

**ТЕМА ЛЕКЦИИ:**

**НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ  
АНАЛЬГЕТИКИ.**

**НПВС.**

# **НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ - это болеутоляющие ЛС, ингибирующие циклооксигеназу.**

В отличие от наркотических анальгетиков – ненаркотические **не вызывают лекарственной зависимости и не угнетают дыхательный и кашлевой центры.**

В РФ доля НПВС –до 30% фарм.рынка.

**БОЛЬ** (ноцицепция) - это защитная сигнальная реакция организма на повреждение, снижающая качество жизни («сторожевой пес здоровья»).

Более 90% заболеваний связаны с болью.

## **Виды боли**

по длительности

**Острая боль**

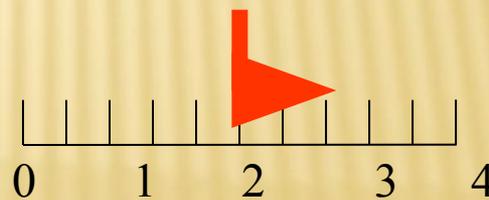
(до 3 месяцев)

**Хроническая боль**

(свыше 3 месяцев)

по интенсивности болевого синдрома

по визуально-аналоговой шкале: **слабая, умеренная, сильная, очень сильная.**



Боли нет, Слабая, Умеренная, Сильная, Очень сильная

# Причины боли

**1. Соматическая боль** (импульсы боли - в задние рога СМ)  
«телесная» - зубы, надкостница, суставы и связки, кожа, слизистые.

- **травматическая**

- **воспалительная**

характерна постоянная боль, уменьшающаяся в покое

**2. Висцеральная боль** (импульсы боли - в боковые рога СМ)  
«внутренняя» - капсулы и стенки внутренних органов.

- **ишемическая**

- **спастическая**

- **конгестивная**

характерна приступообразная боль (колики).

**3. Онкологическая боль** (интоксикационная)

**4. Нейропатическая боль** (психогенная)

«фантомная» - эффективен Габапентин



Не существует  
«идеального» и  
универсального  
анальгетика.

**Первые ННА - САЛИЦИЛАТЫ** – лат. *Salix alba* - ива белая:

**Гиппократ** (460-377 до н.э. - **2400 лет назад**) применял кору белой ивы при лихорадке и болях при родах.

Авл Корнелий Цельс (1 век н.э.) – описал 4 классических признака воспаления и использовал экстракт коры ивы для уменьшения этих симптомов.

1827 г. - из коры ивы выделен гликозид **салицин**

1838 г. - **экстракция салициловой кислоты** из коры ивы

1860 г. - **синтез салициловой кислоты** и ее применение при ревматизме (С.П.Боткин)

**1869 г. – синтез ацетилсалициловой кислоты** (химик «Bayer» Феликс Хофман) – для отца-ревматика, плохо переносящего горький вкус экстракта коры ивы.

1899 г. – главный фармаколог «Bayer» Герман Дресер предложил название «Аспирин»: греч. *a-*отрицание, лат. *spirea*-спиральный, указывая на синтетическое происхождение препарата.

# ФАРМАКОДИНАМИКА А-А и НПВС

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

## ИНГИБИРОВАНИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

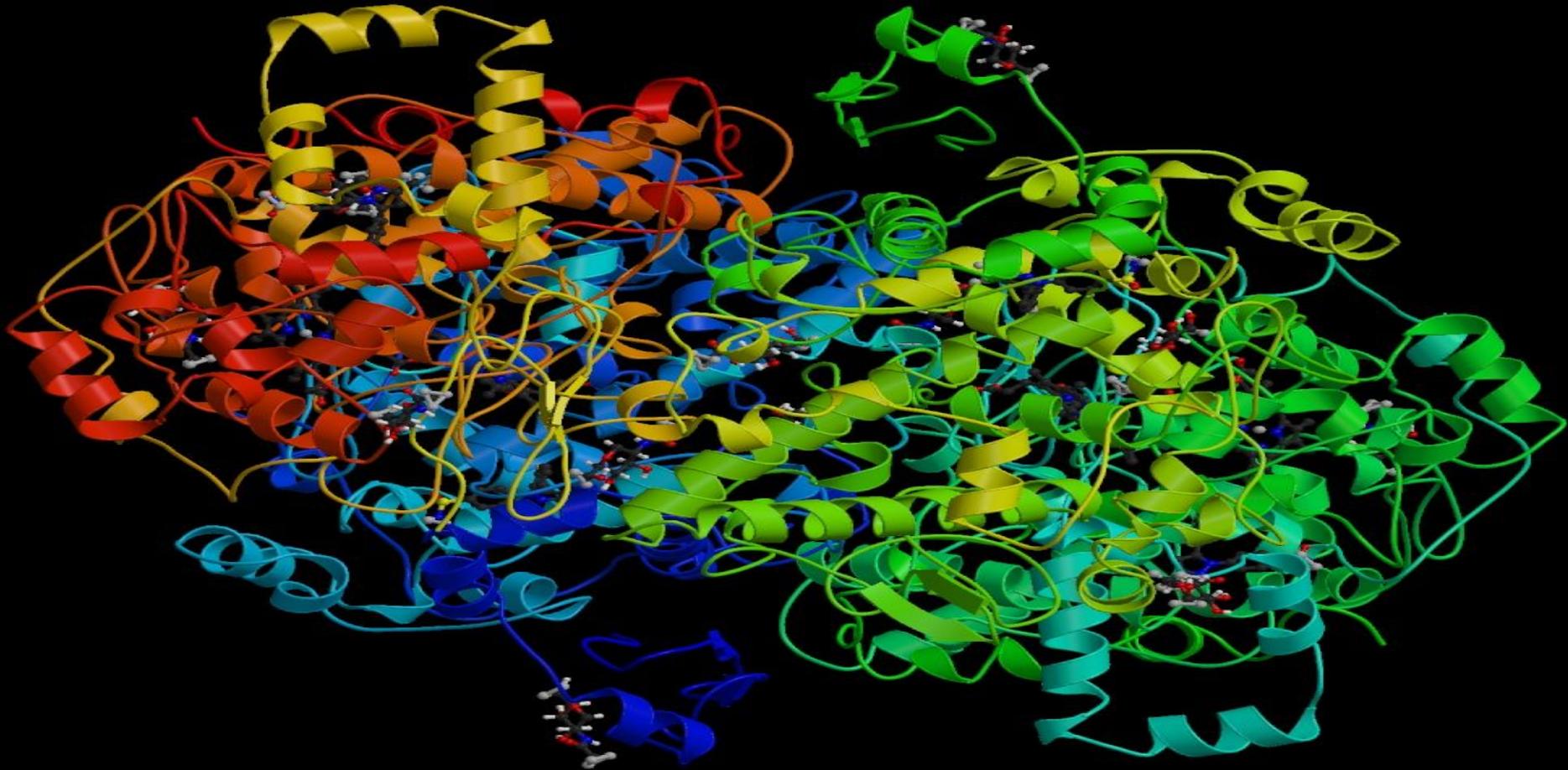
(ЦОГ, СОХ, эндопероксид-простагландин-синтетаза) -  
ацилирование N-концевой группы серина 514

Циклооксигеназа (ЦОГ) — фермент, катализирующий синтез простаноидов, в том числе простагландинов, простаглицина и тромбоксана.

ЦОГ-1 – желудок, тромбоциты, бронхи, почки

ЦОГ-2 (индуцибельная) – при повреждении

# Циклооксигеназа



Получено из: [Protein Database-Rutgers](https://www.rcsb.org/entry/1Z7Q)

# ФАРМАКОДИНАМИКА НПВС



# Эффекты стимуляции Пг-рецепторов:

## БОЛЬ, ГИПЕРТЕРМИЯ, ВОСПАЛЕНИЕ

Эйкозаноид	Рецептор	Эффекты
ПГЕ <sub>2</sub>	EP <sub>1</sub>	Сокращение мышц бронхов и ЖКТ
	EP <sub>2</sub>	<b>Расслабление артериол</b> , бронхов, ЖКТ
	EP <sub>3</sub>	Сокращение мышц бронхов, матки, угнетение секреции желудочного сока, <b>повышение секреции нейтральной слизи</b> , торможение липолиза, снижение выделения медиаторов в ЦНС
ПГF <sub>2</sub>	FP	<b>Сужение венул</b> . Сокращение миометрия.
ПГD <sub>2</sub>	DP	Расширение сосудов, антиагрегантный эффект, расслабление мышц матки и ЖКТ
ПГI <sub>2</sub> (Простациклин)	IP	Расширение сосудов кожи, <b>антиагрегантный эффект</b>
ТХА <sub>2</sub> (Тромбоксан)	TP	Сужение сосудов, <b>агрегация тромбоцитов</b>

Классификация современных ненаркотических анальгетиков:

# I. АНАЛЬГЕТИКИ-АНТИПИРЕТИКИ

(токсичные препараты, плохо проникают в воспаленные ткани и полость суставов, оказывают два эффекта - анальгетический и жаропонижающий).

**Для НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО использования – не более 7 дней подряд**

Парааминофенолы (анилиды): гепатотоксичны

**+** Парацетамол - ингибитор ЦОГ-3 (?),

ингибитор свободнорадикальной экспрессии ЦОГ-2 в ЦНС (?).

*(Калпол, Колдакт, Панадол, Фервекс, Эффералган)*

Таблетки и свечи по 0,125, 0,2 и 0,5. 6% суспензия для приема внутрь .

Пиразолоны: гематотоксичны

**+** Метамизол (*Анальгин, Баралгин М, Максиган, Спазган*)

Производные гетероарилуксусной кислоты:

**Кеторолак** – самый сильный (в инъекциях)

*(Пироксикам, Кеторолак, Кеторолак)*

# II. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

(проникают в очаг воспаления, оказывают центральные эффекты - анальгетический + жаропонижающий и периферические (в тканях) - противовоспалительный)

## 1. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

(риск осложнений > 30%)

### Салицилаты (арил-карбоновые кислоты):

**+** ацетилсалициловая кислота - ЦОГ-1 ( $D_{min}$ )

(Аспирин, КардиАСК, Тромбо АСС)

(таблетки по 0,1, 0,25, 0,3, 0,325, 0,5, и 1,0.)

### Пиразолидины:

**+** фенилбутазон (Бутадион)

### Производные индолуксусной кислоты:

**+** индометацин (Метиндол), Сулиндак, Этодолак

### Производные фенилуксусной (арилуксусной) кислоты:

**+** диклофенак (Вольтарен), Ацеклофенак (Аэртал)

Таблетки 0,025. Свечи 0,025, 0,05 и 0,1. 2,5% инъекц.р-р по 3 мл.

## Оксикамы:

**Мелоксикам** - в малых дозах – селективный ингибитор ЦОГ-2. Эффект через 8-12 часов. **Пироксикам, Теноксикам**

## Производные пропионовой кислоты:

**Ибупрофен** (*Нурофен*); **Напроксен** – («Евростандарт» у детей);  
**Кетопрофен** (*Кетонал, Фастум*), **Декскетопрофен**.

**2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2** (осложнения в 12-15 %)

Коксибы : - кардиотоксичны

**Целекоксиб** (*Целебрекс*), **Рофекоксиб**

**3. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2** (осложнения 5-8 %)

Производные сульфонанилида: ингибиторы РАПП (рецепторы активации пролиферации пероксисом) и ЦОГ-2

**Нимесулид** (*Нимулид, Нимесил, Найз*)

*Таблетки по 0,1. Гель 1%.*

## **III. ПРЕПАРАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП**

**Тизанидин, Клонидин:**  $\alpha$ -2-АМ.

**Габапентин, Баклофен** - агонисты ГАМКв - рецепторов.

**Глюкозамина сульфат, Хондроитина сульфат, Гиалуронат.**



# ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

## Осложнения

Эффекты

Интоксикация

Кома

Коллапс. Дыхательная, почечная, печеночная недостаточность

Гипопротромбинемия, лихорадка, дегидратация, метаболический ацидоз, центральная гипервентиляция, звон в ушах

Противовоспалительный

Урикозурический

Аналгезия

Нормотермия

Антитромбоцитарный

Кристаллурия, нефроз, повышение АД

Ульцерогенный эффект

Нарушения гемостаза, геморрагии

Гиперчувствительность (энзимопатии)

Аллергические реакции

**1. Анальгетический эффект** (Снижение синтеза  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGF}_{2\alpha}$  - угнетение синтеза, высвобождения, и инактивация ноцицептивных медиаторов (брадикинина, субстанции P) - угнетение проведения болевых импульсов в спинном мозге)

**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) эти НПВС могут применяться, но они уступают по обезболивающей активности наркотическим анальгетикам. (лекарственные формы - для парентерального применения)

**Наиболее эффективны** – Нимесулид, Кеторолак, Кетопрофен, Лорноксикам и Диклофенак в средних дозах (3-4 таблетки в сутки), длительность приема - до 5-7 дней.

**Наиболее безопасны** - Нимесулид

## **2. Жаропонижающий эффект -**

**снижение синтеза  $\text{PGE}_1$  в центре терморегуляции (в гипоталамусе)**

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

**Наиболее эффективны - Парацетамол и Нимесулид (средние дозы в 1-2 приема, не более 7 дней).**

**Внимание: Метамизол и АСК у детей (до 5 лет) могут вызвать реактивный психоз**

### 3. Противовоспалительный эффект

развивается при создании высоких концентраций НПВС в тканях

- ↓ синтеза  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{F}_{2\alpha}$
- Угнетение синтеза и высвобождения, инактивация медиаторов воспаления (в том числе - ревм. фактора
- 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.

## 4. Антиагрегационный эффект –

уменьшение «склеивания» друг с другом тромбоцитов (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.

Синтез  $ПрI_2$  (простациклина - антиагреганта) обратимо угнетается в эндотелии сосудов (на несколько часов). Следовательно, для того, чтобы развился антиагрегантный эффект, ацетилсалициловую кислоту надо принимать достаточно редко - 1 раз в сутки.

**В малых дозах Ацетилсалициловая кислота (по 50-325 мг в сутки) удлиняет время кровотечения (у молодых и пожилых людей)**  
**В больших дозах АСК не влияет на агрегацию у молодых людей!**

**Все НПВС угнетают синтез протромбина в печени - увеличивается время свертывания крови (гипокоагуляция).**

## **5. Иммуносупрессивный эффект**

**Выражен умеренно, проявляется при длительном применении и имеет "вторичный" характер: снижая проницаемость капилляров, НПВС затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.**

- 1. Ревматические заболевания**
- 2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата**
- 3. Неврологические заболевания.**
- 4. Почечная, печеночная колика.**
- 5. Болевой синдром различной этиологии**
- 6. Лихорадка**
- 7. Профилактика артериальных тромбозов.**
- 8. Дисменорея.**

- **Все НПВС хорошо всасываются из ЖКТ, хорошо проникают в ЦНС (липофильные)**
- **Большинство НПВС хорошо проникает в полость суставов (синовиальную жидкость)**
- **Практически полностью (на 90-98%) связываются с альбуминами плазмы крови, вытесняя при этом другие лекарственные средства**
- **Метаболизируются в печени, выделяются через почки (существует риск раздражения).**
- **$T_{1/2}$  - <4 часов, но Пироксикам, Мелоксикам, Фенилбутазон > 12 часов (риск кумуляции при заболеваниях почек).**

**Начало длительного приема** - любой новый для данного больного препарат - на 1-й прием - 1/4 - 1/2 дозы (таблетки). При хорошей переносимости в течение 2-3 дней суточную дозу можно повысить до максимальной.

## **Широта терапевтического действия -**

- **Наибольшая (100 и > таблеток)** – Нимесулид, Напроксен.
- **Меньшая (10 таблеток)** - Ацетилсалициловая кислота, Фенилбутазон, Индометацин, Пироксикам, Парацетамол (10 таб.).

- **При длительном (недели, месяцы) курсовом приеме внутрь (при ревматических болезнях) - принимать сразу после еды**
- **При нерегулярном приеме (как анальгетики, жаропонижающие) - принимать за 30 минут до еды или через 2 часа после еды, запивая 1/2 - 1 стаканом воды**
- **После приема внутрь - не ложиться в течение 15 минут (профилактика раздражения пищевода)**

- **Раздражение слизистой ЖКТ** особенно АСК, Индометацин и Пироксикам - эрозии у 20%

### Улучшение переносимости:

#### **1. Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2**

Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб

#### **2. Прием синтетического аналога $\text{PGE}_1$ (стимулятор синтеза защитной слизи) - Мизопростол, Сайтотек**

### Менее эффективны:

#### **3. Снижение дозы (АСК - по 325 мг)**

#### **4. Модификации способа введения - кишечнорастворимые формы, ректально, местно или парентерально, запивание содой, слизями и т.д.**

- **Токсическое действие на почки**

- 1. Блокада синтеза ПгЕ<sub>2</sub> и простаглицлина - сужение сосудов почек и снижение почечного кровотока особенно - Парацетамол (чаще 1 таблетки в день), Индометацин, Фенилбутазон.**
- 2. Прямое раздражение ткани почек особенно АСК - интерстициальный нефрит.**
- 3. Задержка выведения мочевой кислоты особенно АСК - в суточной дозе до 4 г. В большей дозе АСК оказывает обратный эффект - урикозурическое действие.**

- **Анемия**

особенно Индометацин, Метамизол, реже АСК - лейкопения, агранулоцитоз

- **Аллергия, Бронхоспазм**

**блокада синтеза  $\text{ПгЕ}_1$  (сокращение бронхов),  
активация синтеза лейкотриенов (отек бронхов)**  
особенно - АСК

- **Токсическое действие на печень**

особенно - Парацетамол (более 140 мг/кг), первые сутки - человек не чувствует себя больным, смерть - на 5 сутки

- **Токсическое действие на ЦНС**

1. **Прямое токсическое действие** (судороги, снижение слуха) - особенно - Ацетилсалициловая кислота (смертельная доза - более 500 мг/кг одномоментно)
2. **Печеночная энцефалопатия (синдром Рея)** особенно - Ацетилсалициловая кислота (у детей до 5 лет в суточной дозе более 150 мг/кг)

- **Токсическое действие на ССС - коксибы**

- **Слабость родовой деятельности**

Угнетение синтеза  $\text{ПгE}_2$  и  $\text{ПгF}_{2\alpha}$  ведет к торможению сокращений маточной мускулатуры

- **Язвенные заболевания ЖКТ** (язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона) с кровотечениями «в анамнезе»
- **Тяжелые нарушения функции печени и почек** («желтуха» - белки глаз, слизистая полости рта; отеки лица, пальцев на руках и боль в пояснице)
- **Снижение количества гранулоцитов в крови** (агранулоцитоз)
- **Бронхиальная астма** (затруднение выдоха)
- **Индивидуальная непереносимость** («аллергия», сыпь на руках, синие пятна на туловище и бедрах)

## **Одновременный прием**

**двух и более НПВС НЕЦЕЛЕСООБРАЗЕН:**

- **Нет доказательств эффективности**
- **Происходит взаимное снижение уровней в тканях и крови** (аспирин снижает уровень других НПВС)
- **Возрастает риск побочных эффектов**

## **НПВС усиливают эффекты:**

- Противовоспалительное действие кортикостероидов, препаратов золота, хинолонов
- Обезболивающее действие наркотиков
- Сахароснижающих средств
- Непрямых антикоагулянтов

## **НПВС повышают токсичность:**

- Алкоголя
- Антибиотиков - аминогликозидов
- Сердечных гликозидов

**«Летальная комбинация»** - Индометацин + Триамтерен (могут вызвать острую почечную недостаточность)

## **НПВС ослабляют эффекты:**

- Гипотензивных средств (задержка солей и воды)

# **Для потенцирования анальгетического эффекта к НПВС обычно добавляют:**

## **Спазмолитики:**

миотропного типа действия - Папаверин

M-холинолитики - Атропина сульфат

## **Противоаллергические (антигистаминные) средства**

Дифенгидрамин (Димедрол)

## **Средства, улучшающие транспорт НПВС через ГЭБ в мозг и тонизирующие мозговые сосуды**

Кофеин, Алкалоиды спорыньи

## **Витамины**

Аскорбиновая кислота

**«Типичные» комбинации - Баралгин, Пенталгин,  
Аскофен, Реопирин, «Литическая смесь»**

**Простудные заболевания, головная боль,  
боль в спине и суставах, дисменорея -  
НИМУЛИД**

**Воспалительные заболевания (ревматизм)  
ДИКЛОФЕНАК**

**Антиагрегант –  
АСПИРИН**