

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

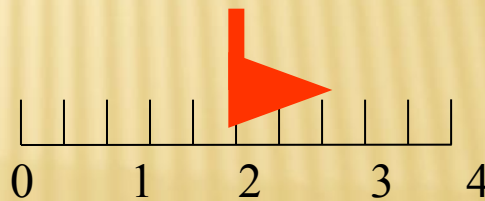
(до 3 месяцев)

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

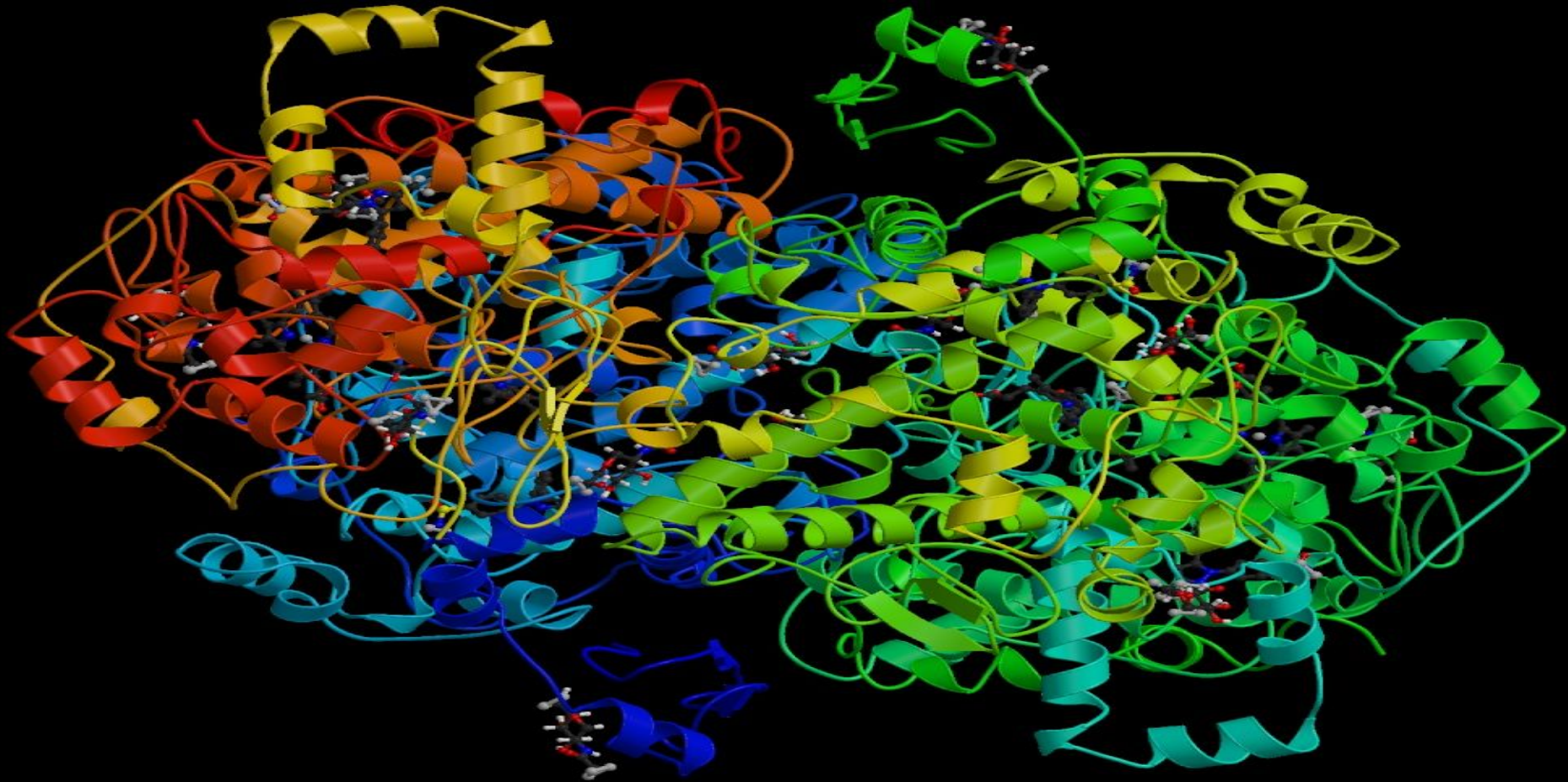
(ЦОГ, СОХ, эндопероксид-простагландин-синтетаза) -
ацилирование N-концевой группы серина 514

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

ЦОГ-1 – желудок, тромбоциты, бронхи, почки

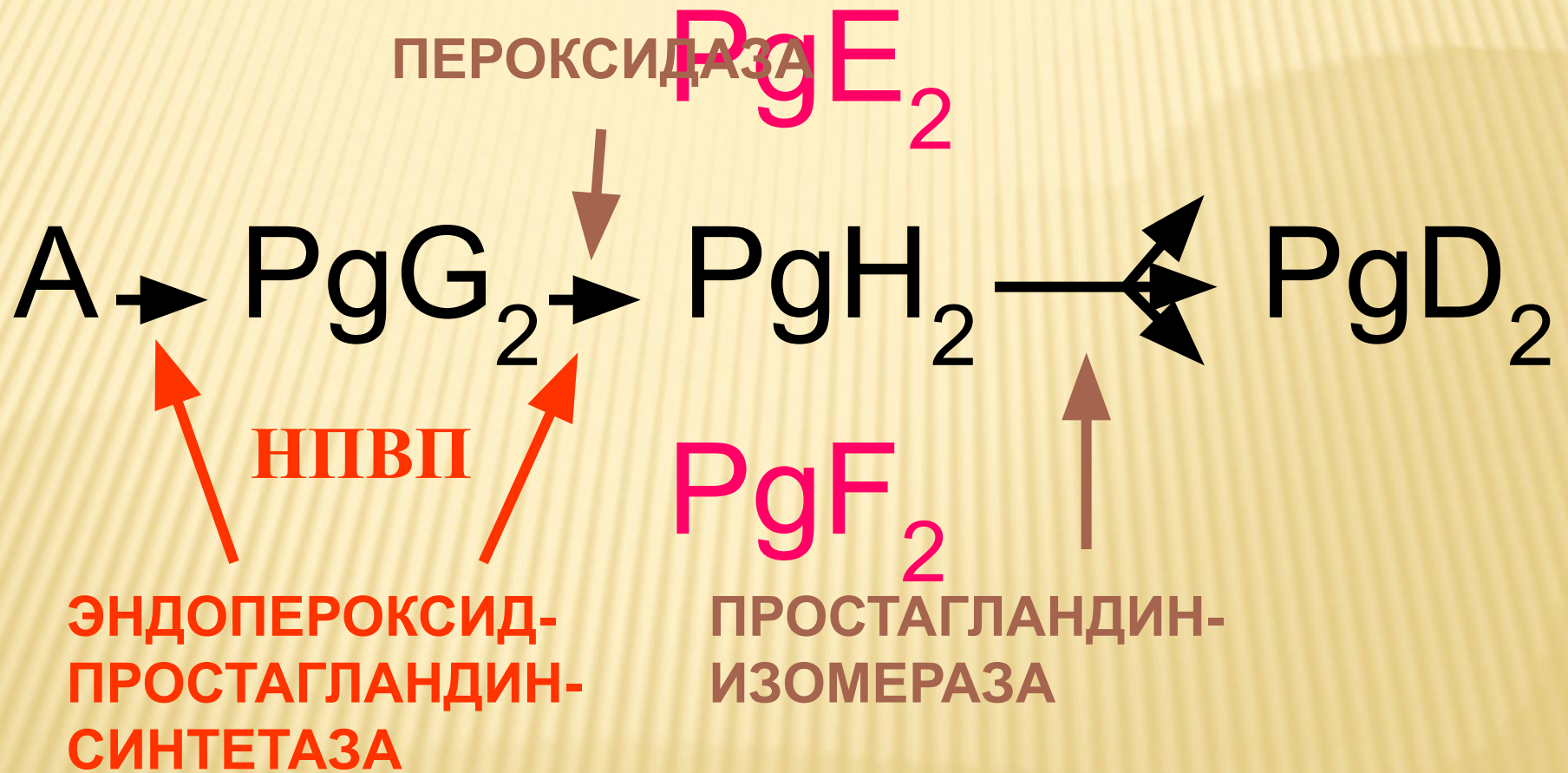
ЦОГ-2 (индуцибельная) – при повреждении

Циклооксигеназа



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

ФАРМАКОДИНАМИКА НПВС



Эффекты стимуляции Пг-рецепторов:

БОЛЬ, ГИПЕРТЕРМИЯ, ВОСПАЛЕНИЕ

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

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)

(Диклофенак, 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%.

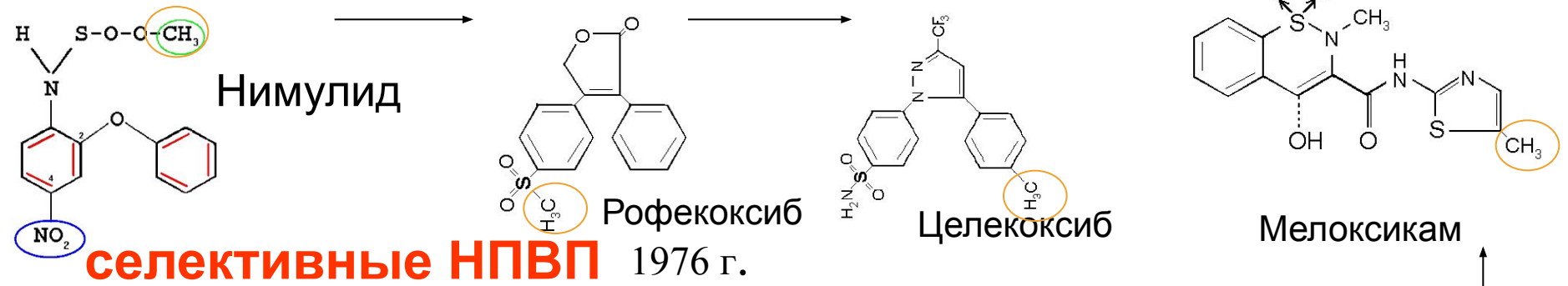
III. ПРЕПАРАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

Тизанидин, Клонидин: α -2-АМ.

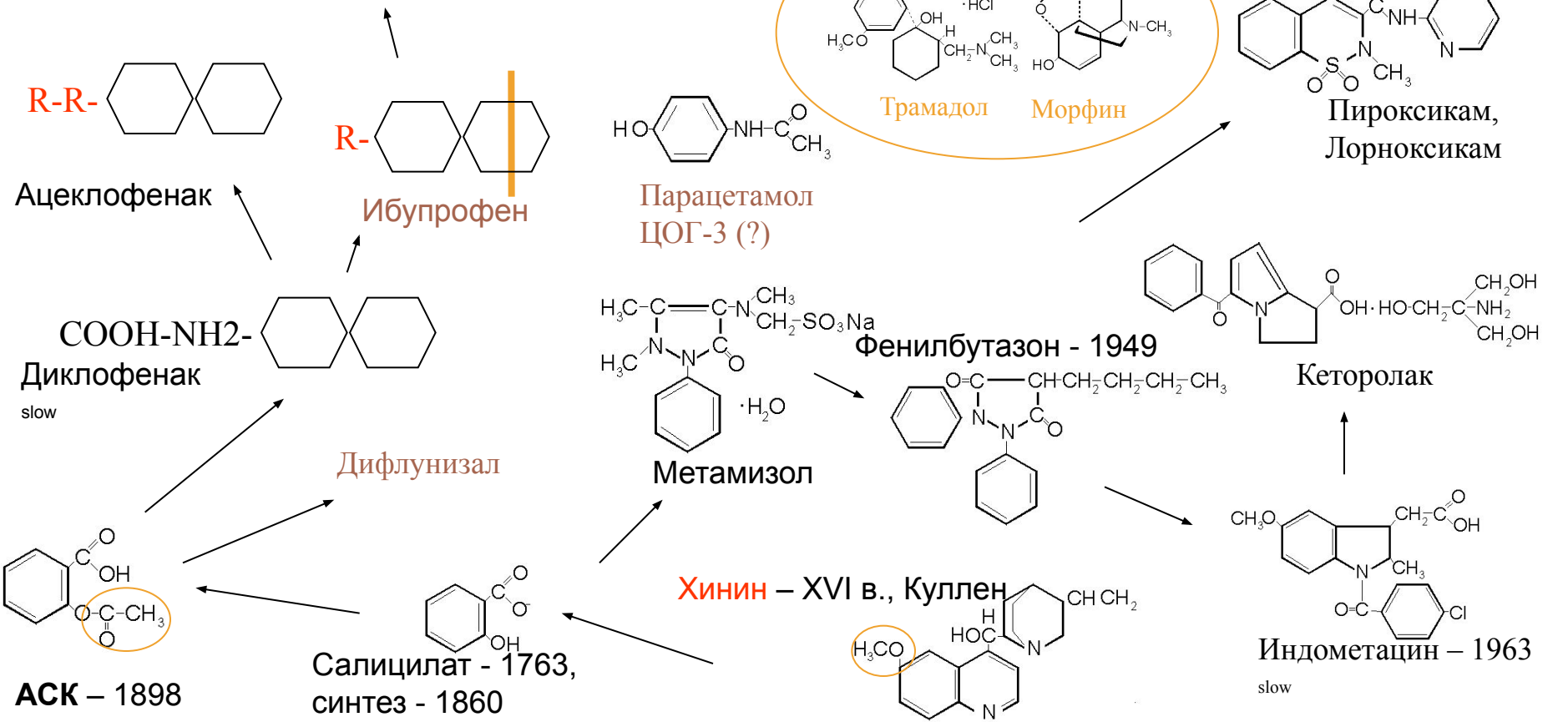
Габапентин, Баклофен - агонисты ГАМКв - рецепторов.

Глюкозамина сульфат, Хондроитина сульфат, Гиалуронат.

Селективные и преимущественные ингибиторы ЦОГ-2



неселективные НПВП



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 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 PG_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 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 ПгЕ₁ (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 ПгЕ₂ 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 ПгE_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 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**