

Ненаркотические анальгетики

Лекция по фармакологии для студентов III курса
лектор - доц. Н.Ю. Жидоморов



Определение ненаркотических анальгетиков

- Ненаркотические анальгетики — это анальгетики, не вызывающие зависимости.
- Ненаркотические анальгетики — лекарственные препараты, обладающие следующими эффектами: обезболивающий; противовоспалительный; жаропонижающий.
- Ненаркотические анальгетики — анальгетики, угнетающие синтез простагландинов.

Отличия ненаркотических анальгетиков от наркотических

- Обезболивание менее универсальное.
- Реализация обезболивающих эффектов происходит не только на центральном, но и на периферическом уровне.
- Не развивается зависимости.
- Практически нет привыкания.
- Не угнетается дыхание.

Классификация ненаркотических анальгетиков

(по химической структуре)

- **Салицилаты** (*ацетилсалициловая кислота (аспирин); салицилат натрия; метилсалицилат*).
- **Производные пиразолона** (*метамизол (анальгин); амидопирин; фенилбутазон (бутадион)*).
- **Производные анилина** (*парацетамол; фенацетин*).
- **Производные антраниловой кислоты** (*фенаматы*) (*мефенамовая кислота; флуфенамовая кислота*).
- **Производные фенилуксусной кислоты** (*диклофенак натрия (ортофен; вольтарен)*).
- **Производные фенилпропионовой кислоты** (*ибупрофен (бруфен); напроксен*).
- **Производные индолуксусной кислоты** (*индометацин; сулиндак*).
- **Оксикамы** (*нифоксикам; мелоксикам*);
- **Сульфонамиды** (*нимесулид; целекоксиб*);
- **Прочие** (*кеторолак*).

Примечание: все ненаркотические анальгетики являются карбоновыми или энолиновыми кислотами

Классификация ненаркотических анальгетиков (по преобладающему эффекту)

■ НПВС

(Нестероидные Противовоспалительные Средства)

(ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, фенаматы, производные фенилуксусной кислоты, производные фенилпропионовой кислоты, производные индолуксусной кислоты, оксикамы).

■ Анальгетики-антипиретики

(анилины, салицилаты (кроме ацетилсалициловой кислоты), производные пиразолона (кроме фенилбутаона)).

Классификация НПВС

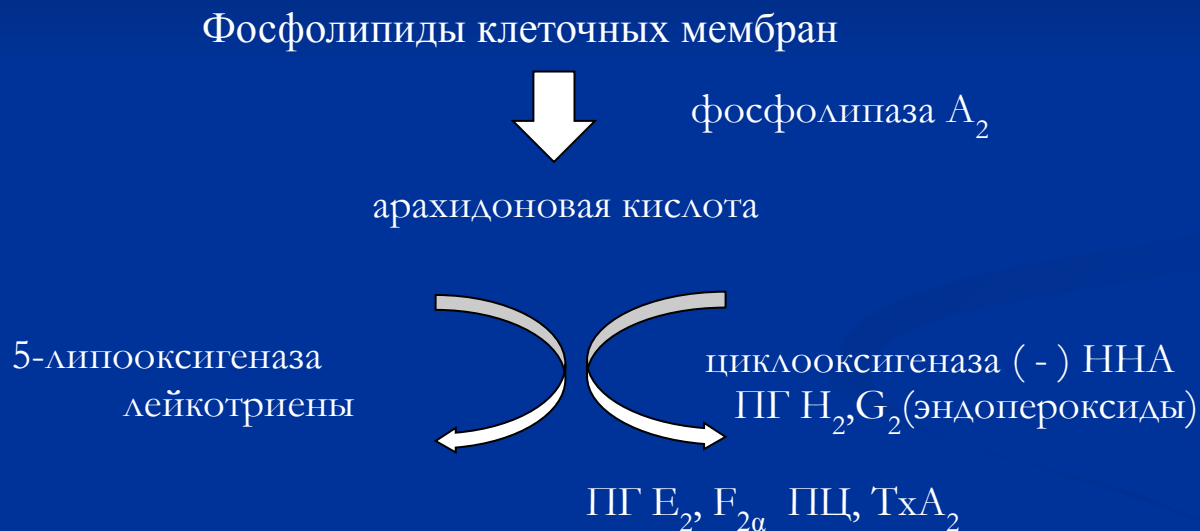
(по точке приложения)

- **Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)** (классические препараты, рассмотренные выше)
- **Избирательные ингибиторы ЦОГ₂**
(мелоксикам (мовалис), нимесулид, целекоксиб)

Простагландины

- **Простагландины** – тканевые гормоны, которые образуются из арахидоновой кислоты при участии ЦОГ.

Каскад арахидоновой кислоты



Основные свойства простациклина и тромбоксана

Простациклин:

- ангиагрегантное действие;
- местное расширение сосудов, улучшение микроциркуляции;
- повышение проницаемости сосудов;
- сенсibilизация болевых рецепторов к брадикинину и другим медиаторам боли.

Тромбоксан:

- проагрегантное действие;
- местный спазм мелких сосудов.

Механизмы противовоспалительного эффекта НПВС

Альтерация (действие слабое)

- Некоторые препараты (*фенилбутазон*) тормозят активность лизосомальных гидролаз.

Экссудация (основная точка приложения)

- Блокируют ЦОГ2 и нарушают образование ПГ в очаге воспаления, сосуды суживаются, ограничивается экссудация → уменьшается отек и гиперемия тканей.
- Уменьшают образования из эндоперекисей свободных радикалов кислорода → снижается повреждение клеточных мембран, ограничивается зона воспаления.
- Уменьшают хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления и инфильтрацию клетками крови.
- Предотвращают клеточную активацию иммунокомпетентных клеток на ранних стадиях воспаления → уменьшается пролиферация Т-лимфоцитов и синтез интерлейкина.

Пролиферация (следствие экссудации)

- Уменьшают деление фибробластов и образование гранулем.
- Снижают риск повреждения клапанов сердца и формирования пороков.
- Замедляют репаративные процессы.

Рейтинг противовоспалительного действия ненаркотических анальгетиков

*индометацин > пироксикам > диклофенак >
фенилбутазон > ацетилсалициловая кислота >
напроксен = ибупрофен*

Механизмы обезболивающего эффекта ненаркотических анальгетиков

Периферические

- уменьшение воспаления;
- уменьшение чувствительности ноцицепторов к медиаторам боли;
- уменьшение биосинтеза и высвобождения эндогенных альгогенов.

Центральные

- нарушается процесс суммации болевых импульсов;
- повышается выделение β -эндорфинов.

Рейтинг болеутоляющего действия ненаркотических анальгетиков

*кеторолак > диклофенак > индометацин >
метамизол > пироксикам > напроксен > ибупрофен
> фенилбутазон > ацетилсалициловая кислота*

Рейтинг жаропонижающего действия ненаркотических анальгетиков

*диклофенак > пироксикам > метамизол >
индометацин > амидопирин > напроксен >
ибупрофен > фенилбутазон > мефенамовая кислота
> парацетамол = ацетилсалициловая кислота*

Другие эффекты отдельных ненаркотических анальгетиков, которые могут использоваться в клинике

- Антиагрегантное действие (*ацетилсалициловая кислота, индометацин*).
- Заращение открытого артериального протока.
- Ослабление сокращений гладкой мускулатуры беременной и небеременной матки.
- Урикозурическое действие (выражено у *фенилбутазона*, есть и у салицилатов)
- Антипедикулезное действие (выражено у *фенилбутазона*)

Побочные эффекты ненаркотических анальгетиков

- Геморрагии, тромбоцитопения
(ацетилсалициловая кислота, индометацин)
- Угнетение лейкопоэза (пиразолонь)
- Повреждения слизистой ЖКТ
- Задержка натрия и воды (*амидопирин, метамизол, фенилбутазон, индометацин*)
- Метгемоглобинемия (анилины)
- Синдром Рейя (ацетилсалициловая кислота)
- Синдром Видаля (салицилаты, пиразолонь, индометацин)

История вопроса

- 1827 г. — из коры ивы получен салицин
- 1838 г. — получена салициловая кислота
- 1860 г. — синтезирован салицилат натрия
- 1869 г. — синтезирована ацетилсалициловая кислота (АСК)
- 1875 г. — обнаружена противовоспалительная активность АСК
- 1884 г. — начало клинического использования антипирина (пиразолон)
- 1886 г. — синтезирован фенацетин (производное анилина)
- 1899 г. — выпущен препарат АСК (Байер)
- 1936 г. — в предстательной железе обнаружены простагландины (фон Эйлер)
- 1970-е гг. — раскрыта роль простагландинов в механизме действия аспирина
- За последние 20-40 лет синтезированы несколько групп НПВС
- За последние 10 лет обнаружено несколько избирательных ингибиторов ЦОГ₂