожогах, обморожениях, инфаркте миокарда, перитоните (после постановки диагноза и решения вопроса об операции), почечной колике, печеночной колике.

При спазмах гладкой мускулатуры наркотические анальгетики комбинируют с М-холиноблокаторами и миотропными спазмолитиками. Наркотические анальгетики используют для премедикации при предоперационной подготовке больных, испытывающих сильную боль, в послеоперационном периоде. Промедол и пентазоцин показаны для обезболивания родов.

Единственным хроническим заболеванием, при котором допустимо назначение наркотических анальгетиков, являются запущенные формы злокачественных опухолей. В онкологической практике предпочитают бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин, реже вызывающие зависимость.

Кора больших полушарий

Морфин как агонист μ -опиоидных рецепторов вызывает эйфорию и седативный эффект.

Гипоталамус и железы внутренней секреции

Морфин уменьшает освобождение в гипоталамусе рилизинг-гормонов, поэтому вторично подавляет секрецию фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, АКТГ, глюкокортикоидов и тестостерона. Повышает выделение пролактина, гормона роста и вазопрессина (антидиуретический гормон). В больших дозах, активируя центр теплоотдачи, вызывает гипотермию.

Средний мозг

Морфин, активируя μ - и κ -опиоидные рецепторы в ядрах глазодвигательного нерва, вызывает миоз и легкий спазм аккомодации.

Центр блуждающего нерва

Морфин, возбуждая дорзальное ядро блуждающего нерва, вызывает брадикардию и бронхоспазм.

Рвотный центр

Морфин вызывает тошноту у 40 % людей и рвоту у 15 % как стимулятор хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Другие наркотические анальгетики обладают слабым рвотным эффектом.

ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Морфин вызывает ортостатическую гипотензию вследствие брадикардии и расширения сосудов.

ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНЫ С ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРОЙ

Морфин вызывает бронхоспазм, спазм сфинктеров желудка (эвакуация удлиняется с 3 - 4 до 12-20 ч), кишечника, желчевыводящих и мочевыводящих путей, тормозит перистальтику кишечника.

Морфин увеличивает давление в желчном пузыре в 10 раз; подавляет рефлекс на мочеиспускание и дефекацию; расслабляет матку, снижает частоту и амплитуду ее сокращений при родах, удлиняет роды, нарушает дыхание плода (повышается неонатальная летальность). Промедол повышает сократительную деятельность матки, не препятствуя открытию ее шейки; меньше морфина вызывает дыхательные расстройства у плода.

Продолговатый мозг. Дыхательный центр

Морфин ослабляет реакцию дыхательного центра на возбуждающие стимулы со стороны ретикулярной формации, снижает его чувствительность к углекислому газу и ацидозу. Дыхание становится редким, но компенсаторно углубляется, затем появляется редкое и поверхностное дыхание, при тяжелой интоксикации возникает периодическое дыхание Чейна — Стокса с последующим параличом дыхательного центра. Произвольный контроль дыхания сохраняется.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ

При введении в вену средняя терапевтическая доза морфина составляет 10 мг, средняя токсическая доза - 30 мг, средняя летальная доза - 120 мг.

Симптомы отравления морфином - эйфория, утрата болевых реакций, гипотермия, рост внутричерепного давления, отек мозга, клонико-тонические судороги, ступор, переходящий в кому.

Спинальные сухожильные рефлексы сохраняются (в отличие от отравления снотворными средствами).

Возникают аритмия, артериальная гипотензия, отек легких, миоз (при сильной гипоксии зрачки расширяются), рвота, задержка мочеиспускания и дефекации, гипогликемия, повышается потливость. Дыхание поверхностное, редкое (2 — 4 в минуту), затем периодическое.

Нарушения дыхания усугубляются из-за бронхоспазма. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Для постановки диагноза необходима регистрация трех симптомов — комы, сужения зрачков и угнетения дыхания.

Неотложные меры помощи при отравлении направлены на ликвидацию дыхательных расстройств. Проводят искусственную вентиляцию легких под положительным давлением, отсасывают бронхиальное отделяемое. Используют конкурентные антагонисты — налоксон или налтрексон.

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Наркомания характеризуется психической, физической зависимостью и привыканием. Эйфория обусловлена стимулирующим влиянием наркотических анальгетиков на μ -опиоидные рецепторы и освобождением дофамина в структурах головного мозга, участвующих в формировании положительных эмоций (кора больших полушарий, полосатое тело, гиппокамп, амигдала, гипоталамус).

Для морфиновой эйфории характерны исчезновение неприятных переживаний, переключение на приятные размышления и ощущения. Желание испытать эйфорию и возникающая после отмены наркотических анальгетиков депрессия приводят к *психической зависимости*.

Физическую зависимость связывают с глубоким вмешательством наркотических анальгетиков в метаболизм медиаторов головного мозга.

Агонисты-антагонисты и частичные агонисты

Агонисты-антагонисты
неодинаково действуют на разные
типы опиоидных рецепторов: одни
рецепторы стимулируют
(агонистическое действие), другие
блокируют (антагонистическое
действие)

Пентазоцин (лексир, фортал) – агонист δ -и κ –рецепторов и антагонист μ -рецепторов. Не вызывает лекарственной зависимости (может вызвать не эйфорию, а дисфорию).

Вызывает повышение давления в легочной артерии, центрального венозного давления, увеличение преднагрузки на сердце. Поэтому его не следует применять при инфаркте миокарда.

Бупрофанол - агонист κ – рецепторов и слабый антагонист μ -рецепторов.

Налбуфин - агонист κ –рецепторов и слабый антагонист μ -рецепторов.

Бупренорфин (бупренекс) - частичный агонист μ -рецепторов. По анальгетической активности превосходит морфин в 20-60 раз и действует более продолжительно. Интоксикацию бупренорфином нельзя купировать налоксоном, т.к. он очень медленно диссоциирует из комплекса с опиоидными рецепторами.

Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный и неопиоидный)

Трамадол взаимодействует с опиоидными рецепторами, уменьшает нейрональный захват серотонина и норадреналина. Усиливает спинальные тормозные влияния на межнейрональную передачу ноцицептивных импульсов. Он в 5-10 раз менее активен, чем морфин. **Трамадол** обладает сильным анальгетическим эффектом и практически не вызывает зависимости. Побочным эффектом является рвота. Трамадол не помогает наркоманам при морфиновом абстинентном синдроме.

Фентанил в 20 раз сильнее морфина. Его применяют в виде пластыря при длительной болевой терапии.

Для нейролептаналгезии вводят фентанил совместно с нейролептиком дроперидолом в соотношении доз 1:50 (выпускается комбинированный препарат ТАЛАМОНАЛ).

Нейролептанальгезия

Фентанил практически полностью устраняет боль. Дроперидол уменьшает тревогу, страх, создает психический покой, оказывает противорвотное, противошоковое действие, расслабляет скелетные мышцы.

Нейролептанальгезию используют для потенцированного наркоза, проведения нетравматических операций, нейрохирургических операций (когда необходимо сохранение сознания для контакта с больным), при инфаркте миокарда.

Карфентанил

- Получен путём введения в молекулу фентанила дополнительного заместителя. Этот синтетический опиоид с длительным периодом действия в 5 000 раз сильнее морфина; применяется в ветеринарии. Препарат можно использовать в водном растворе в виде аэрозоля.

Антагонисты морфина

Антагонисты **налоксон** и **налтреаксон** блокируют действие опиоидов вне зависимости от типа рецепторов. Введение этих препаратов не оказывает на здоровых людей никакого действия. Налоксон подвергается быстрому пресистемному выведению и поэтому применяется только парентерально. Налтреаксон назначается перорально. Налоксон является хорошим антидотом при угнетении дыхания, вызванном опиоидами.

ПАРАЦЕТАМОЛ

(Калпол, Лекадол, Мексален, Панадол, Эффералган).

Неопиоидный анальгетик центрального действия - производное парааминофенола.

Входит в состав многих комбинированных препаратов (Колдрекс, Цитрамон-П, Солпадеин).

Больше подавляет синтез простагландинов в центральной нервной системе, чем в периферических тканях. Поэтому оказывает преимущественно "центральное" анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Парацетамол

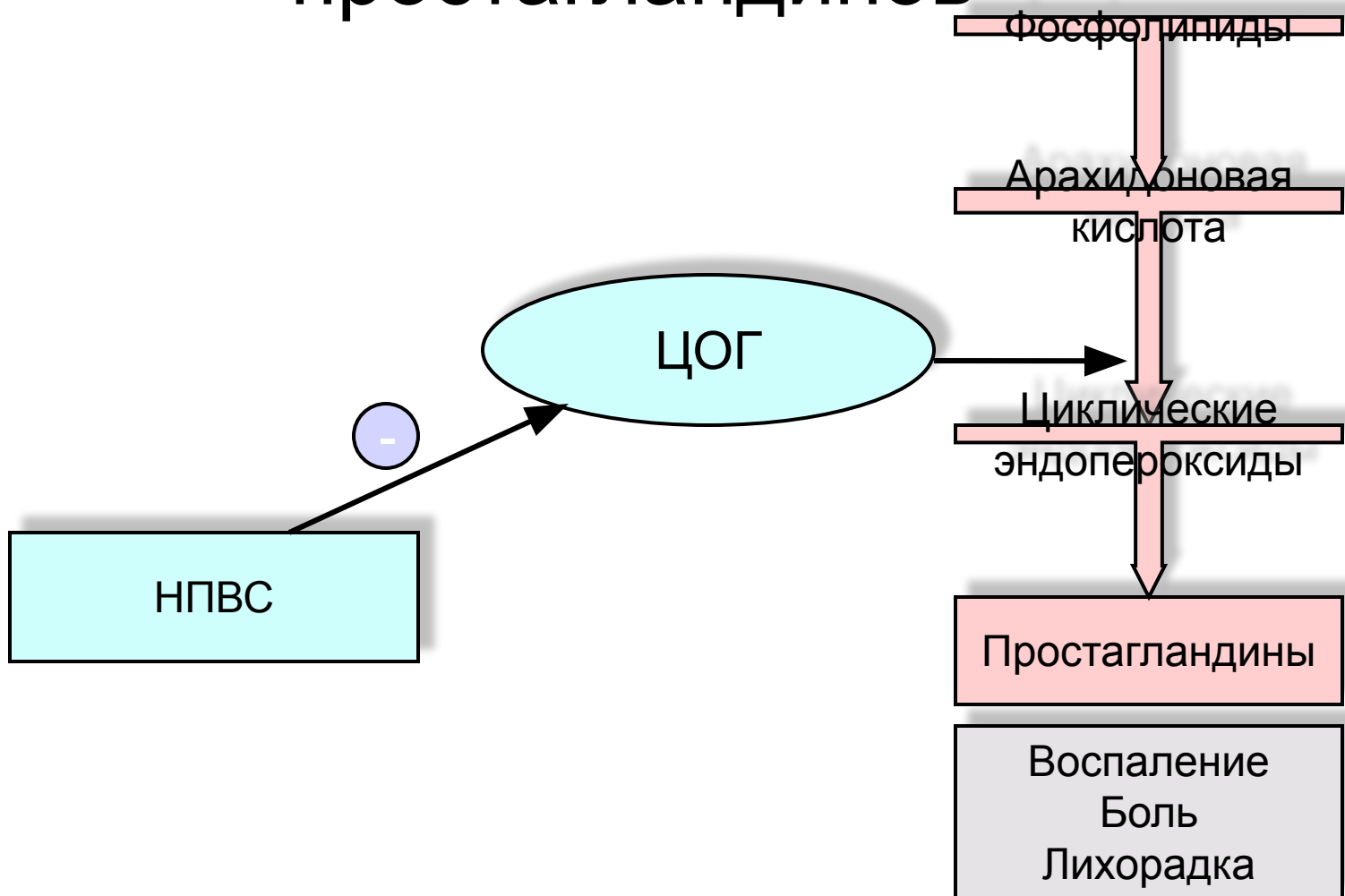
М.Д. ингибирующее влияние на ЦОГ – 3, это понижает синтез простагландинов в ЦНС. Недостаток парацетамола - небольшая терапевтическая широта, возможно острое отравление с поражением печени и почек в связи с накоплением токсичного метаболита. Токсические дозы превышают максимальные терапевтические всего в 2 – 3 раза. При приёме терапевтических доз этот метаболит инактивируется за счёт конъюгации с глутатионом. В токсических дозах инактивации метаболита не происходит. Для детей до 12 лет относительно безопасен в связи с преобладанием у них (сульфатного) пути биотрансформации препарата.

**Нестероидные
противовоспалительные
средства.**

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) оказывают противовоспалительное, жаропонижающее и обезболивающее действие, не вызывая пристрастия и лекарственной зависимости. Их основным эффектом является неспецифический противовоспалительный — способность подавлять воспаление любой этиологии.

В 1971 г. Джон Роберт Вейн с сотрудниками открыли, что НПВС обратимо или необратимо ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) различных тканей и таким образом уменьшают продукцию простагландинов (ПГ).

Влияние НПВС на синтез простагландинов



Существуют две разновидности циклооксигеназ - ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

ЦОГ-1 продуцируется в обычных условиях и регулирует в организме образование простаноидов.

Активность ЦОГ-2 в 10 - 80 раз возрастает при воспалении, что втрое повышает уровень ПГ в воспаленной ткани. ПГ повышают чувствительность ноцицепторов к химическим и механическим стимулам.

Противовоспалительный эффект НПВС обусловлен блокадой ЦОГ-2.

НПВС стабилизируют лизосомы и препятствуют освобождению гидролитических ферментов — протеаз, липаз, фосфатаз, вызывающих тканевой некроз. Препараты, связываясь с сульфгидрильными группами цистеина мембранных белков, ограничивают вход в лизосомы ионов кальция и ингибируют в лизосомальной мембране перекисное окисление липидов.

НПВС уменьшают активность ферментов, участвующих в биосинтезе гистамина, серотонина, брадикинина.

НПВС уменьшают общую иммунологическую реактивность организма и угнетают специфические реакции на антигены, сопровождающие воспаление.

Обезболивающий эффект ненаркотических анальгетиков рассматривают как следствие устранения гипералгезии в очаге воспаления. Ненаркотические анальгетики также ограничивают экссудацию, что прекращает сдавление болевых окончаний в замкнутых полостях (суставы, мышцы, периодонт, мозговые оболочки).

НПВС нормализуют температуру тела при лихорадке, но не снижают нормальную температуру. Жаропонижающий эффект связан с увеличением теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение).

Общие показания к применению НПВС

- В настоящее время НПВС чрезвычайно широко используются практически во всех отраслях медицины и особенно широко в ревматологии. Так, большинство российских и западных ревматологов считают НПВС эффективным и необходимым средством для терапии ревматоидных заболеваний (ревматоидный артрит, реактивный синовит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит)
- Так же некоторые НПВС применяются в качестве анальгетиков (болевого синдром различного генеза с воспалительным компонентом) и антипиретиков (лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях)

Детям показаны жаропонижающие препараты

Детям с сердечно - сосудистой патологией и склонным к судорожным состояниям они должны назначаться уже при T **37,5 ° С – 38 ° С.**

Наибольшее значение в качестве жаропонижающих средств в педиатрической практике имеет **ибупрофен**. В последнее время в качестве жаропонижающего средства у детей стали использовать **напроксен**.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частым осложнением противовоспалительной терапии является повреждение желудочно-кишечного тракта.

НПВС снижают аппетит, вызывают изжогу, тошноту, эпигастральную боль, диарею, эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенное действие).

Механизм ульцерогенного эффекта НПВС обусловлен двумя независимыми механизмами — местным повреждением слизистой оболочки желудка и системным истощением цитопротективных ПГ. Ингибирование ЦОГ-1 вызывает уменьшение синтеза ПГ и простаглицина, которые выполняют гастропротективную функцию.

Для уменьшения ульцерогенного действия НПВС их комбинируют с препаратами гастропротективных простагландинов (например, в состав препарата «Артротек» входит диклофенак и мизопростол – аналог простагландина E1).

Общие противопоказания

- Язвенная болезнь ЖКТ
- Тяжелые нарушения функции печени и почек
- Нарушение кроветворения
- Бронхиальная астма
- Индивидуальная непереносимость

Противопоказания к применению НПВС

Возраст до 1 года (для отдельных препаратов — до 12 лет),

повышенная кровоточивость,
предстоящее оперативное
вмешательство,

последний триместр беременности,
кормление грудью.

Длительность действия некоторых НПВС

Препарат	Длительность действия, ч
Ацетилсалициловая кислота	4-6
Диклофенак	8-12
Ибупрофен	6-8
Индометацин	6-12
Мелоксикам	24
Напроксен	12
Нимесулид	12
Пироксикам	24
Целекоксиб	12-24

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (Аспирин, Аспро, Колфарит)

малые дозы – 30-325 мг – вызывают торможение агрегации тромбоцитов;
средние дозы – 1,5-2 г – оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие;
большие дозы – 4-6 г – обладают противовоспалительным эффектом.

ИНДОМЕТАЦИН

*(Индоцид, Индобене, Метиндол,
Эльметацин)*

Индометацин является одним из наиболее мощных НПВС. Он больше, чем другие НПВС, ухудшает почечный кровоток, поэтому может значительно ослаблять действие диуретиков и антигипертензивных средств.

ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЙ

*(Вольтарен, Диклобене, Диклонат П,
Наклофен, Ортофен)*

Обладает сильным и быстрым анальгезирующим действием. При выраженном болевом синдроме (почечная или печеночная колика, послеоперационные боли, боли при травме) вводится внутримышечно.

ИБУПРОФЕН (*Бруфен, Мотрин*)

По силе противовоспалительного действия уступает многим другим препаратам данной группы.

Анальгезирующее и жаропонижающее действия преобладают над противовоспалительной активностью.

НАПРОКСЕН (*Напросин*)

Обладает сильным анальгезирующим и жаропонижающим действием. Противовоспалительный эффект развивается медленно, с максимумом через 2-4 недели.

ФЕНИЛБУТАЗОН (*Бутадион*)

Фенилбутазон следует использовать как *резервное НПВС* при *неэффективности других препаратов, коротким курсом*. Наибольший эффект отмечается при болезни Бехтерева, подагре.

Усиливает выведение из организма мочевой кислоты.

ПИРОКСИКАМ (*Фельден, Пирокам, Эразон*)

Обладает *сильным* *противовоспалительным* *эффектом*, который *развивается* *медленно* – в течение 1-2 недель постоянного приема. Максимальный эффект отмечается через 2-4 недели. Оказывает быстрое и выраженное *анальгезирующее* действие, *особенно* *при* внутримышечном введении.

ЛОРНОКСИКАМ (*Ксефокам*)

НПВС из группы оксикамов – хлортеноксикам. По ингибированию ЦОГ превосходит другие оксикамы, причем примерно в одинаковой степени блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, занимая промежуточное положение в классификации НПВС, построенной по принципу селективности. Обладает выраженным анальгезирующим и противовоспалительным действием.

МЕЛОКСИКАМ (*Мовалис*)

Является представителем нового поколения НПВС – селективных ингибиторов ЦОГ-2. Благодаря этому свойству мелоксикам *избирательно тормозит образование простагландинов, участвующих в формировании воспаления.* В то же время, он значительно слабее ингибирует ЦОГ-1, поэтому меньше влияет на синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток, выработку защитной слизи в желудке и агрегацию тромбоцитов.

ЦЕЛЕКОКСИБ (*Целебрекс*)

Представитель селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Не нарушает синтез тромбоксана, поэтому не влияет на агрегацию тромбоцитов.

Обладает выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием.

Рофекоксиб (виокс)

Избирательный ингибитор ЦОГ-2.

Оказывает выраженное
противовоспалительное,
анальгезирующее и жаропонижающее
действие.

Нимесулид (нимесил)

Преимущественный ингибитор ЦОГ-2.

Обладает антиоксидантной активностью.

